

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «30» декабря 2025 года
Протокол №244

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ У ВЗРОСЛЫХ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

- 1.1 МКБ-10 **D59.5** – Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
МКБ-11 **3A21.0** – Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

1.2 Дата разработки: 2015 год (пересмотр 2025 год)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

AAWP	Рабочая группа по апластической анемии (Aplastic Anemia Working Party)
АА	Апластическая анемия
АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АЛаТ	Аланинаминотрансфераза
АМ	Апластическая анемия (Aplastic anemia)
ARC	Абсолютное число ретикулоцитов (Absolute Reticulocyte Count)
АСаТ	Аспаратаминотрансфераза
АИГА	Аутоиммунная гемолитическая анемия
ASH	Американское общество гематологии (American Society of Hematology)
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ГГТП	Гаммаглутамилтранспептидаза
EBMT	Европейское общество по трансплантации крови и костного мозга (European Blood and Marrow Transplantation Group)
ЕМА	Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency)
FB	Фактор В комплемента (Factor B)
FD	Фактор D комплемента (Factor D)

FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration)
ФВ	Фракция выброса
ФГДС	Фиброгастродуоденоскопия
GITMO	Итальянская группа по трансплантации костного мозга (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo)
GPI	Гликозилфосфатидилинозитол (Glycosylphosphatidylinositol)
Hb	Гемоглобин (Hemoglobin)
HLA	Система лейкоцитарных антигенов человека (Human Leukocyte Antigen)
IV	Внутривенно (Intravenous)
ИФА	Иммуноферментный анализ
КТ	Компьютерная томография
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ЛФК	Лечебная физическая культура
МАК	Мембраноатакующий комплекс
МДС	Миелодиспластическое новообразование
МКБ	Международная классификация болезней
МПН	Миелопролиферативные новообразования
NB	Обратите внимание (Nota bene)
NICE	Национальный институт здравоохранения и медицинского совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence)
NO	Оксид азота (Nitric oxide)
NT-proBNP	N-терминальный промозговой натрийуретический пептид
ОАК	Общий анализ крови
PICC	Периферически вводимый центральный венозный катетер (Peripherally Inserted Central Catheter)
PIG	Фосфатидилинозитол-гликан класса А (Phosphatidylinositol Glycan class A)
ПНГ	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
сПНГ	Субклиническая пароксизмальная ночная гемоглобинурия
PNH	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)
ПХВ	Право хозяйственного ведения
РГП	Республиканское государственное предприятие
SCT	Трансплантация стволовых клеток (Stem Cell Transplantation)

SIGN	Шотландская межвузовская сеть руководств (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)
СЗП	Свежезамороженная плазма
ТГСК	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКМ	Трансплантация костного мозга
Tr	Тромбоциты
ТЭ	Тромбоэмболия
УЗДГ	Ультразвуковая доплерография
УЗИ	Ультразвуковое исследование
UK	Великобритания (United Kingdom)
ULN	Верхняя граница нормы (Upper Limit of Normal)
URL	Унифицированный указатель информационного ресурса (Uniform Resource Locator)
ЭКГ	Электрокардиография
ЭхоКГ	Эхокардиография
ЯМРТ	Ядерно-магнитная резонансная томография
Ht	Гематокрит
CD	Кластер дифференцировки (Cluster of differentiation)

1.4 Пользователи протокола: гематологи (взрослые), терапевты, врачи общей практики, хирурги, нефрологи, пульмонологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровней доказательности ^[1]

Таблица 1

Уровень доказательность	Характеристика исследований, которые легли в основу рекомендаций
А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию.

C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или Неконтролируемое исследование или Мнение экспертов

1.7 Определение: Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редкое, клональное приобретенное, жизнеугрожающее, прогрессирующее системное заболевание крови, при котором клетки крови и их предшественники имеют сниженное или отсутствующее количество белков, закрепленных на гликозилфосфатидилинозитоле (GPI) на поверхности клеток, характеризующееся хроническим внутрисосудистым гемолизом, костномозговой недостаточностью, повышенным риском развития тромботических осложнений, почечной недостаточности и легочной гипертензии [2]

1.8 Клиническая классификация:

Различают 3 основных формы ПНГ [3,4].

1. Классическая (гемолитическая) форма ПНГ характеризуется клинко-лабораторными признаками внутрисосудистого гемолиза без признаков других заболеваний, связанных с недостаточностью костного мозга.

2. Субклиническая форма ПНГ. Выявляется ПНГ, но существенных клинических проявлений и нарушений костного мозга нет:

- Гемолиз – отсутствие существенных симптомов, связанных с анемией, тромбоза, боли, дисфункции органов или постоянной зависимости от переливания крови; ЛДГ обычно $<1,5 \times \text{ВГН}$.
- Лейкопения и/или тромбоцитопения — нормальное количество лейкоцитов и тромбоцитов или умеренная бессимптомная лейкопения/тромбоцитопения.
- Размер клона – гранулоцитарный клон обычно $\leq 20\%$; размер клона эритроцитов небольшой, но может варьировать.
- Костный мозг – костный мозг имеет нормальную или близкую к нормальной клеточность и морфологию.
- Другие результаты – тромбоза, боли или дисфункции органов нет.

3. ПНГ с костно-мозговой недостаточностью (ПНГ/АА, ПНГ/МДС). Исследование костного мозга выявляет гипоплазию или миелоидную дисплазию, соответствующую критериям АА или МДС, редко МПН. Активность гемолиза может быть различной – от полного отсутствия до выраженного.

Выделение субклинической формы ПНГ не имеет самостоятельного клинического значения, но необходимо для обеспечения мониторинга таких пациентов в связи с

вероятностью нарастания размера клона и прогрессии гемолиза, который может доминировать среди клинических проявлений и требовать соответствующей терапии. В случае отсутствия у пациента клинических проявлений ПНГ, но наличии костно-мозговой недостаточности форма определяется как ПНГ с костно-мозговой недостаточностью, а не субклиническая ПНГ.

1.9 Клиническая картина заболевания:

Симптомы и тяжесть течения классической ПНГ варьируют у разных пациентов [5] Основными проявлениями являются хронический гемолитический анемический синдром и склонность к тромбозам в атипичных местах, а также признаки подавления гемопоэза различной степени. Согласно данным международного регистра (1610 пациентов) наиболее частыми симптомами при ПНГ являются усталость (80%), одышка (64%), тёмная моча – эпизоды гемоглобинурии (62%), абдоминальные боли (44%), цитопения/ панцитопения (44%), эректильная дисфункция (38%), боли в груди (33%), тромбозы (16%) и почечная недостаточность (14%) [6]

Патофизиологические последствия хронического внутрисосудистого гемолиза при ПНГ включают:

✓ **Анемию.** Анемия при ПНГ многофакторная – результат сочетания разрушения эритроцитов и недостаточного их производства из-за сопутствующей аплазии или дисфункции костного мозга, дефицита железа и фолатов.

✓ **Симптомы дефицита NO.** Высвобождение свободного гемоглобина при гемолизе приводит к связыванию и истощению оксида азота (NO), что вызывает спазм гладких мышц. Это проявляется дисфагией, абдоминальными болями, эректильной дисфункцией и может способствовать развитию легочной гипертензии. Клинически значимая легочная гипертензия при ПНГ встречается редко и обычно связана с тромбоэмболией легочной артерии.)

✓ **Острую и хроническую почечную недостаточность.** Острый массивный гемолиз может вызывать острую почечную недостаточность за счёт токсического действия свободного гема на почечные канальцы. Хронический гемолиз приводит к отложению железа в почках (почечный гемосидероз), что провоцирует дисфункцию канальцев, интерстициальный фиброз и кортикальные инфаркты.

