

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ ПРИ ТЕРАПИИ ЭКУЛИЗУМАБОМ

Кобилянская В.А., Шилова Е.Р., Морозова Т.В., Тарковская Л.Р.,
Бессмельцев С.С., Папаян Л.П.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

*191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д.16,
тел./факс (812) 274-56-50 / (812) 717-25-50, bloodscience@mail.ru.*

Резюме. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редкое, приобретенное, прогрессирующее и инвалидизирующее системное заболевание с жизнеугрожающими осложнениями. ПНГ характеризуется хроническим комплемент – зависимым гемолизом, который обуславливает риск развития таких тяжелых состояний, как артериальный и венозный тромбоз. У всех обследованных нами больных с ПНГ протромботическое состояние характеризовалось повышением активности фактора VIII и уровня D-димера, а также функциональной активности тромбоцитов у пациентов с наиболее выраженными признаками гиперкоагуляции. Скрининговые тесты (активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое по Квику, количество фибриногена), а также активность естественных антикоагулянтов – антитромбина, протеина С и уровень протеина S были в пределах нормальных значений. На сегодняшний день экулизумаб является единственным эффективным средством патогенетической терапии ПНГ и представляет собой моноклональное антитело, блокирующее образование терминального комплекса активации комплемента на этапе активации C5-компонента и формирования мембран-атакующего комплекса. Учитывая, что при ПНГ развивается протромботическое состояние, для оценки терапевтической эффективности препарата экулизумаба важно было оценить его влияние на состояние системы гемостаза. Исследование показало, что лечение экулизумабом уже в течение первых месяцев оказывает нормализующее действие на систему гемостаза пациентов с ПНГ, о чем свидетельствуют снижение до нормальных значений уровня D-димера, активности фактора VIII и функциональной активности кровяных пластинок.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), комплемент-зависимый гемолиз, тромботические осложнения, гемостаз, экулизумаб.

CHANGES IN THE PARAMETERS OF THE HEMOSTATIC SYSTEM IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA DURING ECULIZUMAB THERAPY

Kobilyanskaya V.A., Shilova E.R., Morozova T.V., Tarkovskaya L.R., Bessmeltsev S.S., Papayan L.P.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

191024, St. Petersburg, ul. 2-ya Sovetskaya, 16,

tel. / fax (812) 274-56-50 / (812) 717-25-50, bloodscience@mail.ru.

Abstract. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare, acquired, progressive and disabling systemic disease with life-threatening complications. PNH is characterized by chronic complement-dependent hemolysis, which causes the risk of developing such severe conditions as arterial and venous thrombosis. In all patients with PNH we examined, the prothrombotic state was characterized by an increase in the activity of factor VIII and the level of D-dimer, as well as the functional activity of platelets in patients with the most pronounced signs of hypercoagulability. Screening tests (activated partial thromboplastin time, prothrombin according to Quick, the amount of fibrinogen), as well as the activity of natural anticoagulants - antithrombin, protein C and the level of protein S were within the normal range. To date, eculizumab is the only effective means of pathogenetic therapy for PNH and is a monoclonal antibody that blocks the formation of the terminal complement activation complex at the stage of activation of the C5 component and the formation of a membrane-attacking complex (MAC). Considering that a prothrombotic state develops in PNH, in order to assess the therapeutic efficacy of eculizumab, it was important to assess its effect on the state of the hemostasis system. The study showed that eculizumab treatment already within the first months has a normalizing effect on the hemostasis system of patients with PNH, as evidenced by a decrease in the D-dimer level, factor VIII activity and the functional activity of platelets to normal values.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), complement-dependent hemolysis, thrombotic complications, hemostasis, eculizumab.

Введение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редкое, жизнеугрожающее, прогрессирующее, инвалидизирующее заболевание, характерным проявлением которого является неконтролируемая активация системы комплемента, в результате чего усиливается внутрисосудистый гемолиз, приводящий к высвобождению свободного гемоглобина. Истинная заболеваемость ПНГ неизвестна, но по данным имеющихся эпидемиологических исследований распространенность ПНГ составляет около 13–16 человек на 1 млн. населения [1,2,3,7]. Опираясь на указанные результаты

эпидемиологических исследований, можно предположить, что российская когорта пациентов с ПНГ составляет около 2300 человек. Заболевание может развиваться в любом возрасте, но наиболее часто дебют заболевания приходится на 30–40 лет [2,3,5].

