

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ

Савченко В.Г.¹, Лукина Е.А.¹, Михайлова Е.А.¹, Цветаева Н.В.¹, Латышев В.Д.¹, Лукина К.А.¹, Фидарова З.Т.¹, Гальцева И.В.¹, Двирных В.Н.¹, Птушкин В.В.², Афанасьев Б.В.³, Кулагин А.Д.³, Шилова Е.Р.⁴, Масчан А.А.⁵, Сметанина Н.С.⁵, Луговская С.А.⁶

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

²ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125284, Москва, Россия

³НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», 191024, Санкт-Петербург, Россия

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Россия

⁶ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127994, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

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

Цель — предоставить актуальные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи взрослым и детям с ПНГ.

Основные сведения. Экспертами ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество» и общественной организации «Национальное общество детских гематологов и онкологов» разработаны актуальные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи взрослым и детям с ПНГ. В рекомендациях подробно рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии и клинических проявлений заболевания. Особое внимание уделено диагностике, дифференциальной диагностике и лечению ПНГ, основанном на принципах доказательности.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, анемия, система комплемента, проточная цитометрия, экулизумаб

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела финансовой поддержки.

Для цитирования: Савченко В.Г., Лукина Е.А., Михайлова Е.А., Цветаева Н.В., Латышев В.Д., Лукина К.А., Фидарова З.Т., Гальцева И.В., Двирных В.Н., Птушкин В.В., Афанасьев Б.В., Кулагин А.Д., Шилова Е.Р., Масчан А.А., Сметанина Н.С., Луговская С.А. Клинические рекомендации по ведению больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(3): 426–439. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439>

CLINICAL GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA

Savchenko V. G.¹, Lukina E.A.¹, Mikhaylova E.A.¹, Tsvetaeva N.V.¹, Latyshev V.D.¹, Lukina K.A.¹, Fidarova Z.T.¹, Galtseva I.V.¹, Dvirnik V.N.¹, Ptushkin V.V.², Afanasyev B.V.³, Kulagin A.D.³, Shilova E.R.⁴, Maschan A.A.⁵, Smetanina N.S.⁵, Lugovskaya S.A.⁶

¹National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

²Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Health Department, 125284, Moscow, Russian Federation

³Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, 197022, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, 191024, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁵Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117997, Moscow, Russian Federation

⁶Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 127994, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare acquired clonal disease of the blood system characterized by intravascular hemolysis, bone marrow dysfunction and an increased risk of thrombotic and organ complications.

Aim — to provide relevant clinical recommendations for the provision of medical care to adults and children with PNH.

Basic information. Experts from the National Hematological Society association which is focused on the promotion of hematology, transfusiology and bone marrow transplantation along with experts from the public organization, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, have developed current clinical recommendations for providing medical care to adults and children with PNH. The recommendations address in detail the issues of etiology, pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of the disease. Special attention is paid to the diagnosis, differential diagnosis, and treatment of PNH based on the principles of evidence.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, anemia, complement system, flow cytometry, eculizumab

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Savchenko V.G., Lukina E.A., Mikhaylova E.A., Tsvetaeva N.V., Latyshev V.D., Lukina K.A., Fidarova Z.T., Galtseva I.V., Dvirnik V.N., Ptushkin V.V., Afanasyev B.V., Kulagin A.D., Shilova E.R., Maschan A.A., Smetanina N.S., Lugovskaya S.A. Clinical guidelines for the management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(3): 426–439 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439>

Термины и определения

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

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

Гемолитический криз — резкое нарастание клинических проявлений ПНГ, снижение показателей гемоглобина и эритроцитов, сопровождающееся повышением лабораторных маркеров активности гемолиза — непрямого билирубина, активности лактатдегидрогеназы

(ЛДГ), количества ретикулоцитов, в большинстве случаев связанное с предшествующим воздействием провоцирующих факторов — инфекции, применение некоторых лекарственных препаратов и др.

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

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

1. Краткая информация о заболевании

Этиология и патогенез

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

Генетические мутации

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

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

Система комплемента и роль поверхностных гликопротеинов CD55 и CD59

Система комплемента представляет собой важный компонент врожденного иммунитета, играющий ключевую роль в защите от инфекций и элиминации собственных поврежденных клеток. В нормальных условиях активность системы комплемента строго регулируется рядом растворимых белков, а также гликопротеинами на поверхности клеток, в том числе CD55 или фактором, усиливающим расщепление (decay-accelerating factor, DAF), и CD59 или мембранным ингибитором реактивного лизиса (membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL). Активация системы комплемента обеспечивается тремя разными путями: классическим, лектиновым и альтернативным. Несмотря на различия в триггерах, необходимых для активации каждого из путей комплемента, после каскада реакций все пути приводят к образованию C3-конвертазы, которая расщепляет C3-компонент на два фрагмента: C3a, являющийся провоспалительным анафилотоксином, и C3b. Функции компонента C3b включают опсонизацию патогенов и собственных дефектных клеток, а также активацию следующего этапа каскада комплемента — терминального пути. Наличие C3b необходимо для образования C5-конвертазы, которая расщепляет C5-компонент комплемента на C5a — провоспалительный медиатор, и C5b — инициирующий сборку мембраноатакующего комплекса (МАК) на поверхности клетки [6]. После завершения сборки МАК создается трансмембранный канал в клетке, что приводит к ее гибели [7, 8]. В норме активность C3-конвертазы регулируется GPI-связанным гликопротеином CD55, а сборку МАК на поверхности клеток

блокирует другой GPI-связанный ингибитор — CD59 [9–11]. В отсутствие CD55 и CD59 на поверхности клеток происходит неконтролируемая активация компонентов комплемента и сборка МАК с последующим лизисом клетки [12].

Система свертывания крови при ПНГ

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

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 [21, 22]. Распространенность составляет 1,59 на 100 000 человек [23].

Клинические проявления ПНГ

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 [24].

