

Клинические рекомендации

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Проект

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **D59.5**

Возрастная группа: **Дети/взрослые**

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Национальное гематологическое общество
- Национальное общество детских гематологов и онкологов
- Федерация лабораторной медицины

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	10
2.1 Жалобы и анамнез.....	10
2.2 Физикальное обследование.....	10
2.3 Лабораторные диагностические исследования	10
2.3.1 Диагностика анемии и внутрисосудистого гемолиза.....	10
2.3.2 Определение ПНГ-клона	11
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	12
2.5 Другие диагностические исследования.....	13
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	14
3.1 Патогенетическая терапия.....	14
3.2 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	15
3.3 Сопроводительная терапия.....	16

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	18
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	18
6. Организация медицинской помощи	19
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	20
Критерии оценки качества медицинской помощи	20
Список литературы.....	20
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	25
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	28
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	31
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	33
Приложение В. Информация для пациента	34

Список сокращений

ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия

АА – апластическая анемия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МДС – миелодиспластический синдром

НМГ – низкомолекулярные гепарины

СКК – стволовая кроветворная клетка

МАК – мембраноатакующий комплекс

GPI – гликозилинозитолфосфат

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

ХБП – хроническая болезнь почек

ГКС – глюкокортикостероиды

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Термины и определения

Пароксизмальная ночная гемоглинурия (ПНГ) – это редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органических осложнений.

Внутрисосудистый гемолиз – это процесс разрушения собственных эритроцитов в сосудистом русле, обусловленный, преимущественно, комплемент-опосредованными механизмами и ассоциированный с высвобождением большого количества свободного гемоглобина в плазму крови.

Гемолитический криз – резкое нарастание клинических проявлений ПНГ, снижение показателей гемоглобина и эритроцитов, сопровождающееся повышением лабораторных маркеров активности гемолиза - непрямого билирубина, активности ЛДГ, количества ретикулоцитов, в большинстве случаев связанное с предшествующим воздействием провоцирующих факторов - инфекции, применение некоторых лекарственных препаратов и др.

Прорывной гемолиз – утрата контроля внутрисосудистого гемолиза, в т.ч. с развитием гемолитического криза, на фоне регулярной патогенетической терапии ПНГ. Фармакокинетический прорывной гемолиз развивается у пациентов с индивидуальными параметрами снижения концентрации экулизумаба за 1-4 дня до очередного введения препарата в поддерживающей фазе. Фармакодинамический прорывной гемолиз связан с комплемент-активирующими состояниями (инфекции, операции, беременность и др.) и может развиваться у любого пациента.

ПНГ-клон - клетки-потомки стволовой кроветворной клетки с мутацией гена *PIGA*, в результате которой нарушается экспрессия мембранных белков, в том числе защищающих клетки от разрушения системой комплемента.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В основе патогенеза ПНГ лежит комплемент-опосредованный лизис эритроцитов, обусловленный приобретенным генетическим дефектом, приводящим к нарушению экспрессии на поверхности клеток важнейших регуляторных гликопротеинов.

Генетические мутации

Согласно современной концепции патогенеза ПНГ, в стволовой кроветворной клетке (СКК) происходит соматическая мутация гена *PIGA*, локализованном на X-хромосоме [1,2]. В результате этой приобретенной мутации нарушается биосинтез гликозилинозитолфосфата (GPI) – гликолипидной структуры, служащей «якорем» для фиксации на поверхности клеток множества гликопротеинов, в том числе регулирующих активность комплемента. Следствием этого является полная или частичная утрата клетками-потомками мутантной СКК поверхностных GPI-связанных белков - CD55 и CD59, защищающих клетки от комплемент-обусловленного лизиса [1–5].

Соматическая мутация в гене *PIGA* может происходить в одной или нескольких СКК. В дальнейшем, мутантные СКК получают клональное преимущество, по сравнению с нормальными клетками, что ведет к развитию и манифестации ПНГ. Предполагаемыми механизмами экспансии патологических СКК служат клональная селекция и клональная эволюция.

Система комплемента и роль поверхностных гликопротеинов CD55 и CD59

Система комплемента представляет собой важный компонент врожденного иммунитета, играющий ключевую роль в защите от инфекций и элиминации собственных поврежденных клеток. В нормальных условиях активность системы комплемента строго регулируется рядом растворимых белков, а также гликопротеинами на поверхности клеток, в том числе DAF (CD55) и MIRL (CD59). Активация системы комплемента

обеспечивается тремя разными путями: классическим, лектиновым и альтернативным. Несмотря на различия в триггерах, необходимых для активации каждого из путей комплемента, после каскада реакций все пути приводят к образованию C3-конвертазы, которая расщепляет C3-компонент на два фрагмента: C3a, являющийся провоспалительным анафилотоксином, и C3b. Функции компонента C3b включают опсонизацию патогенов и собственных дефектных клеток, а также активацию следующего этапа каскада комплемента – терминального пути. Наличие C3b необходимо для образования C5-конвертазы, которая расщепляет C5-компонент комплемента на C5a – провоспалительный медиатор, и C5b – инициирующий сборку мембраноатакующего комплекса (МАК) на поверхности клетки [6]. После завершения сборки МАК создает трансмембранный канал в клетке, что приводит к ее гибели [7,8]. В норме активность C3-конвертазы регулируется GPI-связанным гликопротеином CD55, а сборку МАК на поверхности клеток блокирует другой GPI-связанный ингибитор – CD59 [9–11]. В отсутствие CD55 и CD59 на поверхности клеток происходит неконтролируемая активация компонентов комплемента и сборка МАК с последующим лизисом клетки [12].