В основе патогенеза этого тяжелого заболевания лежит появление ПНГ-клона. Термином ПНГ-клон называют клоны клеток со своеобразным нарушением структуры мембраны – сниженной экспрессией или отсутствием на поверхности клеток белковых структур, обеспечивающих защиту собственных клеток от деструктивного воздействия активированного комплемента. Причиной возникновения патологических клонов являются соматические мутации PIGA – гена, кодирующего синтез GPI (гликозил-фосфатидил-инозитольных) якорных протеинов в гемопоэтических стволовых клетках. В результате появляется аномальная популяция клеток, в первую очередь, эритроцитов, характеризующаяся повышенной чувствительностью клеточной оболочки к комплементу за счет нарушения присоединения «защитных» белков GPI-якорным структурам. У страдающих ПНГ данный дефект является самостоятельной патологией, и размер клона колеблется в широких пределах [15,16,17,19]. Наряду с самостоятельным заболеванием ПНГ-клон различной величины встречается почти у 70% больных апластической анемией (АА), у 10%–15% миелодиспластическим синдромом, реже при других онкогематологических заболеваниях. Кроме того, возможны различные варианты соотношения клеток в пределах клона с полным или частичным дефектом экспрессии якорных протеинов на наружной мембране. Хроническая активация альтернативного пути комплемента при дефиците GPI-якорных протеинов приводит к развитию ПНГ с такими характерными проявлениями, как гемолитическая анемия с типичным внутрисосудистым гемолизом и снижением концентрации оксида азота в тканях [1,5,12,13]. Исследованиями последних лет показано, что для ПНГ характерно выраженное протромботическое состояние, которое имеет сложный патофизиологический механизм и клинически проявляется как венозными, так и артериальными тромбозами различной локализации. Обусловленный ПНГ хронический гемолиз значительно увеличивает риск тромботических событий, которые наблюдаются у 29%–44% больных, являясь причиной летального исхода в 40%–67% случаев тяжелого течения ПНГ. Существенно, что первый эпизод тромбоза может стать фатальным, увеличивая при этом риск летального исхода в 5–10 раз (4,6,8,14). Тромботические события могут иметь место при небольшом размере ПНГ-клона, минимальном гемолизе, легкой анемии. Существенно, что обычно используемая антикоагулянтная терапия не предотвращает развитие тромботических осложнений [11, 20, 21].

С учетом тяжести и высокого уровня смертности при многих комплемент-зависимых заболеваниях, включая ПНГ, терапевтическая блокада терминальной части комплемента была

главной целью медицинских исследований в течение последних десятилетий [3,22,23,24]. Вошедший в современную клиническую практику препарат экулизумаб на сегодняшний день является единственным эффективным средством патогенетической терапии и представляет собой моноклональное антитело, блокирующее образование терминального комплекса активации комплемента на этапе активации C5-компонента и формирования мембран-атакующего комплекса [9,10,12,13]. Являясь безопасным и эффективным ингибитором терминальной части комплемента, экулизумаб полностью изменил жизнь пациентов с ПНГ благодаря эффективному купированию комплемент-зависимого гемолиза, значительному уменьшению частоты жизнеугрожающего тромбоза, поражения почек и легочной гипертензии, а также значительному улучшению качества жизни. Учитывая, что при ПНГ развивается протромботическое состояние, усугубляющее клинические проявления заболевания, для оценки терапевтической эффективности препарата экулизумаб важно было оценить его влияние на состояние системы гемостаза у пациентов с ПНГ в динамике лечения.

Цель исследования. Оценить изменения в системе гемостаза у пациентов с ПНГ под влиянием терапии экулизумабом.

Материалы и методы. Обследовано 5 пациентов, страдающих ПНГ. Из них 4 женщины и 1 мужчина в возрасте от 29 до 50 лет. На момент проведения исследований у всех пациентов определена гемолитическая ПНГ, в том числе у 2 пациенток, как трансформация из апластической анемии с полной ремиссией после комбинированной иммуносупрессивной терапии и у одной пациентки – сочетанная форма нетяжелой АА и ПНГ (АА/ПНГ). Диагноз классической гемолитической ПНГ установлен исходно у 2 пациентов. Длительность заболевания от момента диагностики ПНГ до назначения таргетной терапии колебалась от 3 месяцев до 20 лет. Размер ПНГ-клона, определенный по гранулоцитам, у 3 больных превышал 90%, у одной пациентки колебался в пределах 80–90%, еще у одной – 50–60%. У всех пациентов до начала таргетной терапии имелись клинико-лабораторные признаки хронического внутрисосудистого гемолиза, а у двух больных и периодические гемолитические кризы, требующие проведения инфузионной дезинтоксикационной терапии и применения методов экстракорпоральной детоксикации. У всех 5 больных выявлялась анемия различной степени выраженности с колебаниями уровня гемоглобина в пределах 69–103 г/л. Заместительная гемокомпонентная терапия эритроцитсодержащими средами потребовалась трем пациентам.