✓ **Тромбозы.** Тромбозы при ПНГ – ведущая причина смерти (до 40–67% летальных исходов связаны с тромбозами). Характерны тромбозы нетипичной локализации – в венах брюшной полости (в т.ч. синдром Бадда-Киари), церебральных венах, венах кожи и др. . Первый тромботический эпизод может быть фатальным и повышает риск смерти в 5–10 раз. Предполагается, что гемолиз играет ключевую роль в патогенезе тромбозов, что подтверждается снижением частоты тромбозов на фоне терапии ингибиторами комплемента. К факторам гиперкоагуляции при ПНГ относят: высвобождение свободного Hb (связывает NO, вызывая вазоспазм и активацию эндотелия); выход прокоагулянтных микрочастиц из тромбоцитов при их комплемент-опосредованном повреждении; дефицит компонентов фибринолиза; повышение уровней провоспалительных и протромботических цитокинов [7]

2 МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез: у пациентов с ПНГ подозрение вызывают следующие проявления: хроническая слабость и утомляемость, эпизоды тёмной (бурой или чёрной) мочи, чаще по утрам (гемоглобинурия), повторные боли в животе, боль в груди, головные боли, нарушения эрекции, а также эпизоды тромбозов необычной локализации (например, печёночные, портальные, мезентериальные, церебральные вены). Необходимо выяснить наличие прежних эпизодов тромбоза, необъяснимых цитопений, либо сочетания гемолитических и апластических симптомов. В анамнезе у части пациентов – предшествующая апластическая анемия или МДС, либо наоборот, ПНГ может проявиться на фоне уже имеющейся аплазии кроветворения.

Физикальное обследование: патогномоничных внешних симптомов, достоверно отличающих ПНГ, нет. Возможно выявление бледности кожи и склер, легкой желтушности склер (признаки гемолиза), тахикардии. Спленомегалия и гепатомегалия для классической ПНГ не характерны (их наличие скорее указывает на альтернативные диагнозы, например, АИГА или МДС). Могут быть признаки тромбоза: асцит и гепатомегалия при тромбозе печёночных вен, неврологическая симптоматика при тромбозе венозных синусов мозга, респираторные нарушения при тромбоэмболии легочной артерии и т.д.

Лабораторные исследования:

Основные лабораторные исследования:

- общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов;
- проточная цитометрия (Иммунофенотипирование) (панель «Пароксизмальная ночная гемоглобинурия»);
- ЛДГ.

Диагноз ПНГ устанавливается с помощью **проточной цитометрии**, которая выявляет популяцию гранулоцитов/моноцитов и/или эритроцитов, имеющих дефицит гликозилфосфатидилинозитол (GPI) – связанных белков (CD55, CD59) при наличии клинических проявлений, таких как Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия, тромбоз, необъяснимые боли в животе, АА или МДС или их отсутствии в случаях субклинической ПНГ ^[4]

Проточная цитометрия выполняется с использованием флуоресцентно меченых моноклональных антител, которые связываются с белками, закрепленными на GPI (например, CD59, CD55). Большинство тестов на ПНГ также включают флуоресцентный аэролизин (FLAER), реагент, полученный из бактериального токсина аэролизина, который напрямую связывается с GPI-якорем.

По крайней мере два независимых реагента для проточной цитометрии должны использоваться по крайней мере для двух клеточных линий (например, гранулоцитов и эритроцитов), поскольку разные линии демонстрируют различные комбинации

GPI-связанных белков, а некоторые белки связываются с клеточной поверхностью как через GPI-связанные, так и через GPI-независимые механизмы [7,8]

Дополнительные лабораторные исследования:

- прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса);
- биохимический анализ сыворотки крови: креатинин, мочевины, гаптоглобин, билирубин общий и прямой, витамин B12, фолиевая кислота;
- гистологическое исследование костного мозга;
- миелограмма с оценкой диспоза;
- общий анализ мочи;
- NT-proBNP.

Инструментальные исследования [7,8]:

Основные инструментальные исследования: нет.

Инструментальные исследования проводятся по клиническим показаниям, но они не являются обязательными для диагностики ПНГ.

Дополнительные инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости: увеличение размеров печени, селезенки.
- УЗДГ артерий и вен: наличие тромбозов артерий и вен.
- ЭКГ: нарушение проводимости импульсов в сердечной мышце.
- ЭхоКГ: признаки сердечной недостаточности (ФВ<60%), снижение сократимости, диастолическая дисфункция, легочная гипертензия, пороки и регургитации клапанов.
- КТ грудного сегмента: инфильтративные изменения легочной ткани, признаки легочной гипертензии.
- ФГДС: варикозное расширение вен пищевода.
- Спирография: тестирование функции легких.
- Магнитно-резонансная ангиография с контрастированием (церебральных, портальных и др.) – выявление тромбозов.
- Ультразвуковая доплерография сосудов брыжейки – выявление тромбозов.
- Дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы – выявление тромбозов.
- Допплерография и эхокардиография верхней части брюшной полости.
- КТ-ангиография легких (при признаках и/или симптомах легочной гипертензии) и КТ-ангиография других областей (например, вен головного мозга) по мере необходимости.

Показания для консультации профильных специалистов:

- врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению – установка РСС;
- врач гепатолог – для диагностики и лечения вирусного гепатита;
- врач гинеколог – беременность, метроррагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов;

- врач дерматовенеролог – кожный синдром;
- врач инфекционист – подозрение на вирусные инфекции;
- врач кардиолог – неконтролируемая АГ, хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости;
- врач невропатолог – острое нарушение мозгового кровообращения, менингит, энцефалит, нейролейкоз;
- врач нейрохирург – острое нарушение мозгового кровообращения, дислокационный синдром;
- врач нефролог (эфферентолог) – почечная недостаточность;
- врач онколог – подозрение на солидные опухоли;
- врач оториноларинголог – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- врач офтальмолог – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаза и придатков;
- врач проктолог – анальная трещина, парапроктит;
- врач психиатр – психозы;
- врач психолог – депрессия, анорексия и т.п.;
- врач реаниматолог – лечение тяжелого сепсиса, септического шока, острого повреждения почек и других критических состояний, установка центральных венозных катетеров.
- врач ревматолог – аутоиммунные заболевания;
- врач торакальный хирург – экссудативный плеврит, пневмоторакс, зигомикоз легких;
- врач трансфузиолог – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;
- врач уролог – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы;
- врач фтизиатр – подозрение на туберкулез;
- врач хирург – хирургические осложнения (инфекционные, геморрагические);
- врач челюстно-лицевой хирург – инфекционно-воспалительные заболевания зубо-челюстной системы.



Hemolysis = Гемолиз, особенно неиммунный (с отрицательной прямой пробой Кумбса)

- ↓ Гемоглобин
- ↑ Ретикулоциты
- ↑ЛДГ
- ↑ Непрямой билирубин
- ↓Гаптоглобин

Aplasia = Костно-мозговая дисфункция с цитопенией(апластическая анемия, миелодиспластический синдром)

Thrombosis = Тромбозы, особенно непровоцированные, необычной локализации



Исследование периферической крови методом проточной цитометрии
(панель «Пароксизмальная ночная гемоглобинурия»)



Если есть цитопения (один или несколько признаков из следующих: Гемоглобин <100 г/л, лейкоциты <1,5×10⁹/л и/или нейтрофилы <0,5×10⁹/л, тромбоциты <100×10⁹/л)

Гистологическое, цитологическое и стандартное цитогенетическое исследование костного мозга

Рисунок 1. Алгоритм диагностики ПНГ

2.2 Дифференциальный диагноз:

Дифференциальный диагноз проводят с другими видами гемолитических анемий, а при цитопеническом варианте ПНГ – с апластической анемией, миелодиспластическим синдромом, мегалобластными анемиями. Ключевым методом диагностики ПНГ остается иммунофенотипирование методом проточной цитометрии, выявляющее дефицит CD55 и CD59.