Система свертывания крови при ПНГ

Механизмы выраженного повышения тромбогенности при ПНГ изучены недостаточно [13]. В процессе гемолиза происходит выброс в сосудистое русло большого количества продуктов распада эритроцитов, в том числе свободного гемоглобина, который обладает способностью вызывать активацию тромбоцитов, приводить к истощению запасов оксида азота и к развитию локального тромбофлебита [14–18]. Все перечисленные факторы ассоциируются с повышенным риском тромбообразования. Помимо протромбогенных эффектов продуктов распада эритроцитов существуют также прямые взаимодействия между системой комплемента и системой свертывания крови: компонент C5a способен индуцировать экспрессию лейкоцитами тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена 1 типа [19,20].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПНГ является крайне редким заболеванием. По данным международного Регистра ПНГ, инициированного в 2003 г., заболеваемость ПНГ составляет 1-1,5 на 1.000.000 населения в год [21,22]. Распространенность составляет 1,59 на 100.000 человек [23].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия согласно МКБ-10 соответствует коду D59.5 «Пароксизмальная ночная гемоглобинурия».

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПНГ целесообразно разделить на 2 основные формы: классическую и ассоциированную с другими гематологическими заболеваниями, характеризующимися дисфункцией костного мозга.

1. **Классическая форма** характеризуется клинико-лабораторными признаками внутрисосудистого гемолиза без признаков других заболеваний, связанных с недостаточностью костного мозга (апластическая анемия (АА), миелодиспластический синдром (МДС), первичный миелофиброз).

2. **ПНГ, ассоциированная с апластической анемией, (АА/ПНГ), миелодиспластическим синдромом (МДС/ПНГ) и, крайне редко, миелофиброзом (первичный миелофиброз /ПНГ).** В этих случаях у пациентов с доминирующей клинической и гематологической картиной перечисленных заболеваний имеются клинические и лабораторные признаки внутрисосудистого гемолиза, а в периферической крови определяется клон клеток с ПНГ-фенотипом.

Применение данной классификации зачастую затруднено, так как почти у всех пациентов с классической ПНГ имеет место костномозговая недостаточность различной степени выраженности [24].

В ряде зарубежных классификаций и в предыдущей версии российских клинических рекомендаций выделяется «субклиническая форма ПНГ», характеризующаяся присутствием в крови пациентов минорного клона ПНГ в отсутствии клинических и лабораторных признаков гемолиза. По мнению авторов, данную ситуацию следует рассматривать не как форму заболевания, а как приобретенное носительство патологической мутации и, как следствие, минорного ПНГ-клона, не требующее специфического терапевтического вмешательства, но подлежащее динамическому наблюдению специалистов-гематологов и тестированию размера клона в динамике. Наличие минорных клонов ПНГ является важной биологической характеристикой, подтверждающей приобретенный характер и отражающей иммунопатофизиологию основного заболевания (обычно АА, реже МДС).

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПНГ в большинстве случаев развивается постепенно в виде медленно нарастающей слабости, утомляемости, эпизодов желтухи и темной мочи, иногда с субфебрильной температурой. Выраженное ухудшение состояния может наступать в момент гемолитического криза [25].

Клинические проявления ПНГ целесообразно разделить на несколько категорий:

1) Симптомы, обусловленные гемолитической анемией.

Пациенты жалуются на повышенную утомляемость, одышку, тахикардию, желтушность кожи и слизистых, потемнение мочи (вплоть до черной). Состояние может значительно ухудшаться во время гемолитических кризов, развитие которых зачастую провоцируется инфекциями.

2) Симптомы, обусловленные тромботическими осложнениями.

Тромбозы являются наиболее частой причиной смерти пациентов с ПНГ. Венозные тромбозы встречаются несколько чаще артериальных и характеризуются необычной локализацией: тромбозы собственных вен печени (синдром Бадда-Киари), сосудов портальной системы, венозных синусов головного мозга. Симптоматика в данных случаях определяется локализацией тромбоза.

3) Симптомы, обусловленные гладкомышечной дистонией.

Предположительно данная категория симптомов обусловлена истощением пула оксида азота (NO), ассоциированным с повышенной концентрацией свободного гемоглобина в плазме крови. Наиболее характерными клиническими проявлениями гладкомышечной дистонии у пациентов с ПНГ являются: дисфагия и спазм пищевода, абдоминальные боли, эректильная дисфункция.

4) Другие симптомы.

Пациенты с ПНГ имеют в 6 раз более высокий риск развития хронической болезни почек (ХБП), что может быть обусловлено как тромбозами микрососудов почек, так и повреждающим действием депозитов железа, накапливающегося в паренхиме почек в результате распада эритроцитов [26].

Примерно у 1/3 пациентов с ПНГ, не получающих патогенетической терапии ингибиторами комплемента, развиваются симптомы легочной гипертензии. Основной жалобой пациентов с легочной гипертензией является одышка. Вероятными причинами развития легочной гипертензии могут служить как спазм легочных артериол вследствие

истощения пула оксида азота в результате активного гемолиза, так и хронические тромбозы мелких ветвей легочной артерии [27].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз ПНГ устанавливается на основании характерной клинической и лабораторной картины внутрисосудистого гемолиза и выявления в периферической крови ПНГ-клона методом проточной цитометрии.

2.1 Жалобы и анамнез

См. раздел «Клиническая картина»

2.2 Физикальное обследование

См. раздел «Клиническая картина»

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Стандартом диагностики ПНГ у пациентов с клинической и лабораторной картиной внутрисосудистого гемолиза является определение GPI-связанных гликопротеинов на поверхности эритроцитов (CD59), нейтрофилов (CD24/FLAER), моноцитов (CD14/FLAER) методом проточной цитометрии. Ранее использовавшиеся пробы Хема (кислотная проба) и Хартмана (сахарозная проба) в настоящее время имеют лишь историческое значение и не рекомендуются к применению.

