\9

|  |  |
| --- | --- |
| Клинические рекомендации | |
| **Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: диагностика и лечение** | |
| Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: | D59.5 |
| Возрастная группа: | дети/взрослые |
| Год утверждения: | **201\_** |
| Разработчик клинической рекомендации: | |
| * Национальное гематологическое общество * Национальное общество детских гематологов и онкологов * Федерация лабораторной медицины | |

Оглавление

[Оглавление 2](#_Toc24641943)

[Список сокращений 4](#_Toc24641944)

[Термины и определения 5](#_Toc24641945)

[1. Краткая информация по заболеванию 5](#_Toc24641946)

[1.1 Определение 5](#_Toc24641947)

[1.2 Этиология и патогенез 5](#_Toc24641948)

[1.3 Эпидемиология 7](#_Toc24641949)

[1.4 Особенности кодирования 7](#_Toc24641950)

[1.5 Классификация 7](#_Toc24641951)

[1.6 Клиническая картина 8](#_Toc24641952)

[2. Диагностика 9](#_Toc24641953)

[2.1 Жалобы и анамнез 9](#_Toc24641954)

[2.2 Физикальное обследование 9](#_Toc24641955)

[2.3 Лабораторные диагностические исследования 9](#_Toc24641956)

[2.3.1 Диагностика анемии и внутрисосудистого гемолиза 9](#_Toc24641957)

[2.3.2 Диагностика ПНГ-клона 10](#_Toc24641958)

[2.4 Инструментальные диагностические исследования 12](#_Toc24641959)

[3. Лечение 13](#_Toc24641960)

[3.1 Патогенетическая терапия 13](#_Toc24641961)

[3. 2 Трансплантация костного мозга 14](#_Toc24641962)

[3.3 Сопроводительная терапия 15](#_Toc24641963)

[4. Медицинская реабилитация 17](#_Toc24641964)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение 17](#_Toc24641965)

[6. Организация медицинской помощи 18](#_Toc24641966)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 19](#_Toc24641967)

[Список литературы 19](#_Toc24641968)

[Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 25](#_Toc24641969)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 27](#_Toc24641970)

[Приложение А3. Краткая инструкция по применению экулизумаба. 30](#_Toc24641971)

[Приложение Б. Алгоритмы действий врача 32](#_Toc24641980)

[Приложение В. Информация для пациента 32](#_Toc24641981)

Список сокращений

ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия

АА – апластическая анемия

МДС – миелодиспластический синдром

СКК – стволовая клетка крови

МАК – мембраноатакующий комплекс

GPI - гликозилинозитолфосфат

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

ХБП – хроническая болезнь почек

Термины и определения

**Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ)** – это редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических 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 снижение показателей гемоглобина и эритроцитов, сопровождающееся повышением лабораторных маркеров активности гемолиза (непрямого билирубина, ЛДГ, числа ретикулоцитов), что в большинстве случаев связано с предшествующим воздействием провоцирующих факторов (инфекция, применение некоторых лекарственных препаратов и др.)

**Прорывной гемолиз** – гемолитический криз, развивающийся на фоне патогенетической терапии ПНГ (в период между плановыми введениями экулизумаба).

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

1. Краткая информация по заболеванию

## 1.1 Определение

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

## 1.2 Этиология и патогенез

В основе патогенеза ПНГ лежит комплемент-опосредованный лизис эритроцитов, обусловленный приобретенным генетическим дефектом, приводящим к нарушению синтеза и 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) – липидной структуры, служащей «якорем» для фиксации на поверхности клеток гликопротеинов, 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 под влиянием внешних факторов и внутренняя 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 CD55 и 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 С3-конвертазы, которая расщепляет С3-компонент на два фрагмента: С3а, являющийся провоспалительным анафилотоксином, и С3b. Функции компонента С3b включают опсонизацию патогенов и собственных дефектных клеток, а также активацию следующего этапа каскада комплемента – терминального пути. Наличие С3b необходимо для образования С5-конвертазы, которая расщепляет С5-компонент комплемента на С5а – провоспалительный медиатор, и С5b – инициирующий сборку мембраноатакующего комплекс (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 и приводить к истощению запасов оксида азота, развитию локального тромбофлебита и снижению количества металлопротеиназы ADAMTS13 [14–17]. 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 С5а способен индуцировать экспрессию лейкоцитами тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена 1 типа [18,19].