Дифференциальная диагностика пароксизмальной ночной гемоглобинурии [7]

Таблица 2

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	Внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией, тромбозы необычной локализации, цитопении	• Проточная цитометрия с FLAER / CD55-CD59• ОАК, ретикулоциты, ЛДГ, непрямой билирубин, гаптоглобин	Нормальная экспрессия CD55/CD59 и отрицательный FLAER; отсутствие лабораторных признаков гемолиза
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Гемолитическая анемия с желтухой, возможна спленомегалия	• Прямой антиглобулиновый тест (DAT, Coombs)• Мазок крови, ЛДГ, билирубин	Отрицательный DAT; отсутствие ответа на глюкокортикоиды
Микроангиопатическая гемолитическая анемия	Гемолиз, тромбоцитопения, органная дисфункция; шистоциты	• Мазок крови (шистоциты)• Д-димер, фибриноген, МНО, АРТТ• ADAMTS13-активность	Отсутствие шистоцитов; нормальные показатели коагуляции и ADAMTS13
Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	Эпизодический гемолиз после лекарств, инфекций или окислительного стресса	• Активность G6PD в эритроцитах• Мазок (тельца Хайнца), ретикулоциты	Нормальная G6PD; отсутствие провоцирующих факторов и телец Хайнца
Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия	Острая гемоглобинурия после переохлаждения/инфекции	• Донат-Ландштейнер-тест• (IgG-/C3d+)	Отрицательный DL-тест; отсутствие холодового триггера
Серповидноклеточная анемия	Хронический гемолиз, вазоокклюзивные crises, боли	• Электрофорез или HPLC гемоглобина (HbS)• Мазок крови (серповидные эритроциты)	Отсутствие HbS и серповидных клеток
Миелодиспластическое новообразование	Анемия + другие цитопении, дисплазия клеток крови	• Трепанобиопсия костного мозга• Цитогенетика/молекулярное исследование	Нормоклеточный мозг без дисплазии; отсутствие клоновых цитогенетических аномалий
Апластическая анемия	Тяжёлая панцитопения, отсутствует спленомегалия	• Биопсия костного мозга (гипоклеточность)• ОАК, ретикулоциты	Нормо/гиперклеточный мозг; наличие признаков активного гемолиза
Фолиеводефицитная анемия	Макроцитоз, глоссит; возможный внутрикостный гемолиз	• Уровень фолиевой кислоты в сыворотке• MCV > 100 фл, мазок (гиперсегментация)	Нормальный уровень фолата; нормальный MCV

В12-дефицитная анемия	Макроцитоз, неврологические симптомы, глоссит	• Уровень В ₁₂ , метилмалоновая кислота • Мазок крови (гиперсегментация)	Нормальный В ₁₂ и ММА; отсутствие макроцитоза
Маршевая / механическая гемоглобинурия	Гемоглобинурия после длительной нагрузки или у пациентов с механическим клапаном	• Анамнез физической нагрузки, эхокардиография (при клапане) • Мазок крови (шистоциты), анализ мочи	Отсутствие связи с нагрузкой/механикой; нормальное эхо-исследование

3 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ:

3.1 Немедикаментозное лечение:

Общие рекомендации:

Режим: избегать физических перегрузок, стрессов, переохлаждения и инфекционных факторов, провоцирующих гемолиз.

Диета:

- ✓ Достаточное потребление железа (при дефиците) и фолиевой кислоты (1–5 мг/сут) для поддержки эритропоэза.
- ✓ Умеренное ограничение продуктов, богатых оксидантами (алкоголь, крепкий чай, кофе), способных усиливать гемолиз.
- ✓ Обильное питье (до 2–2,5 л/сут) для предотвращения почечной недостаточности на фоне гемоглобинурии.

Профилактика тромбозов:

- ✓ Контроль факторов риска: отказ от курения, нормализация массы тела, контроль артериального давления.
- ✓ Двигательная активность: умеренные физические нагрузки (ходьба, ЛФК) для улучшения периферического кровообращения.
- ✓ Избегание длительной иммобилизации: профилактика венозного стаза (особенно при длительных перелетах, после хирургических вмешательств).

3.2 Медикаментозное лечение:

Тактику выбора патогенетической терапии – см. раздел V.

На амбулаторном этапе возможно проведение патогенетической терапии и профилактики осложнений у стабильных и компенсированных пациентов. Патогенетическая терапия (ингибиторы комплемента) в большинстве случаев инициируется в условиях стационара; после стабилизации состояния она может быть продолжена амбулаторно при соблюдении ряда условий:

- ✓ Отсутствие признаков активного гемолиза (уровень ЛДГ $\leq 1,5 \times$ ВГН, отсутствие выраженной анемии и гемоглобинурии).
- ✓ Стабильное клиническое состояние пациента (отсутствие выраженной слабости, одышки, болей в животе, признаков тромбоза).
- ✓ Отсутствие тяжелой цитопении (тромбоциты $\geq 50 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $\geq 1,0 \times 10^9$ /л).
- ✓ Регулярный лабораторный контроль (уровень ЛДГ, гемоглобин, тромбоциты, сывороточный креатинин, D-димер).

- ✓ Прохождение полной вакцинации против *Neisseria meningitidis*, при доступности против *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* перед началом терапии ^[17]
- ✓ Возможность экстренного обращения в медицинское учреждение при развитии инфекции, тромбоза или прорывного гемолиза.
- ✓ Соблюдение пациентом режима введения препарата (например, инфузии равулизумаба раз в 8 недель или экулизумаба раз в 2 недели в амбулаторных условиях), при возможности введения препаратов подкожно или прием внутрь.

При амбулаторном наблюдении особое внимание уделяется профилактике тромбозов. Антикоагулянтная терапия/профилактика может проводиться у пациентов с высоким риском тромбозов (особенно при предшествующем эпизоде тромбоза) и без противопоказаний. Как правило, рекомендуются пероральные антикоагулянты (варфарин с целевым МНО 2–3 или новые оральные антикоагулянты – ривароксабан, апиксабан).

Основные лекарственные средства: ^[9,12,17]

Таблица 3

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование лекарственного средства	Способ применения	УД
Первая линия			
С5 ингибитор комплемента	Экулизумаб	IV 600 мг еженедельно ×4, затем 900 мг каждые 2 недели	А
С5 ингибитор комплемента	Равулизумаб	IV 2 400–3 000 мг (зависит от массы) день 1, затем та же доза каждые 8 недель	А
Вторая линия			
Ингибитор фактора В комплемента	Иптакопан	Перорально 200 мг 2 раза в сутки	В
Ингибитор фактора D комплемента	Даникопан	Перорально 150 мг 3 раза в сутки (в комбинации с С5-ингибитором)	В

Дополнительные лекарственные средства: ^[17]

Таблица 4

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование	Способ применения	УД
-------------------------------	--	-------------------	----

	лекарственного средства		
Антагонисты витамина К	Варфарин	Перорально, 1 раз в сутки	В
Прямые ингибиторы фактора Ха	Ривароксабан	Перорально, 1 раз в сутки	С
Селективный ингибитор фактора свертывания крови Ха	Апиксабан	Перорально, 2 раза в сутки	С

NB! Дополнительное медикаментозное лечение проводится соответственно клиническим протоколам лечения развившихся осложнений.

3.3 Хирургическое лечение:

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга (Уровень доказательности В)

ТГСК описана подробно в клиническом протоколе медицинского вмешательства, не является хирургической процедурой.