Клинические проявления ПНГ целесообразно разделить на несколько категорий:

Симптомы, обусловленные гемолитической анемией

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

Симптомы, обусловленные тромботическими осложнениями

Тромбозы являются наиболее частой причиной смерти больных 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.

Симптомы, обусловленные гладкомышечной дистонией

Предположительно данная категория симптомов обусловлена истощением пула оксида азота (NO), ассоциированным с повышенной концентрацией свободного гемоглобина в плазме крови. Наиболее характерными клиническими проявлениями гладкомы-

шечной дистонии у больных ПНГ являются: дисфагия и спазм пищевода, абдоминальные боли, эректильная дисфункция.

Другие симптомы

Больные ПНГ имеют в 6 раз более высокий риск развития хронической болезни почек, что может быть обусловлено как тромбозами микрососудов почек, так и повреждающим действием депозитов железа, накапливающегося в паренхиме почек в результате распада эритроцитов [25].

Примерно у трети больных ПНГ, не получающих патогенетическую терапию экулизумабом, развиваются симптомы легочной гипертензии. Основной жалобой больных с легочной гипертензией является одышка. Вероятными причинами развития легочной гипертензии могут служить как спазм легочных артериол вследствие истощения пула оксида азота в результате активного гемолиза, так и хронические тромбозы мелких ветвей легочной артерии [26].

2. Диагностика

Критерии установления диагноза:

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

Лабораторные диагностические исследования

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

Диагностика анемии и внутрисосудистого гемолиза

Рекомендуется всем больным с подозрением на ПНГ или впервые установленным диагнозом ПНГ исследование рутинных лабораторных показателей с целью диагностики гемолитической анемии, оценки функционального состояния внутренних органов (печени и почек), электролитного состава крови, углеводного обмена, сывороточных показателей метаболизма железа, системы гемостаза, маркеров хронических инфекций [22, 27–29]:

- общий (клинический) анализ крови развернутый;
- анализ крови биохимический общетерапевтический (определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, ЛДГ, концентраций креатинина, мочевины, билирубина связанного (конъюгированного) и свободного (неконъюгированного) билирубина, ферритина, исследование железосвязывающей способности сыворотки, железа, исследование концентрации свободного гемоглобина в плазме крови, при доступности — исследование концентрации гаптоглобина крови);
- прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса);
- непрямого антиглобулинового теста (непрямая проба Кумбса) — только у больных, получающих заместительные гемотрансфузии;
- общий (клинический) анализ мочи с определением гемосидерина в моче.

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

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

Определение ПНГ-клона

Рекомендуется: иммунофенотипирование клеток периферической крови для диагностики ПНГ расширенной панелью маркеров, включая флуоресцентно-меченый аэролизин (Fluorescein-labeled proaerolysin (FLAER), исследование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии) у больных с подозрением на ПНГ [30–33].

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

Комментарий. Диагноз ПНГ следует заподозрить у больных со следующими клиническими и лабораторными проявлениями заболевания:

- наличие признаков внутрисосудистого гемолиза;
- наличие признаков гемолиза в комбинации:
 - о с гипохромной и/или микроцитарной анемией;
 - о с абдоминальными болями;
 - о с дисфагией;
 - о с тромбозами;
 - о с нейтропенией или тромбоцитопенией.
- тромбозы редких локализаций или с необычными проявлениями:
 - о тромбозы собственных вен печени (синдром Бадда — Киари), тромбозы сосудов портальной системы, венозных синусов головного мозга, вен кожи;
 - о сопутствующая гемолитическая анемия;
 - о неясная цитопения;
 - о признаки костномозговой недостаточности.
- предполагаемая или доказанная апластическая анемия (АА);
- предполагаемый или доказанный миелодиспластический синдром (МДС);
- цитопенические синдромы, этиология которых осталась неясной после полноценного гематологического обследования.

Проточная цитометрия позволяет выявить процент клеток с дефицитом или полным отсутствием GPI-связанных гликопротеинов (GPI-AP). Выделяют 3 типа эритроцитов: эритроциты с нормальной экспрессией GPI-AP (I типа), эритроциты с частичным дефицитом GPI-AP (II типа), эритроциты с полным отсутствием GPI-AP (III типа). Ответ дается лабораторией в виде процентного содержания того или иного типа клеток в периферической крови. При проведении исследования ПНГ-клона методом проточной цитометрии необходимо руководствоваться рекомендациями Международного общества клинической цитометрии [34, 35], согласно которым ПНГ-клон оценивается по нескольким клеточным линиям (эритроциты, нейтрофилы, моноциты). При исследовании только лишь эритроцитов возможно искажение истинного размера ПНГ-клона в результате предшествующих гемотрансфузий и/или комплемент-опосредованного лизиса дефектных эритроцитов. Определение GPI-дефицитных нейтрофилов и моноцитов является более точным тестом для оценки истинного размера ПНГ-клона [30, 36]. Высококочувствительная проточная цитометрия позволяет выявлять ПНГ-клон размером 0,01 % и более.

Инструментальные диагностические исследования

Инструментальные исследования при ПНГ применяются для диагностики вероятных осложнений заболевания, а также выявляе-

ния сопутствующей патологии, которая может оказывать влияние на течение и прогноз основного заболевания.

Рекомендуется всем больным с впервые установленным диагнозом ПНГ проводить рутинное обследование с целью выявления осложнений (тромботических, легочной гипертензии) и сопутствующей патологии, включающее [13, 37]:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное);
- эхокардиографию [26].

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

Комментарий. При выявлении у больных ПНГ характерных осложнений в виде тромбозов различных локализаций проводится дополнительное обследование, включающее (по показаниям) ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), магнитно-резонансную ангиографию с контрастированием, ультразвуковую доплерографию сосудов брыжейки, дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы для подтверждения тромбоза и определения его точной локализации [13, 38]. Использование внутривенного контрастирования должно быть строго обосновано в связи с дополнительным риском разви-

тия нефропатии и острого почечного повреждения на фоне активного внутрисосудистого гемолиза.