У обследованных нами больных не имелось документированных тромботических событий. Одному пациенту, 32 лет, с длительным анамнезом и тяжелым течением заболевания, сопровождавшимся абдоминальным болевым синдромом, профилактически до начала терапии назначался Тромбо-Асс (100 мг в сутки), прием которого продолжался в

процессе таргетной терапии (50 мг в сутки). Больная с АА/ПНГ одновременно с экулизумабом по поводу АА получала монотерапию циклоспорином в дозе 5 мг/кг массы тела. Длительность лечения экулизумабом (препарат Солирис© и препарат Элизария©) составляла на момент проведения исследований от 3 до 88 месяцев. Лечение экулизумабом проводилось по стандартной программе. Положительный эффект с удовлетворительным контролем комплемент-опосредованного гемолиза и стабилизацией уровня гемоглобина без трансфузионной поддержки отмечен у всех 5 больных. Показатели системы гемостаза исследовали до начала и через 2 месяца после начала таргетной терапии. С этой целью наряду с общепринятыми скрининговыми тестами (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый тест (ПТ), уровень фибриногена по Клауссу), определяли также: активность фактора VIII, активность протеина С, антитромбина, уровень свободного протеина S и уровень D-димера (количественным методом). Исследования проводились на коагулометре ACL Elit Pro (Instrumentation Laboratory). Функциональную активность тромбоцитов в процессе лечения оценивали с помощью исследования их агрегации на агрегометрах AP-2110 (СОЛАР) и AT-02 (НПФ «МЕДТЕХ»). Измерялась максимальная амплитуда индуцированной агрегации кровяных пластинок при использовании АДФ в конечной концентрации 1 мкМ, и 5 мкМ, коллагена в концентрации 2 мкг/мл и ристомидина в концентрации 1,2 мг/мл [6,7,8]. Исследование проводилось в цитратной плазме на фоне умеренно сниженного числа кровяных пластинок, колебания которого у больных составили от 90 до $170 \times 10^9/\text{л}$.

Результаты. Как видно из таблицы 1, у всех 5 пациентов до начала терапии экулизумабом показатели общепринятых в клинической практике скрининговых тестов таких, как АПТВ, ПТ и концентрация фибриногена не отличались от нормы и сохранялись на таком же уровне через 2 месяца лечения.

Таблица 1.

Показатели плазменного звена гемостаза у больных ПНГ на фоне лечения экулизумабом

Тесты	Норма	П.1		П.2		П.3		П. 4		П.5	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ПТ, %	86-114	94,1	92,7	105	99,7	95,7	92,9	106	110	92,4	90,9
АПТВ, индекс	0,8-1,1	0,88	0,82	0,83	0,89	0,89	1,0	0,96	0,91	0,9	0,83
Фибриноген, г/л	1,8-4,0	3,9	3,5	4,0	3,9	3,2	3,9	2,8	2,5	2,9	2,7
Активность антитромбина, %	80-120	90	87	102	99	110	105	89	87	97	90
Активность	75-127	79	77	100	97	109	98	92	109	87	112

протеина С, %											
Уровень протеина S, %	72-123	80	83	95	75	97	73	98	90	109	120
Активность ф. VIII, %	58-180	254	187#	190	165*	212	176*	209	154*	204	167*
Уровень D-димера, нг/мл	<243	476	200*	531	187*	357	211*	305	190*	419	205*

– снижение показаний после лечения экулизумабом

* – нормализация показаний после лечения экулизумабом

Аналогичная картина отмечалась и в отношении естественных антикоагулянтов: активность антитромбина, протеина С и уровень свободного протеина S, оставались в пределах нормальных значений на всем протяжении исследования. В то же время у всех пациентов до начала терапии экулизумабом имело место значительное повышение активности фактора VIII и уровня D-димера, что, как известно, отражает состояние гиперкоагуляции. В ходе лечения экулизумабом были получены данные, свидетельствующие о достижении нормальных значений уровня D-димера у всех обследованных и активности фактора VIII у 4 из 5 пациентов.