Аллогенная, включая гаплоидентичную ТГСК единственный радикальный метод излечения ПНГ, однако из-за высокой частоты тяжёлых осложнений и трансплантационной летальности у взрослых пациентов применяется крайне редко. Показания к ТГСК ограничены случаями тяжёлой костномозговой недостаточности при сочетании ПНГ с апластической анемией или МДС (варианты ПНГ/АА, ПНГ/МДС) – когда альтернативой является заместительная терапия компонентами крови. Классическая гемолитическая форма ПНГ не является показанием для трансплантации при наличии доступной таргетной терапии ингибиторами комплемента. Решение о проведении ТГСК принимается консилиумом гематологов в специализированном центре, с оценкой соотношения риск/польза для конкретного пациента. [18, 19]

В случае показаний, трансплантация выполняется по стандартным протоколам аллогенной (или гаплоидентичной) ТГСК. Следует подчеркнуть, что ТГСК при ПНГ подразумевает медицинскую (гематологическую) технологию лечения, а не хирургическое вмешательство (включает химиотерапевтическую подготовку и инфузию стволовых клеток донора). Ведение пациентов при подготовке и после ТГСК – согласно действующим клиническим протоколам по аллогенной и гаплоидентичной трансплантации костного мозга (см. соответствующие КП).

3.4 Индикаторы эффективности лечения.

Оценку эффективности патогенетической терапии следует проводить как минимум после шести месяцев лечения. В случаях лечения тромботических осложнений

оценка эффективности лечения должна выполняться индивидуально согласно рекомендациям сосудистого хирурга.

Оценка эффективности ингибиторами комплемента, предложенная A.Ristano и соавт.^[20] применяется в клинических исследованиях, но не адаптирована для реальной клинической практики. Для практической деятельности лучше использовать ориентированный на терапию алгоритм и двухуровневую шкалу оценки.

Адаптированная оценка ответа на терапию ПНГ ингибиторами комплемента ^[20]

Категория	Критерии	Комментарий
Клинический ответ достигнут	- Нб стабилен ≥ 100 г/л (или $\uparrow$ на ≥ 20 г/л) - Пациент не нуждается в регулярных трансфузиях - Отсутствуют клинические признаки гемолиза (утомляемость, боли, темная моча) - ЛДГ $\leq 1.5 \times \text{ВНГ}$	Считается удовлетворительным ответом. Возможно сохранение умеренной анемии или слегка повышенного ЛДГ.
Клинический ответ не достигнут	- Нб < 100 г/л - Регулярная трансфузионная зависимость - Сохраняются симптомы активного гемолиза (гемоглобинурия, утомляемость, тромбозы) - ЛДГ $> 1.5 \times \text{ВНГ}$	Требует пересмотра терапии (исключить костно-мозговую недостаточность, переоценка режима дозирования ингибитора комплемента, рассмотреть проксимальные ингибиторы или комбинированную терапию).

Если клинический ответ достигнут, то рекомендуется продолжить терапию. Если клинический ответ не достигнут и возможные причины недостаточной эффективности устранены, то показан переход на терапию следующей линии. Выбор препаратов последующей линии связан с немедицинскими вопросами (например, удобство использования, доступность, предпочтения пациента и т.д.). Прямого сравнения между проксимальными ингибиторами не проводилось.

IV ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

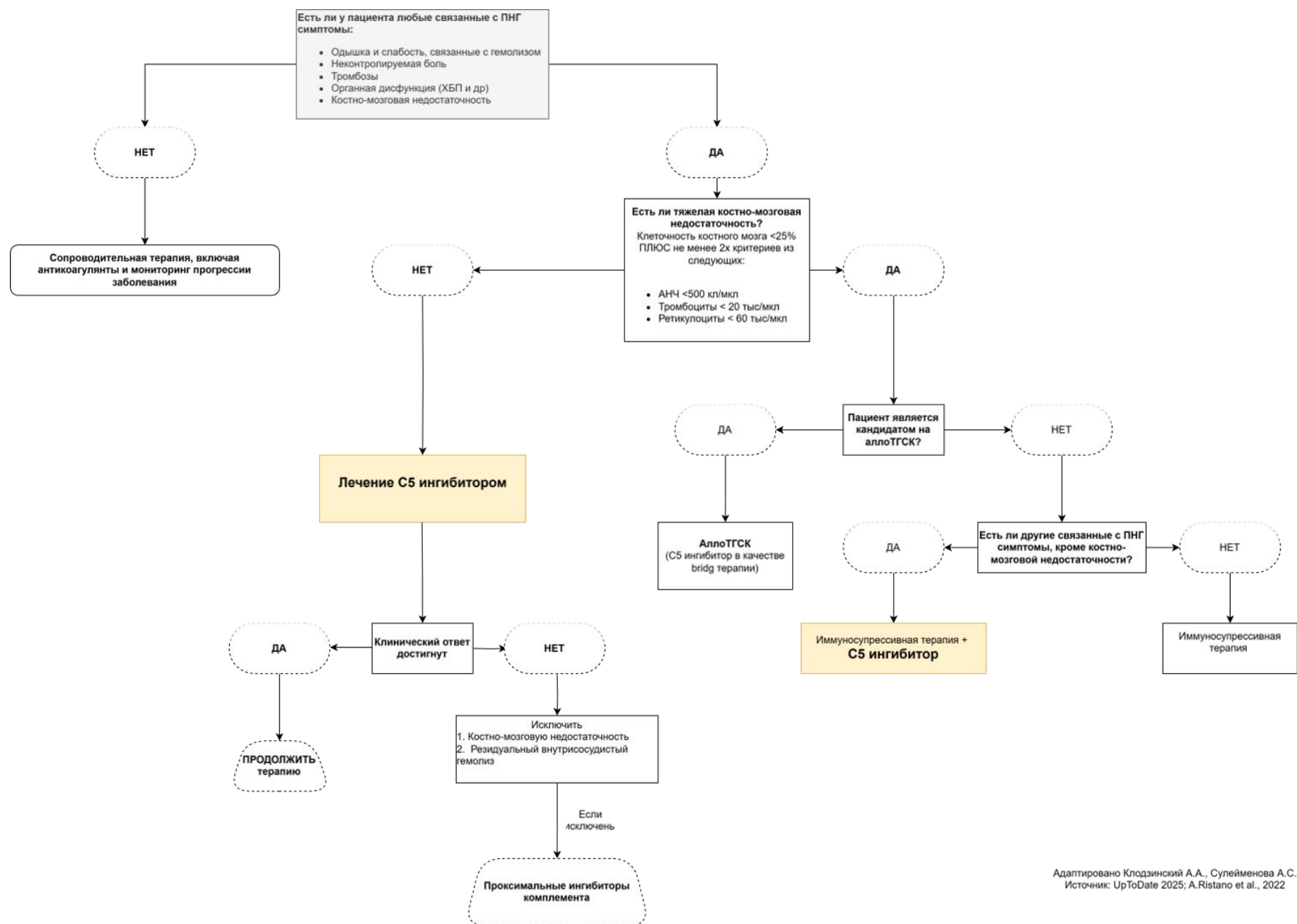
- определение тактики дальнейшего лечения;
- патогенетическая терапия;
- аллогенная трансплантация костного мозга;
- анемия, требующая переливание эритроцитсодержащих компонентов.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- впервые выявленная ПНГ с осложнениями;
- анемия с выраженными клиническими проявлениями, требующая переливание эритроцитсодержащих компонентов;
- тромботические осложнения;
- гемолитический криз, прорывной гемолиз;
- инфекционные осложнения.

5 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:



Адаптировано Клодзинский А.А., Сулейменова А.С.
Источник: UpToDate 2025; A.Ristano et al., 2022

Рисунок 2. Алгоритм лечения и выбора терапии

5.2 Немедикаментозное лечение: см. лечение на амбулаторном этапе.