Иные диагностические исследования

Рекомендуется проведение исследований костного мозга: получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), а также получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов, цитогенетическое исследование (кариотип) костного мозга у больных с подозрением на ПНГ или с впервые выявленным ПНГ-клоном с целью дифференциальной диагностики классической ПНГ и АА/ПНГ, МДС/ПНГ и первичного миелофиброза/ПНГ [39].

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

Комментарий. Исследование костного мозга должно включать морфологическое, цитохимическое (окраска на сидеробласты), кариологическое и, по возможности, молекулярное исследования миелокариоцитов для дифференциальной диагностики классиче-

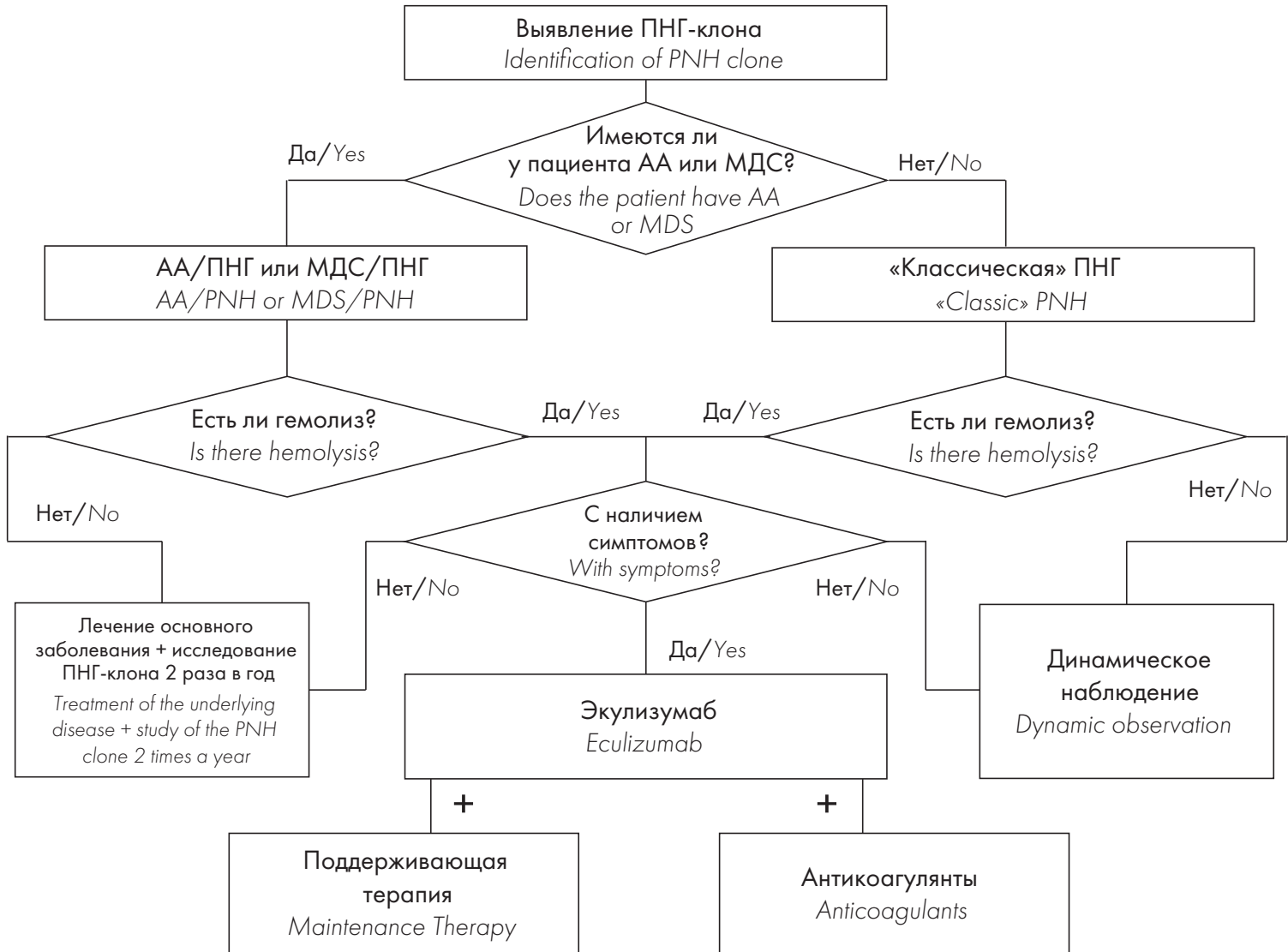


Рисунок 1. Алгоритмы действий при выявлении у больного ПНГ
Figure 1. Algorithms of actions when PNH is detected in a patient

ской ПНГ и формы, ассоциированной с другим гематологическим заболеванием (АА, МДС, первичный миелофиброз). При подозрении на АА или МДС взрослым больным показано гистологическое исследование костного мозга и выполнение флуоресцентной гибридизации *in situ*, согласно рекомендациям при соответствующих заболеваниях. Спонтанное уменьшение размера клона ПНГ может быть признаком клональной трансформации в МДС и ОМЛ и требует повторного исследования костного мозга.

3. Лечение

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

Патогенетическая терапия

Экулизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против C5-компонента комплемента. Лечение экулизумабом приводит к остановке внутрисосудистого гемолиза, исчезновению или уменьшению трансфузионной зависимости, снижению частоты тромботических осложнений, улучшению или стабилизации функции почек, снижению выраженности легочной гипертензии и в целом к достоверному увеличению продолжительности жизни больных ПНГ [25, 26, 29, 40–43] (рис. 1).