## 1.3 Эпидемиология

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 [20,21]. Распространенность составляет 1,59 на 100.000 [22].

## 1.4 Особенности кодирования

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

## 1.5 Классификация

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), идиопатический миелофиброз).

2. ПНГ, ассоциированная с апластической анемией, **(АА / ПНГ)**, миелодиспластическим синдромом **(МДС /ПНГ)** и, крайне редко, миелофиброзом (**идиопатический миелофиброз /ПНГ**). В этих случаях у пациентов с 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 [23].

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, требующее динамического наблюдения специалистов-гематологов по аналогии с моноклональной гаммапатией неустановленного значения или носительства мутаций гена наследственного гемохроматоза 1 типа без развития перегрузки железом.

## 1.6 Клиническая картина

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.

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.

1. 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.

1. Симптомы, обусловленные гладкомышечной дистонией.

Предположительно данная категория симптомов обусловлена истощением запасов оксида азота (NO) на фоне выраженного увеличения концентрации свободного гемоглобина в плазме крови. Наиболее характерными клиническими проявлениями гладкомышечной дистонии у пациентов с ПНГ являются: дисфагия и спазм пищевода, абдоминальные боли, эректильная дисфункция.

1. 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 [24].

Примерно у 1/3 пациентов с ПНГ, не получающих патогенетической терапии, развиваются симптомы легочной гипертензии. Основной жалобой пациентов в данном случае является одышка. Вероятными причинами развития легочной гипертензии могут служить как истощение запасов оксида азота в результате активного гемолиза, так и тромбозы мелких ветвей легочной артерии [25].

2. Диагностика

*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

*Золотым стандартом диагностики ПНГ у пациентов с клинической и лабораторной картиной внутрисосудистого гемолиза является определение GPI-связанных гликопротеинов на поверхности эритроцитов (CD55, 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.*

## 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. Обязательными исследованиями являются [21,23,26]:

* общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и определением эритроцитарных индексов
* биохимический анализ крови (электролиты, печеночные трансаминазы, ЛДГ, глюкоза, креатинин, мочевина, общий белок, альбумин, билирубин прямой и непрямой, ферритин, ОЖСС, трансферрин, железо, свободный гемоглобин плазмы, при доступности – гаптоглобин плазмы)
* прямая проба Кумбса
* непрямая проба Кумбса\*
* коагулограмма
* анализ мочи общий с определением гемосидерина

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

Комментарии: *для активного внутрисосудистого гемолиза характерно повышение 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 Диагностика ПНГ-клона

**Рекомендуется:** проведение иммунофенотипирования клеток крови с целью выявления патологического ПНГ-клона (методом проточной цитометрии) пациентам с подозрением на ПНГ [27–29].

Уровень убедительности рекомендаций B (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*
  + *Грануло- 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 гликопротенинов (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.* [30,31]*. Для более точной диагностики ПНГ-клона исследование целесообразно проводить сразу на нескольких клеточных линиях (эритроциты, нейтрофилы, моноциты). При исследовании только лишь эритроцитов возможно искажение истинного размера ПНГ-клона в результате предшествующих гемотрансфузий или комплемент-опосредованного лизиса дефектных эритроцитов. Продолжительность жизни GPI-дефицитных лейкоцитов не отличается от нормальной, что делает их эталоном для определения истинного размера ПНГ-клона* [32]*. Высокочувствительная проточная цитометрия позволяет выявлять ПНГ-клон размером 0,01%.*

* **Рекомендуется** проведение исследований костного мозга (гистологическое исследование трепанобиоптата, цитологическое исследование аспирата костного мозга, стандартное цитогенетическое исследование) у пациентов с подозрением на ПНГ или с впервые выявленным ПНГ-клоном с целью дифференциальной диагностики классической ПНГ и АА/ПНГ, МДС/ПНГ и миелофиброз/ПНГ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