5.3 Медикаментозное лечение:

Основные лекарственные средства: [9,12,17]

Таблица 6

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование лекарственного средства	Способ применения	УД
Первая линия			
С5 ингибитор комплемента	Экулизумаб	IV 600 мг еженедельно×4, затем 900 мг каждые 2 недели	А
С5 ингибитор комплемента	Равулизумаб	IV 2 400-3 000 мг (зависит от массы) день 1, затем та же доза каждые 8 недель	А
Вторая линия			
Ингибитор фактора В комплемента	Иптакопан	Перорально 200 мг 2 раза в сутки	В
Ингибитор фактора D комплемента	Даникопан	Перорально 150 мг 3 раза в сутки (в комбинации с С5-ингибитором)	В

Дополнительные лекарственные средства: [17]

Таблица 7

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование лекарственного средства	Способ применения	УД
Низкомолекулярные гепарины	Эноксапарин	Подкожно, 1–2 раза в сутки	С
Низкомолекулярные гепарины	Надропарин	Подкожно, 1–2 раза в сутки	С
Нефракционированные гепарины	Гепарин	В/в болюсно или инфузионно; возможно п/к введение	С
Антагонисты витамина К	Варфарин	Перорально, 1 раз в сутки	В
Прямые ингибиторы фактора Ха	Ривароксабан	Перорально, 1 раз в сутки	С

Прямые ингибиторы фактора Ха	Апиксабан	Перорально, 2 раза в сутки	С
------------------------------	-----------	----------------------------	---

Выявление клона ПНГ не означает, что следует немедленно начинать терапию ингибиторами С5.

Общие показания к терапии С5 ингибиторами: постоянное повышение активности ЛДГ $\geq 1,5$ ВГН в сочетании с одним из следующих условий:

- трансфузионная зависимость вследствие хронического гемолиза (**уровень доказательности А**);
- наличие тромботических осложнений (**уровень доказательности А**);
- нарушения функциональной способности почек, обусловленные внутрисосудистым гемолизом, включая эпизоды острого повреждения почек и критерии хронической болезни почек (**уровень доказательности А**);
- дисфункция гладкомышечной мускулатуры (боли в животе, дисфагия, эректильные расстройства) – требуется проведение консилиума, если это единственное показание;
- беременность, особенно в случае предыдущих выкидышей или других осложнений беременности – требуется проведение мультидисциплинарного консилиума, если это единственное показание.^[5,8,10]

Профилактика инфекций, связанных с капсулообразующими бактериями на терапии ингибиторами комплемента

Механизмы действия препарата экулизумаб/равулизумаб, иптакопан и даникопана предполагает повышение риска развития менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*) на фоне их применения (уровень доказательности В) ^[5, 21-22]

Всем больным необходимо проводить вакцинацию против менингококка за 2 недели до начала применения препарата, а также ревакцинацию между 2,5-3 годом терапии. Наиболее предпочтительна конъюгированная тетравалентная вакцина против серотипов А, С, Y и W135. В случае необходимости срочного лечения экулизумабом/равулизумабом невакцинированного пациента возможно начало терапии на фоне соответствующей антибиотикопрофилактики, которая должна продолжаться в течение 2 нед после проведения вакцинации против менингококковой инфекции.

Практические рекомендации по вакцинации перед началом терапии ингибиторами комплемента см. Приложение.

Выбор между ингибиторами С5 фракции комплемента экулизумабом и равулизумабом основывается на немедицинских факторах, таких как доступность препарата, удобство применения, затраты. Препараты имеют схожий механизм действия и эффективность, различия касаются в основном фармакокинетики – период полувыведения равулизумаба примерно в 5 раз выше экулизумаба. Переход с терапии экулизумабом на равулизумаб возможен при повышении удобства применения или в случае фармакодинамического прорывного гемолиза. Обратный переход возможен при индивидуальной непереносимости или необходимости более

частого наблюдения, например в случае беременности.

Терапия Экулизумабом

Экулизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, связывающееся с C5- компонентом комплемента. Это препятствует расщеплению C5 на C5a и C5b, за счет чего угнетается образование провоспалительных цитокинов (через C5a) и МАК (через C5b) [9].

Терапия Экулизумабом позволяет остановить внутрисосудистый гемолиз, приводит к уменьшению либо к исчезновению 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. Препарат может быть использован для купирования прорывного гемолиза, в том числе на фоне терапии проксимальными ингибиторами комплемента [11, 13]

Режим дозирования

Препарат вводится внутривенно, капельно, в течение 25-45 мин — для взрослых. Курс лечения включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл – 600 мг препарата 1 раз в неделю в течение 4 нед. Поддерживающая терапия – 900 мг на 5-й нед, с последующим введением 900 мг препарата каждые 14 ± 2 дней [9]

Терапия Равализумабом [12-17]

Равализумаб, представляет собой длительно действующее гуманизированное моноклональное антитело, ингибирующее белок комплемента C5, ингибируя его расщепление на C5a (провоспалительный анафилатоксин) и C5b (инициирующая субъединица мембраноатакующего комплекса [МАК или C5b-9]), тем самым предотвращая образование МАК. Равализумаб ингибирует опосредованный терминальным комплементом внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ).

Режим дозирования

Рекомендуемый режим дозирования у взрослых пациентов с ПНГ для Равализумаба основан на массе тела пациента с ПНГ. Для всех пациентов с массой тела 40 кг и более включает введение нагрузочной дозы с последующим введением поддерживающей дозы путем внутривенной инфузии. Пациентам с массой тела от 40-59 кг показана нагрузочная доза 2400 мг, пациентам от 60-99 кг 2700 мг, пациентам с массой тела 100 кг и больше 3000 мг, и через 2 недели после введения нагрузочной дозы следует начинать прием поддерживающих доз 1 раз в 4 или 8 недель в зависимости от массы тела. Поддерживающие дозы также основаны на массе тела пациента, пациентам с массой тела от 40-59 кг поддерживающая доза 3000 мг, пациентам от 60-99 кг 3300 мг, пациентам с массой тела 100кг и больше 3600 мг. Поддерживающая терапия проводится один раз в 8 недель. Допускается периодическое изменение графика введения в пределах 7 дней от запланированного дня инфузии (за исключением первой поддерживающей дозы Равализумаба).

Взрослым пациентам, переходящим с Экулизумаба на Равализумаб, вводят

нагрузочную дозу Равулизумаба через 2 недели после последней инфузии поддерживающей дозы Экулизумаба (или через 1 неделю после последней инфузии начальной дозы экулизумаба), а через 2 недели после введения нагрузочной дозы вводят поддерживающую дозу Равулизумаба один раз в 8 недель в зависимости от массы тела.

Таблица. Режим дозирования равулизумаба для внутривенного (в/в) введения по массе тела для пациентов с ПНГ

Таблица 8

Показания	Диапазон массы тела (кг)	Нагрузочная доза (мг)	Поддерживающая доза (мг) и интервал введения
ПНГ	От 40 до менее 60	2400	3000
	От 60 до менее 100	2700	3300
	100 и больше	3000	3600

Таблица. Информация по началу лечения – пациентов с ПНГ равулизумабом для внутривенного введения

Таблица 9

Пациенты	Нагрузочная доза Равулизумаба в зависимости от массы тела	Время приема первой поддерживающей дозы Равулизумаба 490 мг через Систему доставки Равулизумаба для подкожного введения
В настоящее время не проходит лечение Экулизумабом или Равулизумабом	В начале лечения	через 2 недели после введения нагрузочной дозы Равулизумаба в/в
В настоящее время получает лечение Экулизумабом	Во время следующей запланированной дозы экулизумаба	через 2 недели после введения нагрузочной дозы Равулизумаба в/в
В настоящее время проводится лечение Равулизумабом через Систему доставки Равулизумаба для подкожного введения	Не применимо	Через 1 неделю после последней поддерживающей дозы Равулизумабом через Систему доставки Равулизумаба для подкожного введения

Только для взрослых пациентов с ПНГ

Проксимальные ингибиторы комплемента ^[17]

Иптакопан, даникопан является проксимальными ингибиторами комплемента, которые используются в качестве второй линии терапии и в определенных случаях первой. Все препараты имеют риски развития инфекций, обусловленных капсулообразующими бактериями и риски прорывного гемолиза, аналогичные С5 ингибиторам, но в отличие от них более эффективно блокируют не только внутрисосудистый, но и внутриклеточный гемолиз.