2.3.1 Диагностика анемии и внутрисосудистого гемолиза

Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ПНГ или впервые установленным диагнозом ПНГ исследование рутинных лабораторных показателей с целью диагностики гемолитической анемии, оценки функционального состояния внутренних органов (печени и почек), электролитного состава крови, углеводного обмена, сывороточных показателей метаболизма железа, системы гемостаза, маркеров хронических инфекций [22,24,28]:

- общий (клинический) анализ крови развернутый, определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, определение размеров эритроцитов, исследование уровня ретикулоцитов в крови.
- анализ крови биохимический общетерапевтический (определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, ЛДГ, исследование

уровня калия, натрия, ионизированного кальция, глюкозы, креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, билирубина связанного (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного), ферритина, исследование железосвязывающей способности сыворотки, исследование в сыворотке крови уровня трансферрина, железа, исследование уровня свободного гемоглобина в плазме крови, при доступности – исследование уровня гаптоглобина крови)

- прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)
- непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса)
- коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)
- общий (клинический) анализ мочи с определением гемосидерина

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: для активного внутрисосудистого гемолиза характерно повышение активности ЛДГ, общего билирубина за счет непрямой фракции, свободного гемоглобина плазмы, а также истощение гаптоглобина и появление гемосидерина в моче.

**Непрямая проба Кумбса проводится только пациентам, получающим заместительные гемотрансфузии.*

2.3.2 Определение ПНГ-клона

Рекомендуется: иммунофенотипирование клеток периферической крови для диагностики ПНГ расширенной панелью маркеров, включая FLAER (флюоресцентно-меченый аэролизин) (исследование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии) пациентам с подозрением на ПНГ [29–32].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *диагноз ПНГ следует заподозрить у пациентов со следующими клиническими и лабораторными проявлениями заболевания:*

- *Наличие признаков внутрисосудистого гемолиза*
- *Наличие признаков гемолиза в комбинации с:*
- *Гипохромной и/или микроцитарной анемией*
- *Абдоминальными болями*
- *Дисфагией*
- *Тромбозами*
- *Нейтро- или тромбоцитопенией*

- Тромбозы редких локализаций или с необычными проявлениями:
- Тромбозы собственных вен печени (синдром Бадда-Киари), тромбозы сосудов портальной системы, венозных синусов головного мозга, вен кожи)
- Сопутствующая гемолитическая анемия
- Неясная цитопения
- Признаки костномозговой недостаточности
- Предполагаемая или доказанная АА
- Предполагаемый или доказанный МДС
- Цитопенические синдромы, этиология которых осталась не ясной после полноценного гематологического обследования.

Проточная цитометрия позволяет выявить процент клеток с дефицитом или полным отсутствием GPI-связанных гликопротеинов (GPI-AP). Выделяют 3 типа эритроцитов: эритроциты с нормальной экспрессией GPI-AP (I типа), эритроциты с частичным дефицитом GPI-AP (II типа), эритроциты с полным отсутствием GPI-AP (III типа). Ответ дается лабораторией в виде процентного содержания того или иного типа клеток в периферической крови. При проведении исследования ПНГ-клона методом проточной цитометрии необходимо руководствоваться рекомендациями международного общества клинической цитометрии (ICCS) от 2018 г. [33,34], согласно которым ПНГ-клон оценивается по нескольким клеточным линиям (эритроциты, нейтрофилы, моноциты). При исследовании только лишь эритроцитов возможно искажение истинного размера ПНГ-клона в результате предшествующих гемотрансфузий и/или комплемент-опосредованного лизиса дефектных эритроцитов. Определение GPI-дефицитных нейтрофилов и моноцитов является более точным тестом для оценки истинного размера ПНГ-клона [29,35]. Высокочувствительная проточная цитометрия позволяет выявлять ПНГ-клон размером 0,01% и более.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Инструментальные исследования при ПНГ применяются для диагностики вероятных осложнений заболевания, а также выявления сопутствующей патологии, которая может оказывать влияние на течение и прогноз основного заболевания.

- **Рекомендуется:** всем пациентам с впервые установленным диагнозом ПНГ проводить рутинное обследование с целью выявления осложнений (тромботических, легочной гипертензии) и выявления сопутствующей патологии, включающее [13]:

- УЗИ-исследование органов брюшной полости (комплексное), ультразвуковая доплерография сосудов брыжейки, дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы;
- прицельную рентгенографию органов грудной клетки;
- регистрацию электрокардиограммы, расшифровку, описание и интерпретацию электрокардиографических данных;
- эхокардиографию [27].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при выявлении у пациентов с ПНГ характерных осложнений - тромбозов различных локализаций, проводится дообследование, включающее УЗИ, МРТ/КТ с внутривенным контрастированием для подтверждения тромбоза и определения его точной локализации [13]. Использование внутривенного контрастирования должно быть строго обосновано в связи с дополнительным риском развития нефропатии и острого почечного повреждения на фоне активного внутрисосудистого гемолиза.*

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение исследований костного мозга: получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), а также получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов, цитогенетическое исследование (кариотип) костного мозга у пациентов с подозрением на ПНГ или с впервые выявленным ПНГ-клоном с целью дифференциальной диагностики классической ПНГ и АА/ПНГ, МДС/ПНГ и первичный миелофиброз/ПНГ [36].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *исследование костного мозга должно включать морфологическое, цитохимическое (окраска на сидеробласты), кариологическое и, по возможности, молекулярное исследование миелокариоцитов для дифференциальной диагностики классической ПНГ и формы, ассоциированной с другим гематологическим заболеванием (АА, МДС, первичный миелофиброз).*

При подозрении на апластическую анемию или МДС взрослым пациентам показано гистологическое исследование костного мозга и выполнение FISH-исследований согласно рекомендациям при соответствующих заболеваниях.

Спонтанное уменьшение размера клона ПНГ может быть признаком клональной трансформации в МДС и ОМЛ и требует повторного исследования костного мозга.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

В настоящее время для патогенетической терапии ПНГ применяются препараты, подавляющие активность системы комплемента и, соответственно, предотвращающие комплемент-зависимый лизис эритроцитов в кровеносном русле.