*При подозрении на апластическую анемию или МДС необходимо проведение двусторонней трепанобиопсии и выполнение FISH-исследований согласно рекомендациям при соответствующих заболеваниях.*

## 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 с допплерографией сосудов брюшной полости;
  + рентгенографию или КТ органов грудной клетки;
  + электрокардиографию;
  + допплер-эхокардиография

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** *при выявлении**у пациентов с**ПНГ характерных осложнений - легочной гипертензии и тромбозов центральных вен различных локализаций, проводится дообследование, включающее*

***-*** *определение СДЛА методом допплер-эхокардиографии с целью первичной оценки легочной гипертензии [25];*

*- МРТ/КТ с внутривенным контрастированием для подтверждения тромбоза и определения его точной локализации [13].*

3. Лечение

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 С5-компонента комплемента. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы 2 лекарственных препарата экулизумаба*\*\* *– Солирис, производства фармкомпании «Алексион» и Элизария, производства - АО «Генериум».*

*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* [24,25,33–36]*.*

* **Рекомендуется:** патогенетическая терапия экулизумабом\*\* **у** пациентов с ПНГ в следующих клинических ситуациях [24,25,33–36]:
  + Наличие в анамнезе тромботических осложнений, в развитии которых ведущую роль играет внутрисосудистый гемолиз
  + Выраженная трансфузионная зависимость вследствие хронического гемолиза
  + Наличие выраженных симптомов гладкомышечной дистонии, обусловленных гемолизом (дисфагия, абдоминальные боли, боли в груди и др.)
  + Снижение функциональной способности почек, обусловленное хроническим гемолизом

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *терапия экулизумабом*\*\* *и другими препаратами, блокирующими активность терминального 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 менинкогокковой 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* [37]*. В случае наступления беременности у пациентки с ПНГ решение о начале и длительности патогенетической терапии экулизумабом принимается врачебной комиссией с участием гематологов-экспертов в лечении ПНГ.*

## 3. 2 Трансплантация костного мозга

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

* **Не рекомендуется** проведение трансплантации костного мозга взрослым пациентам с классической формой ПНГ [38,39]*.*

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *При ПНГ, ассоциированной с другими гематологическими заболеваниями (АА, МДС), проведение ТКМ может рассматриваться в качестве лечебной опции, согласно показаниям, принятых при данных заболеваниях* [38,39]*.*

## 3.3 Сопроводительная терапия

Пациенты с нетяжелым течением ПНГ, при отсутствии показаний к началу патогенетической терапии, наблюдаются гематологом по месту жительства с регулярным мониторингом основных лабораторных показателей, отражающих степень анемии, активность гемолиза, 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.

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* [40]*. Для переливания могут использоваться любые эритроцит-содержащие компоненты крови, однако необходимо помнить, что у пациентов с выраженной трансфузионной зависимостью со временем может развиваться аллосеснсебилизация, в связи с чем предпочтение необходимо отдавать лейкоредуцированным компонентам крови. Необходимо также помнить о возможном развитии посттрансфузионной перегрузки железом у пациентов, регулярно получающих переливания 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 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 антикоагулянтнов у пациентов с ПНГ на данный момент ограничены отдельными сообщениями.*

* **Не рекомендуется** назначение кортикостероидов пациентам с доказанной ПНГ с целью купирования гемолиза.
* **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.
* **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

Комментарии: *назначение кортикостероидов 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 (при дефиците) у пациентов с ПНГ в стандартных дозировках [26].
* **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

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

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 патологического клона.*

* **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом ПНГ, не получающим патогенетическую терапию:
  + Динамическое наблюдение гематологом с контролем общего анализа крови с частотой 1 раз в 1-3 месяца;

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

* **Рекомендуется** пациентам с установленным диагнозом ПНГ, получающим патогенетическую терапию:
  + Динамическое наблюдение гематологом с контролем общего анализа крови с частотой 1 раз в 1-3 месяца;
  + Проведение диспансерного обследования для оценки эффективности и коррекции патогенетической терапии с частотой 1 раз в 12 мес.
* **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**
* **Рекомендуется** всемпациентам с «классической» ПНГ, АА/ПНГ и МДС/ПНГопределение размера ПНГ клона методом проточной цитометрии с частотой 1 раз в 6 месяцев [27,29,41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Рекомендуется** всемпациентам 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 [27,29,41];

- при исходном ПНГ-клоне <1% - с частотой 1 раз в 12 месяцев [27,29,41].