Рекомендуется патогенетическая терапия экулизумабом у больных ПНГ с активным внутрисосудистым гемолизом (активность общей ЛДГ более 1,5 верхней границы нормы) для достижения ремиссии в следующих клинических ситуациях [25, 26, 40–44]:

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

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

Комментарий. Терапия экулизумабом сопряжена с повышенным риском развития инфекционных осложнений, прежде всего, менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*). В соответствии

с этим больным не менее чем за 2 недели до начала терапии экулизумабом показана вакцинация противоменингококковой вакциной (группа J07 АН по АТХ-классификации) и последующая ревакцинация в соответствии с существующими в РФ стандартами. В экстренных случаях, когда терапию экулизумабом необходимо начать раньше, чем через 2 недели после вакцинации, больному следует назначить профилактическую антибактериальную терапию [45].

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

В случае развития прорывного внутрисосудистого гемолиза при проведении регулярной терапии экулизумабом следует оценить его связь с потенциальными комплемент-активирующими факторами и интервалом после предшествующего введения препарата. В случае типичного рецидивирующего прорывного гемолиза за 1–4 дня до следующего введения экулизумаба требуется коррекция дозового режима экулизумаба: увеличение дозы до 1200 мг каждые 14 дней или сокращение интервала между введениями стандартной дозы 900 мг до 12 дней [37].

Сведения о препарате экулизумаб

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:

- ПНГ, эффективность экулизумаба подтверждена у больных ПНГ с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе;
- атипичный гемолитико-уремический синдром.

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).

Таблица 1. Способ применения и дозы экулизумаба у больных ПНГ
Table 1. Method of administration and doses of eculizumab in patients with PNH

Масса тела больного <i>Patient weight</i>	Начальный цикл <i>Initial cycle</i>	Поддерживающая терапия <i>Maintenance therapy</i>
≥ 40 кг ≥ 40 kg	600 мг 1 раз в неделю × 4 600 mg once a week × 4	900 мг на 5-й неделе; затем 900 мг каждые 2 недели 900 mg at week 5; then 900 mg every 2 weeks
30 — < 40 кг 30 — < 40 kg	600 мг 1 раз в неделю × 2 600 mg once a week × 2	900 мг на 3-й неделе; затем 900 мг каждые 2 недели 900 mg at week 3; then 900 mg every 2 weeks
20 — < 30 кг 20 — < 30 kg	600 мг 1 раз в неделю × 2 600 mg once a week × 2	600 мг на 3-й неделе; затем 600 мг каждые 2 недели 300 mg at week 3; then 600 mg every 2 weeks
10 — < 20 кг 10 — < 20 kg	600 мг 1 раз в неделю × 1 600 mg once a week × 1	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 2 недели 300 mg at week 2; then 300 mg every 2 weeks
5 — < 10 кг 5 — < 10 kg	300 мг 1 раз в неделю × 1 300 mg once a week × 1	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 3 недели 300 mg at week 2; then 300 mg every 3 weeks

Способ применения и дозы

Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для больных детского возраста. Курс лечения для взрослых больных (≥ 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 дня. Для больных ПНГ моложе 18 лет доза препарата экулизумаб определяется в зависимости от массы тела ребенка (табл. 1).

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%-ный раствор натрия хлорида, 0,15%-ный раствор натрия хлорида или 5%-ный 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 ч без замораживания. По окончании этого срока (24 ч) 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.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

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

Не рекомендуется проведение ТГСК взрослым больным с классической формой ПНГ [46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий. При ПНГ, ассоциированной с другими гематологическими заболеваниями (АА, МДС), проведение ТГСК может рассматриваться в качестве лечебной опции, согласно показаниям, принятым при данных заболеваниях [46–48].

Рекомендуется проведение ТГСК детям до 18 лет с любой формой ПНГ при наличии HLA-идентичного сиблинга [46, 47].

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

Комментарий. Терапия экулизумабом проводится до ТГСК и в течение 4 недель после ТГСК.

Рекомендуется проведение ТГСК от HLA-идентичного родственного или неродственного донора больным моложе 40 лет при наличии костномозговой недостаточности, соответствующей критериям тяжелой АА, ассоциированной с ПНГ [46, 47].

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

Комментарий. Риск трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток повышен у больных с наличием тромбозов в анамнезе. Решение о ТГСК у таких больных должно приниматься коллегиально с привлечением специалистов-экспертов федеральных центров.

Сопроводительная терапия

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

Рекомендуется проведение заместительных гемотрансфузий больным ПНГ при наличии выраженных симптомов гипоксии по индивидуальным показаниям [49].

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

Комментарий. При гемотрансфузиях больным 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 [50]. Для переливания могут использоваться различные эритроцитсодержащие компоненты крови, однако необходимо помнить, что у больных с выраженной трансфузионной зависимостью со временем может развиваться алло-сенсibilизация, в связи с чем предпочтение необходимо отдавать лейкоредуцированным компонентам крови. Необходимо также помнить о возможном развитии посттрансфузионной перегрузки железом у больных, регулярно получающих переливания эритроцитсодержащих компонентов крови. При оценке показаний к заместительным гемотрансфузиям необходимо учитывать совокупность факторов: возраст больного, наличие сопутствующих и интеркуррентных заболеваний, переносимость гипоксии, социальные факторы (работоспособность, профессия и др.).

Рекомендуется как можно быстрее начинать антикоагулянтную терапию больным ПНГ, осложнившейся развитием острых тромбозов любой локализации [13].

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

Комментарий. 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 (далтепарина натрия, эноксапарина натрия, надропарина кальция, парнапарина натрия, бемипарина натрия) 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 стандарт-

ные режимы профилактической антикоагуляции на данный момент не разработаны. Как правило, на фоне лечения экулизумабом тромботические осложнения являются редким событием. Данные по использованию прямых ингибиторов фактора Ха у больных ПНГ на данный момент ограничены отдельными сообщениями.

Не рекомендуется назначение глюкокортикостероидных средств больным с доказанной ПНГ с целью купирования гемолиза [49, 51].