3.1 Патогенетическая терапия

*Экулизумаб** представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против C5-компонента комплемента.*

*Лечение экулизумабом** приводит к остановке внутрисосудистого гемолиза, исчезновению или уменьшению трансфузионной зависимости, снижению частоты тромботических осложнений, улучшению или стабилизации функции почек, снижению выраженности легочной гипертензии и в целом к достоверному увеличению продолжительности жизни пациентов с ПНГ [26,27,37–41].*

• **Рекомендуется:** патогенетическая терапия экулизумабом** у пациентов с ПНГ с активным внутрисосудистым гемолизом (уровень общей ЛДГ более 1,5 верхней границы нормы) в следующих клинических ситуациях [26,27,37–40]:

- Наличие в анамнезе тромботических осложнений, в развитии которых ведущую роль играет внутрисосудистый гемолиз
- Трансфузионная зависимость вследствие хронического гемолиза
- Наличие симптомов гладкомышечной дистонии, обусловленных гемолизом (дисфагия, абдоминальные боли, боли в груди и др.)
- Нарушения функциональной способности почек, обусловленные внутрисосудистым гемолизом, включая эпизоды острого повреждения почек и критерии хронической болезни почек.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: терапия экулизумабом** и другими препаратами, блокирующими активность терминального комплекса системы комплемента, сопряжена с повышенным риском развития инфекционных осложнений, прежде всего, менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*). В соответствии с этим пациентам, не менее чем за 2 недели до начала терапии экулизумабом**, показана вакцинация поливалентной менингококковой вакциной, с последующей ревакцинацией в соответствии с существующими в РФ стандартами. В экстренных случаях, когда терапию экулизумабом** необходимо начать раньше чем через 2 недели после вакцинации, пациенту следует назначить профилактическую антибактериальную терапию [42].

В случае наступления беременности у пациентки с ПНГ, не имеющей вышеуказанных показаний, решение о начале и длительности патогенетической терапии экулизумабом** принимается врачебной комиссией с участием гематологов-экспертов в лечении ПНГ.

При развитии прорывного внутрисосудистого гемолиза на фоне регулярной терапии экулизумабом** следует оценить его связь с потенциальными комплемент-активирующими факторами и интервалом после предшествующего введения препарата. В случае типичного рецидивирующего за 1–4 дня до следующего введения прорывного гемолиза требуется коррекция дозового режима экулизумаба**: повышение дозы до 1200 мг каждые 14 дней или сокращение интервала между введениями стандартной дозы 900 мг до 10–12 дней.

3.2 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в настоящее время является единственным радикальным способом лечения ПНГ, однако проведение ТГСК взрослым пациентам ассоциируется с высокой частотой тяжелых осложнений и соответственно высокой летальностью. В данной связи «классическая» форма ПНГ более не является показанием для проведения ТГСК при условии доступности патогенетического лечения.

Не рекомендуется проведение ТГСК взрослым пациентам с классической формой ПНГ [43,44].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: при ПНГ, ассоциированной с другими гематологическими заболеваниями (АА, МДС), проведение ТГСК может рассматриваться в качестве лечебной опции, согласно показаниям, принятым при данных заболеваниях [43–45].

*При наличии HLA-геноидентичного сиблинга трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток рекомендуется детям до 18 лет с любой формой ПНГ. Терапия экулизумабом** проводится до трансплантации и в течение 4 недель после трансплантации.*

При гипофункции костного мозга, соответствующей критериям тяжелой АА рекомендуется проведения аллогенной ТГСК от HLA-геноидентичного семейного донора или HLA-идентичного неродственного донора пациентам моложе 40 лет. Риск аллогенной ТГСК повышен у больных с наличием тромбозов в анамнезе.

3.3 Сопроводительная терапия

Пациенты с нетяжелым течением ПНГ при отсутствии показаний к началу патогенетической терапии наблюдаются гематологом по месту жительства с регулярным мониторингом клинического статуса и основных лабораторных показателей, отражающих активность гемолиза, степень анемии, функциональную способность печени и почек, состояние свертывающей системы и метаболизма железа.

- **Рекомендуется** проведение заместительных гемотрансфузий пациентам с ПНГ при наличии выраженных симптомов гипоксии по индивидуальным показаниям [46].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при гемотрансфузиях пациентам с ПНГ необходимо руководствоваться существующими в РФ стандартами и рекомендациями по трансфузиологии. Ранее существовавшая теория о необходимости применения в качестве трансфузионной среды только отмытых эритроцитов не нашла своего подтверждения в клинических исследованиях [47]. Для переливания могут использоваться различные эритроцит-содержащие компоненты крови, однако необходимо помнить, что у пациентов с выраженной трансфузионной зависимостью со временем может развиваться аллосенсибилизация, в связи с чем предпочтение необходимо отдавать лейкоредуцированным компонентам крови. Необходимо также помнить о возможном развитии посттрансфузионной перегрузки железом у пациентов, регулярно получающих переливания эритроцит-содержащих компонентов крови.*

При оценке показаний к заместительным гемотрансфузиям необходимо учитывать совокупность факторов: возраст пациента, наличие сопутствующих и интеркуррентных заболеваний, переносимость гипоксии, социальные факторы (работоспособность, профессия и др.)

- **Рекомендуется** как можно быстрее начинать антикоагулянтную терапию пациентам с ПНГ, осложнившейся развитием острых тромбозов любой локализации [13].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: рецидивирующие тромбозы являются частым осложнением ПНГ. В случае развития острого тромбоза любой локализации необходима госпитализация в стационар и немедленное начало антикоагулянтной терапии. Предпочтительно использование низкомолекулярных гепаринов в лечебной дозе. Решение о длительности антикоагулянтной терапии, в том числе профилактической после разрешения тромбоза, должно приниматься индивидуально, с учетом сопутствующих заболеваний, степени тромбоцитопении и доступности патогенетической терапии, так как стандартные режимы профилактической антикоагуляции на данный момент не разработаны. Как правило, на фоне лечения экулизумабом** тромботические осложнения являются редким событием. Данные по использованию новых оральных антикоагулянтов у пациентов с ПНГ на данный момент ограничены отдельными сообщениями.