Ни одно рандомизированное исследование не сравнивало напрямую любой

альтернативный ингибитор комплемента с C5i для начального лечения классической ПНГ.

Таблица 10

Препарат	Механизм действия	Путь введения и частота	Показания	Фаза исследования
Иптакопан*	Ингибитор фактора В, блокирует альтернативный путь комплемента, предотвращая образование C3-конвертазы	Перорально, 2 раза в сутки	- Альтернатива анти-C5-терапии - Снижение потребности в трансфузиях у пациентов с анемией	Фаза 3 (APPOINT-PNH, APPLY-PNH)
Даникопан*	Ингибитор фактора D, контролирует внутрисосудистый и внесосудистый гемолиз	Перорально, 3 раза в сутки	- Добавляется к экулизумабу/равулизумабу при сохраняющемся гемолизе	Фаза 2, фаза 3 (ALPHA-PNH)

Иптакопан

Механизм действия: пероральный ингибитор фактора В; снижает внесосудистый гемолиз, сохраняя контроль над внутрисосудистым.

Способ применения: 200 мг – внутрь 2 раза в сутки независимо от еды.

Особенности: короткий период полувыведения (20 ч), высокие риски при пропуске доз – особенно во время инфекций или алкоголизации.

Вакцинация обязательна: см. выше.

Побочные эффекты: возможна диарея, нарушения липидного обмена ^[24].

Даникопан

Механизм действия: пероральный ингибитор фактора D, модулирует альтернативный путь комплемента.

Способ применения: 150 мг внутрь 3 раза в сутки.

Особенности: короткий период полувыведения, требует высокой приверженности.

Вакцинация обязательна: см. выше ^[25]

Прорывной гемолиз при ПНГ

Прорывной гемолиз – это рецидив внутрисосудистого гемолиза на фоне терапии ингибиторами комплемента, характеризующийся возвращением симптомов ПНГ и повышением ЛДГ до $\geq 2 \times$ верхней границы нормы (ВГН) после предшествующего снижения до $< 1.5 \times$ ВГН. [17]

Причины прорывного гемолиза:

Прорывной гемолиз может возникать в результате нескольких механизмов:

- Фармакокинетический прорыв – снижение концентрации ингибитора C5 перед очередным введением.
- Фармакодинамический прорыв – чрезмерная активация комплемента, связанная с инфекцией, хирургическими вмешательствами, беременностью или вакцинацией.
- Недостаточная блокада C5 – редкие случаи, когда частично активированные молекулы C5 могут не ингибироваться экулизумабом или равулизумабом.

Клинические проявления:

- Возвращение слабости, утомляемости и одышки.
- Гемоглобинурия (темная моча).
- Боли в животе.
- Тромботические осложнения, особенно при уровне ЛДГ >2× ВГН.

Тактика коррекции:

При фармакокинетическом прорыве возможны следующие подходы:

- Сокращение интервала введения экулизумаба (например, до 12–13 дней).
- Временное увеличение дозы экулизумаба до 1200 мг.
- Переход на равулизумаб, который имеет более длительный период полувыведения и обеспечивает стабильную концентрацию препарата в крови.

При фармакодинамическом прорыве необходимо устранение триггерного фактора:

- ✓ Лечение основного заболевания, вызвавшего усиление комплементарной активации (антибактериальная терапия, коррекция воспалительного процесса).
- ✓ Симптоматическая терапия, включая переливания эритроцитов при выраженной анемии и поддерживающую инфузионную терапию. [26]

При рефрактерном гемолизе, не поддающемся коррекции дозировкой ингибиторов C5, рассматривается переход на ингибиторы фактора В/D (иптакопан, даникопан). [17, 25, 27, 28]

Внесосудистый (внутриклеточный) гемолиз при ПНГ

Внесосудистый гемолиз – это разрушение эритроцитов в селезенке и печени, связанное с их опсонизацией C3b, несмотря на эффективную блокаду C5-комплемента.

Причины внесосудистого гемолиза

При применении ингибиторов C5 (экулизумаб, равулизумаб) внутрисосудистый гемолиз подавляется, однако альтернативный путь комплемента остается активным. Это приводит к отложению C3b на поверхности эритроцитов, их опсонизации и последующему разрушению макрофагами ретикулоэндотелиальной системы.

Прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса) в этом случае положительный по C3d, но отрицательный по иммуноглобулину G (IgG).

Клинические проявления

- Хроническая анемия, несмотря на нормальный уровень ЛДГ.
- Ретикулоцитоз, свидетельствующий об усиленном эритропоэзе.
- У части пациентов сохраняется потребность в периодических переливаниях эритроцитов.

Тактика коррекции

Решение о коррекции внутриклеточного гемолиза должно проводиться после всесторонней оценки эффективности С5 ингибиторов и исключения костно-мозговой недостаточности. При выраженном внесосудистом гемолизе могут использоваться следующие подходы:

Рассмотрение перехода или назначение ингибиторов фактора В (иптакопан) или фактора D (даникопан), который воздействуют на альтернативный путь активации комплемента.

Внесосудистый гемолиз остается частой проблемой у пациентов, получающих анти-С5-терапию, и требует индивидуального подхода к лечению. ^[17, 25, 27, 28]

Симптоматическая терапия

При лечении экулизумабом/равулизумабом симптоматическая терапия включает назначение фолиевой кислоты (5 мг/сут), витамина В12 (при дефиците), препаратов железа (при дефиците), антикоагулянтов (варфарин, низкомолекулярный гепарин, ривороксабан, аликсабан) при тромботических осложнениях, трансфузий препаратов крови в зависимости от клинических симптомов, гидратации при развитии гемолитического криза. Препараты железа должны назначаться с осторожностью в связи с возможностью усиления гемолиза. ^[17]

Антикоагулянтная терапия

После тромботического события может быть рекомендована длительная (пожизненная) терапия антикоагулянтами (производные кумарина, гепарины, ингибиторы фактора Ха). Терапия тромботических осложнений может требовать нахождения пациента в специализированном хирургическом отделении для проведения локального и системного тромболизиса. Антикоагулянтная терапия для первичной профилактики тромбозов может быть показана в отдельных случаях при выявлении ПНГ-клона в ≥ 50 % гранулоцитов и при наличии дополнительных рисков тромботических осложнений, за исключением больных с аплазией костного мозга и глубокой тромбоцитопенией ^[20]. У пациентов без анамнеза ТЭ антикоагулянтную профилактику можно отменить через 3-6 месяцев терапии ингибиторами комплемента при достижении ответа. Однако, при жизненно угрожающем ТЭ в анамнезе, рецидиве или наличии устойчивых рисков, рекомендуется продолжать антикоагулянты длительно, возможно пожизненно.

Трансфузионная поддержка.

Показания для трансфузии компонентов крови:

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

Эритроцитсодержащие среды

Преимущества отмытых эритроцитов при ПНГ недостаточно исследованы.

У пациентов с ПНГ при необходимости трансфузий возможно использование отмытых эритроцитов.

В стандартной эритроцитарной массе могут присутствовать остатки плазмы, содержащие компоненты комплемента (C3, C5).

У пациентов с ПНГ комплемент уже активирован, и дополнительное поступление его компонентов может усилить гемолиз.