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

Не рекомендуется назначение препаратов железа больным ПНГ с целью лечения гипохромной анемии без надежных доказательств наличия абсолютного дефицита железа (низкий ферритин сыворотки, повышенные показатели общего железосвязывающей способности сыворотки и трансферрина, низкие средний объем эритроцитов и среднее содержание гемоглобина в эритроцитах) [49, 51].

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

Комментарий. Назначение глюкокортикостероидов и препаратов железа больным ПНГ ассоциируется с повышенной частотой развития тяжелых осложнений: инфекций, тромбозов, почечной недостаточности, увеличением трансфузионной зависимости.

Рекомендуется проводить терапию фолиевой кислотой (противопоказано детям до 3 лет) и цианкобаламином в стандартных дозах (при дефиците) у больных с гемолитической формой ПНГ при развитии дефицита фолиевой кислоты и витамина В12, соответственно [27].

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

Комментарий. У больных ПНГ часто развивается дефицит фолиевой кислоты и витамина В12, что требует проведения дополнительной метаболической терапии для компенсации дефицита.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

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

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

Профилактики развития ПНГ не существует.

Больные ПНГ нуждаются в постоянном динамическом наблюдении врачом-гематологом и, при необходимости, — профиль-

ных 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 мес.) и зависит от тяжести течения ПНГ, частоты гемолитических кризов, характера лечения (патогенетическая терапия или заместительные гемотрансфузии), наличия и характера осложнений и сопутствующих заболеваний.

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

Рекомендуется всем больным с установленным диагнозом ПНГ проведение диспансерных осмотров врача-гематолога для контроля над динамикой процесса, оценки эффективности лечения и коррекции терапевтических назначений [29].

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

Рекомендуется всем больным с «классической» ПНГ, АА/ПНГ и МДС/ПНГ определение размера ПНГ-клона методом проточной цитометрии с частотой 1 раз в 6 мес. [30, 32, 51].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3)

Рекомендуется всем больным 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 мес., а также незамедлительно при клиническом ухудшении или развитии тромботических осложнений [30, 32, 51];
- при исходном ПНГ-клоне < 1 % — с частотой 1 раз в 12 мес. [30, 32, 51].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 3)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для экстренной госпитализации больных ПНГ в медицинскую организацию:

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

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. Диспансерное обследование, в том числе при первичной установке диагноза.

2. Диспансерное обследование для контроля эффективности патогенетической терапии экулизумабом.

3. Сохранение или нарастание трансфузионной зависимости, рецидивы прорывного гемолиза у больных, регулярно получающих патогенетическую терапию экулизумабом.

Показания к выписке больного ПНГ из медицинской организации

1. Стабилизация клинических и гематологических показателей на фоне патогенетической или симптоматической терапии;

2. Купирование инфекционных осложнений.

Литература

1. Bessler M., Mason P.J., Hillmen P., et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. *EMBO J.* 1994; 13(1): 110–7. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1994.tb06240.x.
2. Takeda J., Miyata T., Kawagoe K., et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell.* 1993; 73(4): 703–11. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90250-t.
3. Medof B.Y.M.E., Kinoshita T., Nussenzweig V. Inhibition of complement activation on the surface of cells after incorporation of decay-accelerating factor (DAF) into their membranes. *J Exp Med.* 1984; 160(5): 1558–78. DOI: 10.1084/jem.160.5.1558.
4. Lublin D.M., Atkinson J.P. Decay-accelerating factor: Biochemistry, molecular biology, and function. *Annu Rev Immunol.* 1989; 7: 35–58. DOI: 10.1146/annurev.iy.07.040189.000343.
5. Rollins S.A., Sims P.J. The complement-inhibitory activity of CD59 resides in its capacity to block incorporation of C9 into membrane C5b-9. *J Immunol.* 1990; 144(9): 3478–83.
6. Noris M., Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol.* 2013; 33(6): 479–92. DOI: 10.1016/j.semephrol.2013.08.001.
7. Tegla C.A., Cudrici C., Patel S., et al. Membrane attack by complement: The assembly and biology of terminal complement complexes. *Immunol Res.* 2011; 51(1): 45–60. DOI: 10.1007/s12026-011-8239-5.
8. Serna M., Giles J.L., Morgan B.P., Bubeck D. Structural basis of complement membrane attack complex formation. *Nat Commun.* 2016; 7: 10587. DOI: 10.1038/ncomms10587.
9. Sun X., Funk C.D., Deng C., et al. Role of decay-accelerating factor in regulating complement activation on the erythrocyte surface as revealed by gene targeting. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96(2): 628–33. DOI: 10.1073/pnas.96.2.628.
10. Brodbeck W.G., Kuttner-Kondo L., Mold C., Medof M.E. Structure/function studies of human decay-accelerating factor. *Immunology.* 2000; 101(1): 104–11. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2000.00086.x.
11. Farkas I., Baranyi L., Ishikawa Y., 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(2): 537–45. DOI: 10.1113/jphysiol.2001.013381.
12. Bessler M., Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am Soc Hematol Educ Program.* 2008: 104–10. DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.104.
13. Hill A., Kelly R.J., Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2013; 121(25): 4985–96. DOI: 10.1182/blood-2012-09-311381.
14. Rother R.P., Bell L., Hillmen P., Gladwin M.T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: A novel mechanism of human disease. *JAMA.* 2005; 293(13): 1653–62. DOI: 10.1001/jama.293.13.1653.
15. Olsen S.B., Tang D.B., Jackson M.R., et al. Enhancement of platelet deposition by cross-linked hemoglobin in a rat carotid endarterectomy model. *Circulation.* 1996; 93(2): 327–32. DOI: 10.1161/01.cir.93.2.327.
16. Simionatto C.S., Cabal R., Jones R.L., Galbraith R.A. Thrombophlebitis and disturbed hemostasis following administration of intravenous hematin in normal volunteers. *Am J Med.* 1988; 85(4): 538–40. DOI: 10.1016/s0002-9343(88)80092-5.
17. Studt J.-D., Hovinga J.A.K., Antoine G., et al. Fatal congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with apparent ADAMTS13 inhibitor: in vitro inhibition of ADAMTS13 activity by hemoglobin. *Blood.* 2005; 105(2): 542–4. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2096.
18. Seregina E.A., Tsvetaeva N.V., Nikulina O.F., et al. Eculizumab effect on the hemostatic state in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Cells Mol Dis.* 2015; 54(2): 144–50. DOI: 10.1016/j.bcmd.2014.11.021.