- **Не рекомендуется** назначение глюкокортикостероидных гормонов пациентам с доказанной ПНГ с целью купирования гемолиза [46,48].

- **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Не рекомендуется** назначение препаратов железа пациентам с ПНГ с целью лечения гипохромной анемии без надежных доказательств наличия абсолютного дефицита железа (низкий ферритин сыворотки, низкое сывороточное железо, низкие средний объем эритроцитов и среднее содержание гемоглобина в эритроцитах) [46,48].

- **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)**

Комментарии: назначение глюкокортикостероидных гормонов и препаратов железа пациентам с ПНГ ассоциируется с повышенной частотой развития тяжелых осложнений: инфекций, тромбозов, почечной недостаточности, увеличением трансфузионной зависимости.

- **Рекомендуется:** проводить терапию фолиевой кислотой** и цианокобаламином** в стандартных дозировках (при дефиците) у пациентов с гемолитической формой ПНГ [28].

- **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)**

Комментарии: у пациентов с ПНГ часто развивается дефицит фолиевой кислоты и витамина В12, что требует проведения дополнительной метаболической терапии для компенсации дефицита.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Специальных методов реабилитации для пациентов с ПНГ не существует. Потребность в реабилитации может возникнуть при развитии жизнеугрожающих осложнений, таких как тромбозы мозговых сосудов или асептические некрозы головок бедренных костей с развитием вторичных коксартрозов. В данных случаях показания к нейрореабилитации или показания к эндопротезированию с последующей ортопедической реабилитацией определяются в порядке, установленном для перечисленных состояний.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактики развития ПНГ не существует.

Пациенты с ПНГ нуждаются в постоянном динамическом наблюдении гематолога и, при необходимости - профильных специалистов в соответствии с характером и тяжестью развившихся осложнений (например, при развитии внепеченочной портальной гипертензии вследствие тромбоза портальной системы необходима консультация и наблюдение портального хирурга).

Периодичность осмотров определяется индивидуально (от 3 до 12 месяцев) и зависит от тяжести течения ПНГ, частоты гемолитических кризов, характера лечения (патогенетическая терапия или заместительные гемотрансфузии), наличия и характера осложнений и сопутствующих заболеваний.

Наблюдение пациентов с ПНГ, помимо контроля рутинных показателей, включает мониторинг размера ПНГ-клона.

- **Рекомендуется** всем пациентам с установленным диагнозом ПНГ проведение диспансерных осмотров для контроля за динамикой процесса, оценки эффективности лечения и коррекции терапевтических назначений [49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с «классической» ПНГ, АА/ПНГ и МДС/ПНГ определение размера ПНГ клона методом проточной цитометрии с частотой 1 раз в 6 месяцев [29,31,48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам без клинических проявлений ПНГ, но с ранее выявленным ПНГ-клоном, контроль размера патологического клона методом проточной цитометрии:

- при исходном ПНГ-клоне >1% - с частотой 1 раз в 6 месяцев, а также незамедлительно при клиническом ухудшении или развитии тромботических осложнений [29,31,48];

- при исходном ПНГ-клоне <1% - с частотой 1 раз в 12 месяцев [29,31,48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация медицинской помощи

Показания для экстренной госпитализации пациентов с ПНГ в медицинскую организацию:

1. Развитие гемолитического криза и/или тромботических осложнений и/или тяжелого инфекционно-воспалительного процесса (пневмония, сепсис, особенно у пациентов, получающих патогенетическую терапию ингибиторами комплемента).

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. Диспансерное обследование, в т.ч. при первичной постановке диагноза;
2. Диспансерное обследование для контроля эффективности патогенетической терапии ингибиторами комплемента;
3. Сохранение или нарастание трансфузионной зависимости, рецидивы прорывного гемолиза у пациентов, регулярно получающих патогенетическую терапию экулизумабом.

Показания к выписке пациента из медицинской организации

1. Стабилизация клинических и гематологических показателей на фоне патогенетической или симптоматической терапии;
2. Купирование инфекционных осложнений.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительные факторы в данных рекомендациях не представлены

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Проведено исследование ПНГ-клона методом проточной цитометрии при первичной диагностике	B	3
2.	Проведена лабораторная оценка гемолитической активности (ретикулоциты, лактатдегидрогеназа, билирубин)	C	5
3.	Проведены стандартные лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма)	C	5
4.	Проведены стандартные инструментальные исследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки, электрокардиография, эхокардиография)	C	5
5.	Проведены исследования костного мозга (при первичной диагностике ПНГ)	C	5
6.	Не назначались глюкокортикостероидные гормоны (ГКС)	C	5

Список литературы

1. Bessler M. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. // EMBO J. 1994. Vol. 13, № 1. P. 110–117.
2. Takeda J. et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Cell. 1993. Vol. 73, № 4. P. 703–711.
3. Medof B.Y.M.E., Kinoshita T., Nussenzweig V. INHIBITION OF COMPLEMENT OF CELLS AFTER ACTIVATION ON THE OF INCORPORATION (DAF) INTO THEIR MEMBRANES A key step in complement activation on targets is the deposition of C4b and / or C3b fragments . These major cleavage products of C3 and C4 can associa // J. Exp. Med. 1984. Vol. 160, № November. P. 1558–1578.
4. Lublin D.M., Atkinson J.P. Decay-Accelerating Factor: Biochemistry, Molecular Biology, and Function // Annu. Rev. Immunol. 1989. Vol. 7, № 1. P. 35–58.