Отмытые эритроциты минимизируют этот риск, так как плазма удаляется при обработке.

Концентрат тромбоцитов:

- Концентрат тромбоцитов необходимо подбирать по группе крови и резус-фактору;
- трансфузия концентрата тромбоцитов с целью профилактики кровотечения, проводится при уровне Tr <10 тыс кл/мкл;
- пациентам с фебрильной лихорадкой, кровоточивостью слизистых оболочек, рекомендуется проводить трансфузию концентрата тромбоцитов при уровне Tr <20 тыс кл/мкл;
- при планировании пациенту инвазивного вмешательства, рекомендуется проводить трансфузию концентрата тромбоцитов при уровне Tr <50 тыс кл/мкл;
- терапевтическая доза тромбоцитов, рекомендуемая взрослым: 3×10^{11} кл/л в объеме 200-300 мл.

Оценка эффективности трансфузии:

- остановка кровотечения;
- определение уровня тромбоцитов на следующий день – стойкий уровень Tr <20 тыс кл/мкл свидетельствует о рефрактерности к трансфузиям;
- при исключении всех причин тромбоцитопении, необходимо провести тест на наличие антилейкоцитарных антител;
- при обнаружении антител, трансфузию тромбоцитов необходимо проводить от HLA-совместимого донора.

Свежезамороженная плазма:

Поскольку в СЗП содержится комплемент её трансфузии могут провоцировать развитие гемолиза у пациентов с ПНГ. Трансфузий СЗП при ПНГ желательно избегать. ^[29]

Особенности ведения беременных пациенток:

Беременность при ПНГ сопряжена с высоким уровнем материнской и детской смертности (11,6% и 7,2% соответственно). ^[30]

В настоящее время описаны только единичные случаи терапии экулизумабом/равулизумабом во время беременности с благоприятным исходом для матери и плода. Тератогенные эффекты препарата отсутствуют. Показания к назначению Экулизумаба/равулизумаба при беременности не отличаются от общих показаний. В период беременности терапия экулизумабом/равулизумабом не должна прекращаться. Если пациентка ранее не получала экулизумаб/равулизумабом, препарат может быть назначен во время беременности. Терапия экулизумабом/равулизумабом в этом случае должна продолжаться в

течение 3х месяцев после родоразрешения. В случаях «прорывного» гемолиза в период беременности может требоваться коррекция дозы экулизумаба (например, поддерживающая терапия 900 мг в неделю), или переключение на равулизумаб при фармакокинетическом прорывном гемолизе. ^[31]

5.4 Хирургическое вмешательство:

Хирургическое вмешательство может спровоцировать гемолиз у пациентов с ПНГ из-за усиления воспалительных стимулов и/или метаболических нарушений.

Пациенты, которые в настоящее время лечатся с помощью C5i, должны быть запланированы на операцию близко к их последней инфузии, если это возможно, чтобы минимизировать фармакокинетический прорывной гемолиз. Для бессимптомных пациентов с большим клоном ПНГ, которые не получают терапию, некоторые эксперты начинают ингибирование комплемента, чтобы уменьшить тромботический риск планируемой операции ^[8]

Использование рутинной тромбопрофилактики у хирургических пациентов подробно обсуждается отдельно. (См. «Профилактика венозной тромбоэмболии у взрослых неортопедических хирургических пациентов»).

5.5 Дальнейшее ведение.

В процессе антикоагулянтной терапии/профилактики и непрерывной патогенетической терапии пациенты находятся на динамическом учете и наблюдаются у гематолога по месту жительства в течение всей жизни. Контрольные обследования проводятся каждые 3 месяца, при стабильном состоянии раз в 6 месяцев. Контрольное обследование включает объективный осмотр, ОАК с ретикулоцитами, биохимический анализ крови (креатинина, мочевины, ЛДГ, билирубина и др.) 1 раз в 3 месяца, при стабильных показателях лабораторных исследований 1 раз в 6 месяцев.

После начала специфической терапии на стационарном этапе при удовлетворительной переносимости пациент может быть выписан на амбулаторный этап лечения и продолжает наблюдение и лечение у терапевта или гематолога по месту жительства. Решение о переходе на амбулаторный этап лечения возможен при обеспечении лекарственного средства в рамках амбулаторного лекарственного обеспечения.

Контроль величины ПНГ-клона методом проточной цитометрии не требуется рутинно у пациентов, получающих ингибиторы C5, так как случаи спонтанного исчезновения клонов редки. Достаточно проводить данное исследование один раз в год или при наличии клинических показаний.

У пациентов, которые получают ингибиторы комплемента наблюдается статистически значимое увеличение размеров ПНГ клона. В случае отмены терапии необходим мониторинг размеров ПНГ клона, уровня ретикулоцитов, гаптоглобина, ЛДГ, билирубина для своевременного выявления гемолиза и предотвращения потенциальных осложнений.

Пациенты, получающие ингибиторы комплемента, подлежат регулярному клиническому мониторингу на предмет симптомов инфекции. При появлении

признаков системной бактериальной инфекции необходимо незамедлительно начать эмпирическую антибактериальную терапию. В случае подозрения или подтверждения менингококковой инфекции или других капсулообразующих инфекций — следующее введение препарата откладывается до стабилизации состояния и завершения курса лечения по поводу инфекции.

6. Индикаторы эффективности и безопасности диагностики и лечения ПНГ

Индикаторы эффективности лечения^[20]

Таблица 11

№	Индикатор	Целевой уровень / Критерий
1	Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ)	Снижение $<1,5 \times$ верхней границы нормы (ВГН) в течение 4–6 недель после начала терапии комплемент-ингибитором
2	Частота трансфузий эритроцитарной массы	Снижение или полная отмена потребности в гемотрансфузиях в течение 3–6 месяцев
3	Повышение уровня гемоглобина	Повышение Hb ≥ 20 г/л от исходного уровня или достижение Hb > 100 г/л
4	Исчезновение симптомов гемолиза (тёмная моча, слабость, желтуха)	Полное или значительное уменьшение субъективных жалоб через 1–2 месяца
5	Отсутствие тромбозов	Отсутствие новых эпизодов тромбозов в течение ≥ 6 месяцев терапии

Индикаторы безопасности

Таблица 12

№	Индикатор	Критерий безопасности
1	Отсутствие серьезных инфекционных осложнений	Отсутствие менингококковой инфекции и других инвазивных бактериальных инфекций
2	Проведена вакцинация до начала терапии	Подтверждено документально (<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>)
3	Отсутствие трансфузионных реакций	Нет реакций средней и тяжелой степени при трансфузии
4	Приверженность терапии $\geq 90\%$	Нет пропусков доз комплемент-ингибитора за последние 3 месяца
5	Оценка побочных эффектов терапии	Нет серьезных нежелательных явлений (SAE) по данным мониторинга
6	Мониторинг лабораторных параметров	Периодический контроль ЛДГ, Hb, тромбоцитов, инфекционных маркеров

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Кемайкин Вадим Матвеевич – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, ТОО «Национальный научный онкологический центр», руководитель центра онкогематологии и трансплантации костного мозга с онкогематологической реанимации, главный внештатный взрослый гематолог Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
- 2) Клодзинский Антон Анатольевич – кандидат медицинских наук, медицинский директор ТОО «Центр Гематологии».
- 3) Сулейменова Айзат Серикхановна – заведующая отделением онкогематологии

- №2 с дневным стационаром ТОО «Национальный научный онкологический центр».
- 4) Рапильбекова Гульмира Курбановна – доктор медицинских наук, профессор Корпоративного фонда «University Medical Center», старший ординатор акушерского отделения №1, врач акушер-гинеколог.
 - 5) Колеснев Александр Валерьевич – Заведующий отделением трансплантации костного мозга ТОО «Национальный научный онкологический центр».
 - 6) Тургунова Людмила Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2 НАО «Карагандинский медицинский университет», руководитель отдела клинического аудита службы поддержки пациентов и внутренней экспертизы, врач-гематолог ТОО «Центр гематологии» филиала города Караганды.
 - 7) Куанышов Рамазан Нарманович – клинический фармаколог ТОО «Национальный научный онкологический центр».
 - 8) Тастанбекова Бахытгуль Мейрамовна – заведующая отделением гематологии ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская больница №1» Управление общественного здравоохранения города Астаны.
 - 9) Науразбаева Майра Рашидовна – врач гематолог, старший ординатор ТОО «Центра Гематологии» филиала города Астаны.
 - 10) Хан Олег Ромуальдович – врач-гематолог высшей категории АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней».