References

1. Bessler M., Mason P.J., Hillmen P., et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. *EMBO J.* 1994; 13(1): 110–7. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1994.tb06240.x.
2. Takeda J., Miyata T., Kawagoe K., et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell.* 1993; 73(4): 703–11. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90250-t.
3. Medof B.Y.M.E., Kinoshita T., Nussenzweig V. Inhibition of complement activation on the surface of cells after incorporation of decay-accelerating factor (DAF) into their membranes. *J Exp Med.* 1984; 160(5): 1558–78. DOI: 10.1084/jem.160.5.1558.
4. Lublin D.M., Atkinson J.P. Decay-accelerating factor: Biochemistry, molecular biology, and function. *Annu Rev Immunol.* 1989; 7: 35–58. DOI: 10.1146/annurev.iy.07.040189.000343.
5. Rollins S.A., Sims P.J. The complement-inhibitory activity of CD59 resides in its capacity to block incorporation of C9 into membrane C5b-9. *J Immunol.* 1990; 144(9): 3478–83.
6. Noris M., Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol.* 2013; 33(6): 479–92. DOI: 10.1016/j.semephrol.2013.08.001.
7. Tegla C.A., Cudrici C., Patel S., et al. Membrane attack by complement: The assembly and biology of terminal complement complexes. *Immunol Res.* 2011; 51(1): 45–60. DOI: 10.1007/s12026-011-8239-5.
8. Serna M., Giles J.L., Morgan B.P., Bubeck D. Structural basis of complement membrane attack complex formation. *Nat Commun.* 2016; 7: 10587. DOI: 10.1038/ncomms10587.
9. Sun X., Funk C.D., Deng C., et al. Role of decay-accelerating factor in regulating complement activation on the erythrocyte surface as revealed by gene targeting. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96(2): 628–33. DOI: 10.1073/pnas.96.2.628.
10. Brodbeck W.G., Kuttner-Kondo L., Mold C., Medof M.E. Structure/function studies of human decay-accelerating factor. *Immunology.* 2000; 101(1): 104–11. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2000.00086.x.
11. Farkas I., Baranyi L., Ishikawa Y., 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(2): 537–45. DOI: 10.1113/jphysiol.2001.013381.
12. Bessler M., Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am Soc Hematol Educ Program.* 2008: 104–10. DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.104.
13. Hill A., Kelly R.J., Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2013; 121(25): 4985–96. DOI: 10.1182/blood-2012-09-311381.
14. Rother R.P., Bell L., Hillmen P., Gladwin M.T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: A novel mechanism of human disease. *JAMA.* 2005; 293(13): 1653–62. DOI: 10.1001/jama.293.13.1653.
15. Olsen S.B., Tang D.B., Jackson M.R., et al. Enhancement of platelet deposition by cross-linked hemoglobin in a rat carotid endarterectomy model. *Circulation.* 1996; 93(2): 327–32. DOI: 10.1161/01.cir.93.2.327.
16. Simionatto C.S., Cabal R., Jones R.L., Galbraith R.A. Thrombophlebitis and disturbed hemostasis following administration of intravenous hematin in normal volunteers. *Am J Med.* 1988; 85(4): 538–40. DOI: 10.1016/s0002-9343(88)80092-5.
17. Studt J.-D., Hovinga J.A.K., Antoine G., et al. Fatal congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with apparent ADAMTS13 inhibitor: in vitro inhibition of ADAMTS13 activity by hemoglobin. *Blood.* 2005; 105(2): 542–4. DOI: 10.1182/blood-2004-06-2096.
18. Seregina E.A., Tsvetaeva N.V., Nikulina O.F., et al. Eculizumab effect on the hemostatic state in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Cells Mol Dis.* 2015; 54(2): 144–50. DOI: 10.1016/j.bcmd.2014.11.021.