5. Rollins S.A., Sims P.J. The complement-inhibitory activity of CD59 resides in its capacity to block incorporation of C9 into membrane C5b-9. // *J. Immunol.* 1990. Vol. 144, № 9. P. 3478 LP – 3483.
6. Noris M., Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation // *Semin. Nephrol.* Elsevier, 2013. Vol. 33, № 6. P. 479–492.
7. Tegla C.A. et al. Membrane attack by complement: the assembly and biology of terminal complement complexes // *Immunol. Res.* 2011. Vol. 51, № 1. P. 45–60.
8. Serna M. et al. Structural basis of complement membrane attack complex formation // *Nat. Commun.* Nature Publishing Group, 2016. Vol. 7. P. 1–7.
9. Sun X. et al. Role of decay-accelerating factor in regulating complement activation on the erythrocyte surface as revealed by gene targeting // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1999. Vol. 96, № 2. P. 628–633.
10. Brodbeck W.G. et al. Structure/function studies of human decay-accelerating factor // *Immunology.* 2000. Vol. 101, № 1. P. 104–111.
11. Farkas I. et al. CD59 blocks not only the insertion of C9 into MAC but inhibits ion channel formation by homologous C5b-8 as well as C5b-9 // *J. Physiol.* 2002. Vol. 539, № 2. P. 537–545.
12. Bessler M., Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2008. P. 104–110.
13. Hill A., Kelly R.J., Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2013. Vol. 121, № 25. P. 4985–4996.
14. Rother R.P. et al. The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin // *JAMA.* 2005. Vol. 293, № 13. P. 1653.
15. Olsen S.B. et al. Enhancement of Platelet Deposition by Cross-Linked Hemoglobin in a Rat Carotid Endarterectomy Model // *Circulation.* 1996. Vol. 93, № 2. P. 327–332.
16. Simionatto C.S. et al. Thrombophlebitis and disturbed hemostasis following administration of intravenous hematin in normal volunteers // *Am. J. Med.* 1988. Vol. 85, № 4. P. 538–540.
17. Studt J.-D. et al. Fatal congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with apparent ADAMTS13 inhibitor: in vitro inhibition of ADAMTS13 activity by hemoglobin // *Blood.* 2005. Vol. 105, № 2. P. 542–544.
18. Seregina E.A. et al. Eculizumab effect on the hemostatic state in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood Cells, Mol. Dis.* 2015. Vol. 54, № 2. P. 144–150.

19. Ritis K. et al. A Novel C5a Receptor-Tissue Factor Cross-Talk in Neutrophils Links Innate Immunity to Coagulation Pathways // *J. Immunol.* 2006. Vol. 177, № 7. P. 4794–4802.
20. Wojta J. et al. C5a stimulates production of plasminogen activator inhibitor-1 in human mast cells and basophils // *Blood.* 2002. Vol. 100, № 2. P. 517–523.
21. Yu F., Du Y., Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America // *Int. J. Hematol.* Springer Japan, 2016. Vol. 103, № 6. P. 649–654.
22. Hill A. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria // *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2017. Vol. 3, № 1. P. 17028.
23. Hill A. et al. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. // *Blood.* 2006. Vol. 108, № September 2018. P. Abstract 985.
24. Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2014. Vol. 124, № 18. P. 2804–2811.
25. Кулагин А.Д. et al. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений Clinical Manifestation and Errors in the Diagnosis of Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A case series of 150 patients. 2017. Vol. 10, № 3. P. 333–341.
26. Hillmen P. et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Am. J. Hematol.* 2010. Vol. 85, № 8. P. 553–559.
27. Hill A. et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function // *Br. J. Haematol.* 2012. Vol. 158, № 3. P. 409–414.
28. Sahin F. et al. Pesh PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. 2016. Vol. 6, № 2. P. 19–27.
29. Borowitz M.J. et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry // *Cytom. Part B - Clin. Cytom.* Wiley-Liss Inc., 2010. Vol. 78, № 4. P. 211–230.
30. Manivannan P., Ahuja A., Pati H.P. Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Recent Advances // *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* Springer India, 2017. Vol. 33, № 4. P. 453–462.
31. Movalia M.K. et al. Incidence of PNH Clones by Diagnostic Code Utilizing High

- Sensitivity Flow Cytometry // *Blood*. 2011. Vol. 118, № 21. P. 1033–1033.
32. Sipol A.A. et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort // *Hematology*. 2015. Vol. 20, № 1. P. 31–38.
 33. Dezern A.E., Borowitz M.J. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 1 – clinical utility // *Cytom. Part B - Clin. Cytom.* 2018. Vol. 94, № 1. P. 16–22.
 34. Sutherland D.R. et al. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 – reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing // *Cytom. Part B - Clin. Cytom.* 2018. Vol. 94, № 1. P. 23–48.
 35. Brubaker L.H., Essig L.R.J., Mengel C.E. Neutrophil life span in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood*. 1977. Vol. 50, № 4. P. 657–662.
 36. van Bijnen S.T.A. et al. Bone marrow histology in patients with a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone correlated with clinical parameters // *J. Hematop.* 2013. Vol. 6, № 2. P. 71–82.
 37. Hill A. et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood*. 2005. Vol. 106, № 7. P. 2559–2565.
 38. Hillmen P. et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355, № 12. P. 1233–1243.
 39. Savva S. The Potential of a Museum-School Partnership to Support Diversity and Multiliteracies-Based Pedagogy for the 21st Century. 2016. Vol. 111, № 4. P. 1840–1848.
 40. Hillmen P. et al. Effect of Eculizumab on Hemolysis and Transfusion Requirements in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, № 6. P. 552–559.
 41. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии.
 42. McNamara L.A. et al. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2017. Vol. 66, № 27. P. 734–737.
 43. Brodsky R.A. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 2010. Vol. 95, № 6. P. 855–856.
 44. de Latour R.P. et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Haematologica*. 2012. Vol. 97, № 11. P. 1666–1673.