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.

Критерии оценки качества медицинской помощи

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

Список литературы

[1] Bessler M, Mason PJ, Hillmen P, Miyata T, Yamada N, Takeda J, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. EMBO J 1994;13:110–7. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1994.tb06240.x.

[2] Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell 1993;73:703–11. https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90250-T.

[3] Medof BYME, 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 1984;160:1558–78.

[4] Lublin DM, Atkinson JP. Decay-Accelerating Factor: Biochemistry, Molecular Biology, and Function. Annu Rev Immunol 1989;7:35–58. https://doi.org/10.1146/annurev.iy.07.040189.000343.

[5] Rollins SA, Sims PJ. The complement-inhibitory activity of CD59 resides in its capacity to block incorporation of C9 into membrane C5b-9. J Immunol 1990;144:3478 LP-3483.

[6] Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. Semin Nephrol 2013;33:479–92. https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2013.08.001.

[7] Tegla CA, Cudrici C, Patel S, Trippe R, Rus V, Niculescu F, et al. Membrane attack by complement: the assembly and biology of terminal complement complexes. Immunol Res 2011;51:45–60. https://doi.org/10.1007/s12026-011-8239-5.

[8] Serna M, Giles JL, Morgan BP, Bubeck D. Structural basis of complement membrane attack complex formation. Nat Commun 2016;7:1–7. https://doi.org/10.1038/ncomms10587.

[9] Sun X, Funk CD, Deng C, Sahu A, Lambris JD, Song WC. 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;96:628–33. https://doi.org/10.1073/pnas.96.2.628.

[10] Brodbeck WG, Kuttner-Kondo L, Mold C, Medof ME. Structure/function studies of human decay-accelerating factor. Immunology 2000;101:104–11. https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00086.x.

[11] Farkas I, Baranyi L, Ishikawa Y, Okada N, Bohata C, Budai D, 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;539:537–45. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.013381.

[12] Bessler M, Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008:104–10. https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.104.

[13] Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2013;121:4985–96. https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-311381.

[14] Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin. JAMA 2005;293:1653. https://doi.org/10.1001/jama.293.13.1653.

[15] Olsen SB, Tang DB, Jackson MR, Gomez ER, Ayala B, Alving BM. Enhancement of Platelet Deposition by Cross-Linked Hemoglobin in a Rat Carotid Endarterectomy Model. Circulation 1996;93:327–32. https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.2.327.

[16] Simionatto CS, Cabal R, Jones RL, Galbraith RA. Thrombophlebitis and disturbed hemostasis following administration of intravenous hematin in normal volunteers. Am J Med 1988;85:538–40. https://doi.org/10.1016/S0002-9343(88)80092-5.

[17] Studt J-D, Hovinga JAK, Antoine G, Hermann M, Rieger M, Scheiflinger F, et al. Fatal congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with apparent ADAMTS13 inhibitor: in vitro inhibition of ADAMTS13 activity by hemoglobin. Blood 2005;105:542–4. https://doi.org/10.1182/blood-2004-06-2096.

[18] Ritis K, Doumas M, Mastellos D, Micheli A, Giaglis S, Magotti P, et al. A Novel C5a Receptor-Tissue Factor Cross-Talk in Neutrophils Links Innate Immunity to Coagulation Pathways. J Immunol 2006;177:4794–802. https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.7.4794.

[19] Wojta J, Kaun C, Zorn G, Ghannadan M, Hauswirth AW, Sperr WR, et al. C5a stimulates production of plasminogen activator inhibitor-1 in human mast cells and basophils. Blood 2002;100:517–23. https://doi.org/10.1182/blood.V100.2.517.

[20] 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 2016;103:649–54. https://doi.org/10.1007/s12185-016-1995-1.

[21] Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Prim 2017;3:17028. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.28.

[22] Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards SJ, Cullen MJ, Hill Q a., et al. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. Blood 2006;108:Abstract 985.