Результаты исследования функциональной активности тромбоцитов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели агрегации тромбоцитов у больных ПНГ на фоне лечения экулизумабом

	Максимальная амплитуда, %							
Индукторы агрегации	АДФ				Коллаген		Ристомин	
Конечная концентрация индуктора	1 мкМ		5 мкМ		2 мкг/мл		1,2 мг/мл	
Нормальные колебания	8 – 25		33 – 65		38 – 73		51 – 95	
Пациенты, № п/п	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	10,7	9,7	72,2	65,1*	76,6	72,3*	89,7	88,3
2	22,2	21,5	68,1	60,4*	77,4	68,5*	66,3	66,0
3	12,3	12,0	64,4	62,3	56,6	55,8	57,4	56,8
4	20,2	20,0	57,4	57,0	52,0	52,2	53,4	53,1
5	14,3	14,1	48,3	48,0	47,4	47,2	65,8	65,3

* – нормализация показаний после лечения экулизумабом

Как видно из данных, представленных в таблице 2, только у двух пациентов, №1 и №2, перед началом лечения наблюдалось повышение агрегации тромбоцитов с АДФ в конечной концентрации 5 мкМ и коллагеном по сравнению с нормой. Эти больные отличались от других пациентов и более выраженными признаками гиперкоагуляции. У них были самые высокие значения активности фактора VIII и уровня D-димера. На фоне лечения экулизумабом у данных пациентов наблюдалась нормализация исходно повышенной агрегации тромбоцитов, равно как и снижение до нормальных значений плазменных показателей. В остальных случаях различий показателей агрегации до и после лечения не обнаружено.

Обсуждение. Наиболее частой причиной смертности больных ПНГ являются тромботические события. Известные на сегодняшний день механизмы тромбоза при ПНГ многофакторны [10,11]. В основе патологических изменений лежит хроническая, неконтролируемая активация комплемента и развивающийся в результате нее хронический комплемент-зависимый гемолиз. Высвобождение свободного гемоглобина из гемолизированных эритроцитов напрямую влияет на потребление оксида азота эндотелием, ускоряя его в 600 раз по сравнению с гемоглобином эритроцитов [14]. В результате деплеция окиси азота, вызываемая повышением уровня свободного гемоглобина в плазме крови, обуславливает сокращение гладкой мускулатуры, включая сокращение стенки сосудов со снижением тока крови, и нарастание прокоагулянтных сдвигов с активацией и агрегацией тромбоцитов. Прокоагулянтному состоянию способствуют также непосредственное токсическое действие свободного гемоглобина, функциональные особенности лейкоцитов и тромбоцитов – производных патологического клона, а также «взаимоактивирующая» связь системы коагуляции с системой комплемента. Эти эффекты способствуют развитию у больных ПНГ протромботического состояния с последующей реализацией в тромботические осложнения различной локализации. Проведенное нами исследование состояния гемостаза до начала лечения экулизумабом выявило у всех 5 наблюдаемых больных, страдающих ПНГ, выраженные признаки гиперкоагуляции, что согласуется с данными других авторов [4,10,25]. Признаки гиперкоагуляции характеризовались исключительно повышением активности фактора VIII и уровня D-димера. Что касается функциональной активности тромбоцитов, ее повышение имело место только у двоих с наиболее высокими значениями фактора VIII и D-димера. Общепринятые в клинической практике тесты, используемые для оценки состояния плазменного звена гемостаза (АПТВ, ПТ и фибриноген), при этом оказались неинформативными для диагностики гиперкоагуляции.

До появления экулизумаба лечение ПНГ было паллиативным и не влияло на патогенез заболевания. Оно фокусировалось лишь на попытках контролировать анемию и боль, и не было направлено на борьбу с прогрессирующими, жизнеугрожающими осложнениями. Поэтому пациенты продолжали страдать от проявлений ПНГ, у них сохранялся высокий уровень смертности. Так, 35% пациентов с ПНГ умирали в течение 5 лет после установления диагноза и 50% – в течение 10 лет [11,14]. Экулизумаб – первое рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, специфически связывающееся с белком комплемента C5 терминального комплекса, предотвращая его переход в активную форму и формирование мембран-атакующего комплекса, тем самым подавляя комплемент-зависимый внутрисосудистый гемолиз и активацию тромбоцитов. В этой связи представлялось важным оценить влияние экулизумаба на состояние системы гемостаза у пациентов с ПНГ. В ходе лечения экулизумабом у всех наблюдаемых нами больных ПНГ нормализовался уровень D-димера, у 4 из 5 пациентов активность фактора VIII достигла нормальных значений. Нормализовалась и функциональная активность тромбоцитов у двух пациентов с наиболее выраженными признаками гиперкоагуляции. Сохранение показателей естественных антикоагулянтов в пределах нормальных значений на протяжении всего срока наблюдения не объясняет механизм развития гиперкоагуляции при ПНГ, что требует дальнейшего изучения.