45. SHASHELEVA D.A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation with alpha/beta T-lymphocyte depletion and short course of eculizumab in adolescents and young adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Ter. Arkh.* 2018. Vol. 90, № 7. P. 57–64.
46. Young N.S. et al. The Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Recent Advances in Diagnosis and Treatment and New Hope for Patients // *Semin. Hematol.* W.B. Saunders, 2009. Vol. 46, № SUPPL. 1.
47. Brecher M., Taswell H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited // *Transfusion.* 1989. Vol. 29, № 8. P. 681–685.
48. Parker C. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2005. Vol. 106, № 12. P. 3699–3709.
49. Кулагин А.Д. et al. Национальные рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // *Онкогематология.* 2014. Vol. 2. P. 20–28.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Члены Национального гематологического общества:

1. Савченко В.Г.¹, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор НМИЦ гематологии, главный внештатный специалист-гематолог Минздрава России
2. Лукина Е.А.¹, д.м.н., профессор, зав. отделением орфанных заболеваний НМИЦ гематологии
3. Михайлова Е.А.¹, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационаром
4. Цветаева Н.В.¹, к.м.н., старший научный сотрудник отделения орфанных заболеваний НМИЦ гематологии
5. Латышев В.Д.¹, врач-гематолог отделения орфанных заболеваний НМИЦ гематологии
6. Лукина К.А.¹, к.м.н., врач-гематолог отделения орфанных заболеваний НМИЦ гематологии
7. Фидарова З.Т.¹, к.м.н., заведующая отделением гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром НМИЦ гематологии
8. Гальцева И.В.¹, к.м.н., зав. лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга НМИЦ гематологии
9. Двирнык В.Н.¹, к.м.н., зав. централизованной клинико-диагностической лабораторией НМИЦ гематологии
10. Птушкин В.В.², д.м.н., главный внештатный специалист-гематолог ДЗ г. Москвы, зам. главного врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
11. Афанасьев Б.В.³, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
12. Кулагин А.Д.³, д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, заместитель главного врача по гематологии ФГБОУ ВО

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

13. Шилова Е.Р.⁴, к.м.н. врач-гематолог ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Члены Национального общества детских гематологов и онкологов:

14. Масчан А.А.⁵, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
15. Сметанина Н.С.⁵, д.м.н., профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Члены Федерации лабораторной медицины:

16. Луговская С.А.⁶, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

³ Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

⁴ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева)» Министерства здравоохранения Российской Федерации

- ⁶ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конфликт интересов: авторы не имеют конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Специалисты врачи-гематологи
2. Специалисты врачи-терапевты
3. Специалисты врачи-неврологи
4. Специалисты врачи-нефрологи
5. Специалисты врачи-пульмонологи

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

- Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях
- Поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора / селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств проводилась в соответствии со шкалой оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (Табл. 1) и для методов профилактики, лечения и реабилитации (Табл. 2).

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от

	исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влиял на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусировалось на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивалось независимо, как минимум двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждались на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций (табл.3).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 3).

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points – GPPs):

Доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

Окончательная редакция

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённому КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Краткая инструкция по применению экулизумаба.

Международное непатентованное наименование: экулизумаб.

Лекарственная форма: Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав: 1,0 мл концентрата содержит *действующее вещество:* экулизумаб (rEclz) – 10,0 мг; *вспомогательные вещества:* натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфата гептагидрат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода для инъекций – до 1,0 мл.

Показания к применению:

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ). Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе;

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам хомячков или другим компонентам препарата.

Период грудного вскармливания.

Активная инфекция *Neisseria meningitidis*.

Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации).

Способ применения и дозы:

Внутривенно капельно в течение 25-45 минут для взрослых и в течение 1-4 часов для пациентов детского возраста. Курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный *начальный* цикл с последующим циклом *поддерживающей* терапии.

Начальный цикл: 600 мг экулизумаба 1 раз в неделю в течение 4 недель.

Поддерживающая терапия: 900 мг экулизумаба на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг экулизумаба каждые 14 ± 2 дней.

Для пациентов с ПНГ моложе 18 лет доза препарата экулизумаб определяется в зависимости от веса ребенка:

Вес пациента	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
≥40 кг	600 мг 1 раз в неделю×4	900 мг на 5-й неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
30 - <40 кг	600 мг 1 раз в неделю×2	900 мг на 3-й неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
20 - <30 кг	600 мг 1 раз в неделю×2	600 мг на 3-й неделе; затем 600 мг каждые 2 недели
10 - <20 кг	600 мг 1 раз в неделю×1	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 2 недели
5 - <10 кг	300 мг 1 раз в неделю×1	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 3 недели

Рекомендации по приготовлению раствора и проведению инфузии

Не смешивать экулизумаб при внутривенном введении с другим препаратом в одном шприце или флаконе!

Используя стерильный шприц с иглой (не прилагаются), отберите все содержимое флакона/флаконов с экулизумабом и перенесите рекомендуемую дозу во флакон с одним из следующих растворов для инъекций: 0,9% раствор натрия хлорида, 0,15% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы (глюкозы) для получения инфузионного раствора, содержащего 5,0 мг/мл. Объем приготовленного инфузионного раствора с содержанием 5,0 мг/мл экулизумаба должен составлять: 60 мл (для дозы 300 мг), 120 мл (для дозы 600 мг), 180 мл (для дозы 900 мг) и 240 мл (для дозы 1200 мг).

Приготовленный инфузионный раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Если раствор окрашен или в нем наблюдаются включения, его использование не допускается.

Непосредственно перед введением необходимо осторожно покачать флакон с раствором для инфузий для гомогенизации содержимого флакона. Температура раствора для инфузионного введения должна быть 20-25 °С. Если инфузия по каким-либо причинам откладывается, допускается хранение приготовленного инфузионного раствора при температуре от 2 до 8 °С не более 24 часов без замораживания. По окончании этого срока (24 часа) неиспользованный раствор подлежит утилизации.