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

7.3 Рецензенты:

- 1) Рамазанова Райгуль Муханбетовна – доктор медицинских наук, профессор НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», профессор кафедры внутренних болезней.
- 2) Душимова Зауре Дмитриевна – кандидат медицинских наук, заместитель директора Высшей школы медицины по научно-инновационной деятельности и международному сотрудничеству, факультет медицины и здравоохранения, НАО «Казахский национальный университет имени Аль-Фараби» врач-онколог, врач-гематолог высшей категории, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Республики Казахстан по взрослым орфанным заболеваниям.

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр не реже 1 раза в 5 лет и не чаще 1 раза в 3 года при наличии новых методов диагностики и лечения с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
- 2) Hill A, AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17028. Epub 2017 May
- 3) Borowitz MJ, Craig FE, Diguseppe JA et al. Guidelines for diagnosis/monitoring of

PNH by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78(4):211-230

4) Brando B, Gatti A, Preijers F. Flow Cytometric Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Pearls and Pitfalls - A Critical Review Article. *EJIFCC.* 2019 Nov 25;30(4):355-370. PMID: 31814811; PMCID: PMC6893893.

5) Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2021;137(10):1304.

6) Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, Brodsky RA, Bessler M, Kanakura Y, Rosse W, Khursigara G, Bedrosian C, Hillmen P. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014 May;99(5):922-9. Epub 2014 Jan 31.

7) Cançado RD, Araújo ADS, Sandes AF, etc. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021 Jul-Sep;43(3):341-348. doi: 10.1016/j.htct.2020.06.006. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32713742; PMCID: PMC8446255

8) Brodsky RA, Amy E DeZern, Clinical manifestations and diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. UpToDate. 2024 Nov. Available from: <https://www.uptodate.com>

9) FDA. Highlights of prescribing information for Soliris (eculizumab). Revised: 02/202

10) Almeida AM, Bedrosian C, Cole A, Muus P, Schrezenmeier H, Szer J, Rosse WF. Clinical benefit of eculizumab in patients with no transfusion history in the International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry. *Intern Med J.* 2017 Sep;47(9):1026-1034. doi: 10.1111/imj.13523. PMID: 28608499

11) Hillmen P., Muus P., Roth A. et al. Long-term safety/efficacy of sustained eculizumab in PNH. *Br J Haematol.* 2013;162(1):62-73.

12) FDA, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. (ULTOMIRIS). (2022). [online] Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761108s023lbl.pdf [Accessed 1 May. 2023]

13) Kelly RJ, Holt M, Vidler J, Arnold LM, Large J, Forrest B, Barnfield C, Pike A, Griffin M, Munir T, Muus P, Nagumantry SK, Varghese A, Davies JR, Trikha R, Kulasekararaj AG, Mitchell L, Gandhi S. Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2024 Mar 21;143(12):1157-1166. doi: 10.1182/blood.2023021762. PMID: 38142401.

14) Ravulizumab-cwvz injection, for intravenous use. U.S. Food and Drug Administration. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761108s023lbl.pdf (Accessed on December 16, 2022).

15) Gurnari C, Nautiyal I, Pagliuca S. Current Opinions on the Clinical Utility of Ravulizumab for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Ther Clin Risk Manag.* 2021 Dec 14;17:1343-1351. doi: 10.2147/TCRM.S273360. PMID: 34934322; PMCID: PMC8684432

16) Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, etc. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2021;106(1):230. Epub 2021 Jan 1.

- 17) Brodsky RA, Richard AL, Rosmarin AG. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Treatment and prognosis. UpToDate. 2025 May. Available from: <https://www.uptodate.com>
- 18) Fatma Keklik Karadağ, Güray Saydam, Fahri Sahin. Is Allogeneic Stem Cell Transplantation a Good Option for Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria? EMJ Hematol. 2020;DOI/10.33590/emjhematol/20-00023.
- 19) Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: EBMT registry study. Haematologica. 2012;97(11):1666–1673.
- 20) Risitano AM. Anti-Complement Treatment in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Where we Stand and Where we are Going. Transl Med UniSa. 2014 Feb 4;8:43-52. PMID: 24778997; PMCID: PMC4000462.
- 21) 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 Jul 14;66(27):734-737. doi: 10.15585/mmwr.mm6627e1. PMID: 28704351; PMCID: PMC5687588.
- 22) Socié G, Caby-Tosi MP, Marantz JL, Cole A, Bedrosian CL, Gasteyger C, Mujeebuddin A, Hillmen P, Vande Walle J, Haller H. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. Br J Haematol. 2019 Apr;185(2):297-310. doi: 10.1111/bjh.15790. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30768680; PMCID: PMC6594003.
- 23) Drug label information for pegcetacoplan injection and solution. DailyMed. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=c23d89e9-b00b-4520-e053-2995a90a95af> (Accessed on November 27, 2023)
- 24) Jang JH, Wong L, Ko BS, Yoon SS, Li K, Baltcheva I, Nidamarthy PK, Chawla R, Junge G, Yap ES. Iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a 2-cohort open-label proof-of-concept study. Blood Adv. 2022;6(15):4450.
- 25) Kulasekararaj A, Griffin M, Piatek C, Shammo J, etc. Long-term efficacy and safety of danicopan as add-on therapy to ravulizumab or eculizumab in PNH with significant EVH. Blood. 2025;145(8):811.
- 26) Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, etc. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 2021 Jan 1;106(1):230-237. doi: 10.3324/haematol.2019.236877. PMID: 31949012; PMCID: PMC7776354.
- 27) Latour RP, Röth A, Kulasekararaj AG et al. Oral iptacopan monotherapy in PNH. N Engl J Med. 2024;390(11):994-1008.
- 28) Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, etc. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2021 Mar 18;384(11):1028-1037. doi: 10.1056/NEJMoa2029073. Erratum in: N Engl J Med. 2024 Mar 14;390(11):1060. doi: 10.1056/NEJMr240003. PMID: 33730455.
- 29) Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 20 октября 2020 года № ҚР ДСМ - 140/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 22 октября 2020 года № 21478. Об утверждении номенклатуры, правил

заготовки, переработки, контроля качества, хранения, реализации крови, ее компонентов, а также правил переливания крови, ее компонентов

30) Sophie de Guibert, Régis Peffault de Latour, Nathalie Varoqueaux, Hélène Labussière, Bernard Rio, Dominique Jaulmes, Jean-Richard Eveillard, Stéphanie Dulucq, Anne-Marie Stoppa, Didier Bouscary, François Girodon, Bernard Bonnotte, Djamila Laskri, Gérard Socié, Thierry Lamy. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. *Haematologica* 2011;96(9):1276-1283; <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.037531>.

31) Britta Hoechsmann, Wilhelm Leopold, Ariane Schneider, Sixten Koerper, Ursula Kalhammer, Hubert Schrezenmeier. Ravulizumab in Pregnant Women with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) - Favourable Experience from a Retrospective Case Series. *Blood* (2024) 144 (Supplement 1): 5251.