19. Ritis K., Doumas M., Mastellos D., et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *J Immunol.* 2006; 177(7): 4794–802. DOI: 10.4049/jimmunol.177.7.4794.
20. Wojta J., Kaun C., Zorn G., et al. C5a stimulates production of plasminogen activator inhibitor-1 in human mast cells and basophils. *Blood.* 2002; 100(2): 517–23. DOI: 10.1182/blood.v100.2.517.
21. Yu F., Du Y., Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America. *Int J Hematol.* 2016; 103(6): 649–54. DOI: 10.1007/s12185-016-1995-1.
22. Hill A., DeZern A.E., Kinoshita T., Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Prim.* 2017; 3: 17028. DOI: 10.1038/nrdp.2017.28.
23. Hill A., Platts P.J., Smith A., Richards S.J., et al. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. *Blood.* 2006; 108(11): 985. DOI: 10.1182/blood.V108.11.985.985.
24. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология.* 2017; 10(3): 333–41. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341.
25. Hillmen P., Elebute M., Kelly R., et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2010; 85(8): 553–9. DOI: 10.1002/ajh.21757.
26. Hill A., Sapsford R.J., Scally A., et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *Br J Haematol.* 2012; 158(3): 409–14. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09166.x.
27. Sahin F., Akay O.M., Ayer M., et al. Pesg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res.* 2016; 6(2): 19–27.
28. Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2014; 124(18): 2804–11. DOI: 10.1182/blood-2014-02-522128.
29. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. *Онкогематология.* 2014; 9(2): 20–8.
30. Borowitz M.J., Craig F.E., DiGiuseppe J.A., 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(4): 211–30. DOI: 10.1002/cyto.b.20525.
31. Manivannan P., Ahuja A., Pati H.P. Diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Recent advances. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017; 33(4): 453–62. DOI: 10.1007/s12288-017-0868-y.
32. Movalia M.K., Weitz I., Lim S.H., Illingworth A. Incidence of PNH clones by diagnostic code utilizing high sensitivity flow cytometry. *Blood.* 2011; 118(21): 1033. DOI: 10.1182/blood.V118.21.1033.1033.
33. Sipol A.A., Babenko E.V., Borisov V.I., et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology.* 2015; 20(1): 31–8. DOI: 10.1179/1607845414Y.0000000162.
34. DeZern A.E., Borowitz M.J. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 1 — clinical utility. *Cytom Part B Clin Cytom.* 2018; 94(1): 16–22. DOI: 10.1002/cyto.b.21608.
35. Sutherland D.R., Illingworth A., Marinov I., 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(1): 23–48. DOI: 10.1002/cyto.b.21610.
36. Brubaker L.H., Essig L.R.J., Mengel C.E. Neutrophil life span in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 1977; 50(4): 657–62.
19. Ritis K., Doumas M., Mastellos D., et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *J Immunol.* 2006; 177(7): 4794–802. DOI: 10.4049/jimmunol.177.7.4794.
20. Wojta J., Kaun C., Zorn G., et al. C5a stimulates production of plasminogen activator inhibitor-1 in human mast cells and basophils. *Blood.* 2002; 100(2): 517–23. DOI: 10.1182/blood.v100.2.517.
21. Yu F., Du Y., Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America. *Int J Hematol.* 2016; 103(6): 649–54. DOI: 10.1007/s12185-016-1995-1.
22. Hill A., DeZern A.E., Kinoshita T., Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Prim.* 2017; 3: 17028. DOI: 10.1038/nrdp.2017.28.
23. Hill A., Platts P.J., Smith A., Richards S.J., et al. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. *Blood.* 2006; 108(11): 985. DOI: 10.1182/blood.V108.11.985.985.
24. Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V., et al. Clinical manifestation and diagnostic errors of classic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An analysis of 150 cases. *Clinical oncohematology.* 2017; 10(3): 333–41. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341. (In Russian).
25. Hillmen P., Elebute M., Kelly R., et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2010; 85(8): 553–9. DOI: 10.1002/ajh.21757.
26. Hill A., Sapsford R.J., Scally A., et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *Br J Haematol.* 2012; 158(3): 409–14. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09166.x.
27. Sahin F., Akay O.M., Ayer M., et al. Pesg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res.* 2016; 6(2): 19–27.
28. Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2014; 124(18): 2804–11. DOI: 10.1182/blood-2014-02-522128.
29. Kulagin A.D., Lisukov I.A., Ptushkin V.V., et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Onkogematologiya.* 2014; 9(2): 20–8. (In Russian).
30. Borowitz M.J., Craig F.E., DiGiuseppe J.A., 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(4): 211–30. DOI: 10.1002/cyto.b.20525.
31. Manivannan P., Ahuja A., Pati H.P. Diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Recent advances. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017; 33(4): 453–62. DOI: 10.1007/s12288-017-0868-y.
32. Movalia M.K., Weitz I., Lim S.H., Illingworth A. Incidence of PNH clones by diagnostic code utilizing high sensitivity flow cytometry. *Blood.* 2011; 118(21): 1033. DOI: 10.1182/blood.V118.21.1033.1033.
33. Sipol A.A., Babenko E.V., Borisov V.I., et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology.* 2015; 20(1): 31–8. DOI: 10.1179/1607845414Y.0000000162.
34. DeZern A.E., Borowitz M.J. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 1 — clinical utility. *Cytom Part B Clin Cytom.* 2018; 94(1): 16–22. DOI: 10.1002/cyto.b.21608.
35. Sutherland D.R., Illingworth A., Marinov I., 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(1): 23–48. DOI: 10.1002/cyto.b.21610.
36. Brubaker L.H., Essig L.R.J., Mengel C.E. Neutrophil life span in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 1977; 50(4): 657–62.