Побочное действие

Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Что такое пароксизмальная ночная гемоглинурия (ПНГ)?

ПНГ – это редкое приобретенное заболевание системы крови. ПНГ затрагивает в первую очередь костный мозг, где производятся все клетки крови. В результате спонтанной приобретенной мутации в одной или нескольких стволовых кроветворных клетках, начинается производство дефектных эритроцитов, которые становятся уязвимыми для собственной иммунной системы (ПНГ-клон). Такие дефектные эритроциты в сосудах подвергаются разрушению под действием ряда белков системы иммунного надзора. Процесс разрушения эритроцитов носит название «гемолиз». В результате гемолиза, из разрушенных эритроцитов высвобождается большое количество гемоглобина, который, попадая в мочу, обуславливает изменение цвета мочи на темный или даже черный с красноватым оттенком (гемоглинурия).

Кто болеет пароксизмальной ночной гемоглинурией?

Заболевание может поражать людей вне зависимости от пола, этнической принадлежности или возраста, однако пик заболеваемости приходится на интервал от 30 до 40 лет. Заболевание является чрезвычайно редким, так, из миллиона человек заболевает лишь 1-2 в год. В ряде случаев ПНГ развивается до, после, или на фоне других гематологических заболеваний, таких как апластическая анемия (АА) и миелодиспластический синдром (МДС), в таких случаях говорят о ПНГ, ассоциированной с АА или с МДС. Если другие гематологические заболевания отсутствуют, то говорят о «классической» форме ПНГ. Мер по профилактике возникновения ПНГ на данный момент не существует.

Каковы наиболее частые симптомы пароксизмальной ночной гемоглинурии?

Симптомы, обусловленные анемией (низким содержанием гемоглобина в крови) – вы можете испытывать слабость, сонливость, повышенную утомляемость, одышку при небольших физических нагрузках, учащенное сердцебиение.

Гемоглинурия – выделение темной, вплоть до черного цвета мочи, что обусловлено наличием в моче большого количества гемоглобина.

Желтуха – окрашивание кожи и склер в желтоватый цвет.

Дисфагия (нарушение глотания) – вы можете испытывать трудности при проглатывании пищи или жидкостей, что наиболее часто возникает во время усиления гемолиза.

Эректильная дисфункция – у некоторых пациентов может наблюдаться нарушение эрекции.

Боли в животе - могут возникать в любое время, однако, обычно усиливаются во время гемолитического криза. Необходимо помнить, что боли в животе могут быть следствием тромбоза сосудов брюшной полости, что требует немедленного обращения к врачу.

Необходимо понимать, что заболевание протекает по-разному у разных пациентов, таким образом, вы можете иметь все вышеперечисленные симптомы, или не иметь ни одного.

Какие факторы провоцируют усиление гемолиза?

У пациентов, страдающих ПНГ, существует хронический гемолиз – определенное количество эритроцитов постоянно разрушается в сосудистом русле. Однако существуют ситуации, когда гемолиз значительно усиливается, приводя к резкому снижению гемоглобина, потемнению мочи и другим вышеперечисленным симптомам (гемолитический криз). Причиной гемолитических кризов могут являться инфекции, воздействие экстремальных температур, авиаперелеты и другие стрессовые факторы.

Каковы возможные осложнения ПНГ?

Одним из осложнений ПНГ являются *тромбозы сосудов*. Тромбозы могут происходить как в артериях, так и в венах. Если у вас уже были тромботические осложнения в анамнезе, врач может назначить вам антикоагулянты (препараты, снижающие свертываемость крови).

Хроническая почечная недостаточность может развиваться в связи с отложением в почках большого количества железа на фоне хронического гемолиза.

Дисфункция костного мозга. ПНГ всегда сопровождается недостаточностью костного мозга той или иной степени. Костномозговая недостаточность проявляется снижением в периферической крови показателей гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов (цитопения). Снижение числа лейкоцитов может приводить к повышенному риску возникновения инфекционных осложнений. Снижение числа тромбоцитов может приводить к повышенному риску кровотечений.

Как устанавливается диагноз ПНГ?

Для подтверждения диагноза достаточно провести исследование венозной крови с использованием специальной технологии (проточной цитометрии). Анализ покажет процент дефектных клеток (размер ПНГ-клона) в вашей крови. Необходимо понимать, что размер ПНГ-клона не всегда коррелирует с клинической картиной, так, ПНГ с клоном

50% может протекать с наличием большого количества осложнений, в то время как заболевание с клоном 99% может иметь относительно доброкачественное течение.

Какое существует лечение для ПНГ?

В настоящее время в России зарегистрирован один препарат для лечения ПНГ – экулизумаб. Экулизумаб представляет собой антитело, блокирующее комплемент (фактор иммунной системы, разрушающий эритроциты). Экулизумаб блокирует гемолиз дефектных эритроцитов, однако, никак не влияет на производство дефектных клеток. Таким образом, экулизумаб лишь блокирует последнее звено в цепи патологических событий при ПНГ, но не приводит к излечению от заболевания. Показания к началу терапии определяются консилиумом врачей-гематологов. При наличии показаний к лечению, терапия экулизумабом должна проводиться неопределенно долго, так как при отмене препарата высока вероятность рецидива гемолиза. Препарат вводится внутривенно каждые 14 ± 2 дней.

Сопроводительная терапия может включать назначение фолиевой кислоты, витамина В12, профилактической антикоагулянтной терапии, а также переливания крови по показаниям, определяемым вашим лечащим врачом.

Могу ли я передать заболевание своим детям?

Так как ПНГ является приобретенным, а не врожденным заболеванием – вы не можете передать болезнь своим детям.

Каков прогноз заболевания при ПНГ?

При «классической» форме и эффективном лечении продолжительность жизни сопоставима с таковой в общей популяции. При ПНГ, ассоциированной с АА или с МДС прогноз несколько хуже, и определяется, прежде всего, возможностями терапии основного гематологического заболевания.