[23] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2014;124:2804–11. https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-522128.

[24] Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 2010;85:553–9. https://doi.org/10.1002/ajh.21757.

[25] Hill A, Sapsford RJ, Scally A, Kelly R, Richards SJ, Khurisgara G, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. Br J Haematol 2012;158:409–14. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09166.x.

[26] Sahin F, Akay OM, Ayer M, Dal MS, Ertop S, Ilhan O. Pesg PNH diagnosis , follow-up and treatment guidelines 2016;6:19–27.

[27] Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Cytom Part B - Clin Cytom 2010;78:211–30. https://doi.org/10.1002/cyto.b.20525.

[28] Manivannan P, Ahuja A, Pati HP. Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Recent Advances. Indian J Hematol Blood Transfus 2017;33:453–62. https://doi.org/10.1007/s12288-017-0868-y.

[29] Movalia MK, Weitz I c, Lim SH, Illingworth A. Incidence of PNH Clones by Diagnostic Code Utilizing High Sensitivity Flow Cytometry. Blood 2011;118:1033–1033. https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.1033.1033.

[30] Dezern AE, Borowitz MJ. 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;94:16–22. https://doi.org/10.1002/cyto.b.21608.

[31] Sutherland DR, Illingworth A, Marinov I, Ortiz F, Andreasen J, Payne D, 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;94:23–48. https://doi.org/10.1002/cyto.b.21610.

[32] Brubaker LH, Essig LRJ, Mengel CE. Neutrophil life span in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1977;50:657–62.

[33] Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005;106:2559–65. https://doi.org/10.1182/blood-2005-02-0564.

[34] Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 2006;355:1233–43. https://doi.org/10.1056/NEJMoa061648.

[35] Savva S. The Potential of a Museum-School Partnership to Support Diversity and Multiliteracies-Based Pedagogy for the 21st Century 2016;111:1840–8. https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-094136.The.

[36] Hillmen P, Hall C, Marsh JCW, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of Eculizumab on Hemolysis and Transfusion Requirements in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 2004;350:552–9. https://doi.org/10.1056/NEJMoa031688.

[37] McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017;66:734–7. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6627e1.

[38] Brodsky RA. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria 2010;95:855–6. https://doi.org/10.3324/haematol.2010.023176.

[39] de Latour RP, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2012;97:1666–73. https://doi.org/10.3324/haematol.2012.062828.

[40] Brecher M, Taswell H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. Transfusion 1989;29:681–5. https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1989.29890020439.x.

[41] Parker C. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005;106:3699–709. https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1717.

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. научно-клиническим отделением орфанных заболеваний НМИЦ гематологии
3. Михайлова Е.А1., 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.Т1., к.м.н., врач-гематолог отделения гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром НМИЦ гематологии
8. Гальцева И.В1., 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., профессор, главный внештатный специалист-гематолог ДЗ г. Москвы
11. Кулагин А.Д.3, д.м.н., профессор, врач-гематолог НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой
12. 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:

1. Сметанина Н.С.5, д.м.н., гематолог, профессор заместитель директора НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Члены Федерации лабораторной медицины:

1. Луговская С.А.6., д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики РМАНПО Минздрава России
2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
3. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы
4. 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»
5. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»
6. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева)»
7. ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Минздрава России

**Конфликт интересов:** авторы не имеют конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Специалисты гематологи

2. Специалисты терапевты

3. Специалисты неврологи

4. Специалисты нефрологи

5. Специалисты пульмонологи

Методология сбора доказательств

**Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:**

* Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором > 0.3;
* 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** |
| A | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| B | 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) |
| C | 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 утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. 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 Элизария® 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 гемоглобинурия (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, обусловливает изменение цвета мочи на темный или даже черный с красноватым оттенком (гемоглобинурия).

Кто болеет пароксизмальной ночной гемоглобинурией?

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 гемоглобинурии?

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

*Гемоглобинурия* – 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 аппаратуры (проточная цитометрия). Анализ покажет процент дефектных клеток (размер ПНГ-клона) в вашей крови. Необходимо помнить, 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 только 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.