Выводы. Лечение экулизумабом уже в течение первых месяцев оказывает нормализующее действие на систему гемостаза пациентов с ПНГ. Об этом свидетельствуют снижение до нормальных значений уровня D-димера, активности фактора VIII и функциональной активности кровяных пластинок. Выявленные особенности действия экулизумаба на систему гемостаза открывают новые возможности предупреждения развития опасных для жизни тромботических событий у больных ПНГ, что будет способствовать снижению летальности и повышению качества их жизни.

Список литературы.

1. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобуринемии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015; 1: 18-26.
2. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология*. 2017; 10 (3): 331-341.

3. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Национальное гематологическое общество. *Онкогематология*. 2014; 2: 20-28.
4. Кобилянская В.А., Шилова Е.Р., Морозова Т.В., Бессмельцев С.С. Маркеры гиперкоагуляционного состояния системы гемостаза у пациентов с апластической анемией. *Вестник гематологии*. 2016; 12 (2): 34-35.
5. Шилова Е.Р. Клиническое значение ПНГ-клона. Принципы ведения больных. *Вестник гематологии*. 2018; 14 (1): 28-32.
6. Одесская Т.А. К вопросу о кровотечениях неясной этиологии (тромбоцитопатии врожденного и приобретенного характера). *Проблемы гематологии*. 1974; 19:49-58.
7. Шитикова А.С. Классификация врожденных тромбоцитопатий. Наследственные и приобретенные тромбоцитопатии. *Сборник научных трудов*. 1989: 9-20.
8. Шилова Е.Р., Морозова Т.В., Кобилянская В.А. Особенности изменений в тромбоцитарном звене гемостаза у больных апластической анемией. *Вестник гематологии*. 2018; 14 (1): 64.
9. Шилова Е.Р., Глазанова Т.В., Чубукина О.Е., Кобилянская В.А. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у пациентов с апластической анемией: проблемы, особенности, анализ клинического случая. *Клиническая онкогематология*. 2019; 12(3): 319-28.
10. Новичкова Г.А., Петрова У.Н., Калинина И.И., Масчан А.А. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей (обзор литературы). *Гематология*. 2016; 5: 15-20.
11. Anita Hill, Richard J. Kelly, Peter Hillmen. Тромбоз при пароксизмальной ночной гемоглобинурии. *Blood*. 2013; 121 (25): 4985-4996.
12. Dmytrijuk A., Robie-Suh K., Cohen M.H., Rieves D. et al. FDA report: eculizumab for treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncologist*. 2008; 13(9): 993-1000.
13. Al-Ani F., Lazo-Lagner A. Eculizumab in the management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient selection and special consideration. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016; 12: 1161-1170.
14. Bi S., Fan J., Liu Q. An unusual cause of cerebral venous sinus thrombosis Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Neurosciences*. 2011; 16: 267-269.
15. Brodsky A., Mazzocchi O. Sanchez F., Khursigara G. et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with Budd-Chiari syndrome progressing despite anticoagulation. *ExpHematolOncol*. 2012; 1(1): 26.

16. Hillmen P., Muus P., Risitano A.M. et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007; 110: 4123-4128.
17. Hill A., Kelly RJ. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013; 121: 4985-4996.
18. Hillmen P, Muss P, Duhrsen U. Risitano A.M. Effect of the complement inhibitor on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007. Dec 1; 110 (12): 4123-4128.
19. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010; 85: 553-559.
20. Makaryus J.N., Haperlin J.L., Lau J.F. Oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism *Nat Rev Cardiol* . 2013 Jul;10(7):397-409. doi: 10.1038/nrcardio.2013.73.
21. Kelly R. J, Hill A, Arnold L.M. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011; 117: 6786-6792.
22. Reiss U.M, Schwartz J, Sakamoto KM, Puthenveetil G, Ogawa M, Bedrosian CL, Ware RE. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Pediatr Blood Cancer*. 2014Apr 29 doi: 10.1002.
23. Weitz IC, Razavi P, Rochanda L. et al. Eculizumab therapy results in rapid and sustained decreases in markers of thrombin generation and inflammation in patients with PNH independent of its effects on hemolysis and microparticle formation. *Thromb. Res*. 2012; 130 (3): 361-368.
24. V. Kobilyanskaya, E. Shilova, L. Papayan, T. Morozova, L. Tarkovskaya. Some hypocoagulation changes in the haemostasis sistem patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) during eculizumab therapy (The 3th International Congress 2020, on Rare Diseases (RARE2020), Poster.