37. Patriquin C.J., Kiss T., Caplan S., et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol.* 2019; 102(1): 36–52. DOI: 10.1111/ ejh.13176.
38. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология.* 2015; 9(4-2): 1–52.
39. Villegas A., Arrizabalaga B., Bonanad S., et al. Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Med Clin (Barc).* 2016; 146(6): 278e1–7. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.12.012.
40. Hill A., Hillmen P., Richards S.J., et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005; 106(7): 2559–65. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0564.
41. Hillmen P., Young N.S., Schubert J., et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006; 355(12): 1233–43. DOI: 10.1056/NEJMoa061648.
42. Brodsky R.A., Young N.S., Antonioli E., et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2008; 111(4): 1840–7. DOI: 10.1182/blood-2007-06-094136.
43. Hillmen P., Hall C., Marsh J.C.W., et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2004; 350(6): 552–9. DOI: 10.1056/NEJMoa031688.
44. Reiss U.M., Schwartz J., Sakamoto K.M., et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61(9): 1544–50. DOI: 10.1002/pbc.25068.
45. McNamara L.A., Topaz N., Wang X., et al. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66(27): 734–7. DOI: 10.15585/mmwr.mm6627e1.
46. Brodsky R.A. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2010; 95(6): 855–6. DOI: 10.3324/haematol.2010.023176.
47. de Latour R.P., Schrezenmeier H., Bacigalupo A., et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2012; 97(11): 1666–73. DOI: 10.3324/haematol.2012.062828.
48. Шашелева Д.А., Масчан А.А., Шелихова Л.Н. и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с деплецией альфа/бета Т-лимфоцитов и коротким курсом экулизумаба у подростков и молодых взрослых с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. *Терапевтический архив.* 2018; 90(7): 57–64. DOI: 10.26442/terarkh201890757-64.
49. Young N.S., Meyers G., Schrezenmeier H., et al. The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Recent advances in diagnosis and treatment and new hope for patients. *Semin Hematol.* 2009; 46(1 Suppl 1): S1–16. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2008.11.004.
50. Brecher M., Taswell H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. *Transfusion.* 1989; 29(8): 681–5. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1989.29890020439.x.
51. Parker C. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005; 106(12): 3699–709. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1717.
37. Patriquin C.J., Kiss T., Caplan S., et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol.* 2019; 102(1): 36–52. DOI: 10.1111/ ejh.13176.
38. Bokeria L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologiya.* 2015; 9(4-2): 1–52. (In Russian).
39. Villegas A., Arrizabalaga B., Bonanad S., et al. Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Med Clin (Barc).* 2016; 146(6): 278e1–7. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.12.012.
40. Hill A., Hillmen P., Richards S.J., et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005; 106(7): 2559–65. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0564.
41. Hillmen P., Young N.S., Schubert J., et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006; 355(12): 1233–43. DOI: 10.1056/NEJMoa061648.
42. Brodsky R.A., Young N.S., Antonioli E., et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2008; 111(4): 1840–7. DOI: 10.1182/blood-2007-06-094136.
43. Hillmen P., Hall C., Marsh J.C.W., et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2004; 350(6): 552–9. DOI: 10.1056/NEJMoa031688.
44. Reiss U.M., Schwartz J., Sakamoto K.M., et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61(9): 1544–50. DOI: 10.1002/pbc.25068.
45. McNamara L.A., Topaz N., Wang X., et al. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66(27): 734–7. DOI: 10.15585/mmwr.mm6627e1.
46. Brodsky R.A. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2010; 95(6): 855–6. DOI: 10.3324/haematol.2010.023176.
47. de Latour R.P., Schrezenmeier H., Bacigalupo A., et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2012; 97(11): 1666–73. DOI: 10.3324/haematol.2012.062828.
48. Shashcheva D.A., Maschan A.A., Shelikhova L.N., et al. Hematopoietic stem cell transplantation with alpha/beta T-lymphocyte depletion and short course of eculizumab in adolescents and young adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018; 90(7): 57–64. DOI: 10.26442/terarkh201890757-64. (In Russian).
49. Young N.S., Meyers G., Schrezenmeier H., et al. The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Recent advances in diagnosis and treatment and new hope for patients. *Semin Hematol.* 2009; 46(1 Suppl 1): S1–16. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2008.11.004.
50. Brecher M., Taswell H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. *Transfusion.* 1989; 29(8): 681–5. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1989.29890020439.x.
51. Parker C. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005; 106(12): 3699–709. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1717.

Информация об авторах

Савченко Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: svg@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Лукина Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением орфанных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: elenalukina02@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

Михайлова Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mikhaylova.e@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2449-2682>

Цветаева Нина Валентиновна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения орфанных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: tsvetaeva.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-215X>

Латышев Виталий Дмитриевич, гематолог отделения орфанных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: latyshevVD@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0643-8807>

Лукина Кира Анатольевна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения орфанных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kira1404@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6757-985X>

Фидарова Залина Таймуразовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Information about the authors

Valery G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, CEO, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: svg@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Elena A. Lukina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Orphan Diseases, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: elenalukina02@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

Elena A. Mikhaylova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastosis and Hematopoietic Depressions, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: mikhaylova.e@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2449-2682>

Nina V. Tsvetaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Orphan Diseases, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: tsvetaeva.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-215X>

Vitalii D. Latyshev, Hematologist, Department of Orphan Diseases, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: latyshevVD@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0643-8807>

Kira A. Lukina, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Orphan Diseases, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kira1404@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6757-985X>

Zalina T. Fidarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hemoblastosis and Hematopoietic Depressions, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Гальцева Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: irinagaltseva@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Двирник Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая централизованной клиничко-диагностической лабораторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Птушкин Вадим Вадимович, доктор медицинских наук, главный внештатный специалист-гематолог ДЗ г. Москвы, заместитель главного врача по гематологии, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: vadimvadim@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Афанасьев Борис Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, директор, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: bmt-director@lspbmgmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Кулагин Александр Дмитриевич, доктор медицинских наук, директор, детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: bmt-director@lspbmgmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Шилова Елена Романовна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», e-mail: sherom08@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9253-6181>

Масчан Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: amaschan@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Irina V. Galtseva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Immunophenotyping of Blood Cells and Bone Marrow, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: irinagaltseva@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Valentina N. Dvirnik, Cand. Sci. (Med.), Head of the Regional Clinical and Diagnostic Laboratory, National Medical Research Centre for Hematology, e-mail: vdvirnyk@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9808-8519>

Vadim V. Ptushkin, Dr. Sci. (Med.), Chief Hematology Specialist of the Moscow Health Department, Deputy Chief Physician for Hematology, Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Health Department, e-mail: vadimvadim@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6050>

Boris V. Afanasyev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, e-mail: bmt-director@lspbmgmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Alexander D. Kulagin, Dr. Sci. (Med.), Director, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, e-mail: bmt-director@lspbmgmu.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Elena R. Shilova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, e-mail: sherom08@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9253-6181>

Aleksei A. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Deputy General Director, Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cell Technologies, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: amaschan@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Сметанина Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

Луговская Светлана Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: slugovskaya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6405-3422>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 15.02.2022

Принята в печать: 29.08.2022

Nataliya S. Smetanina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cell Technologies, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

Svetlana A. Lugovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
e-mail: slugovskaya@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6405-3422>

*** Corresponding author**

Received 15.02.2022

Accepted 29.08.2022