

Профилактика тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом: пресс-релиз о проведении Междисциплинарного совета экспертов

В последние годы одним из приоритетов государственной политики Российской Федерации в области здравоохранения являются проблемы оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения граждан, страдающих редкими заболеваниями, к которым также относятся пароксизмальная ночная гемоглобинурия и атипичный гемолитико-уремический синдром. В России ведется регистр пациентов по 24 орфанным заболеваниям, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. № 403. В настоящее время продолжается работа по разработке клинических рекомендаций и порядков оказания медицинской помощи детям с редкими болезнями.

66

Профилактика инфекционных заболеваний является приоритетом в сфере охраны здоровья (Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (действующая редакция, 2016), однако на сегодняшний день охват прививками среди населения, а особенно среди групп риска, остается недостаточным.

Для таких заболеваний, как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) и атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), инфекция является не только фактором, существенно утяжеляющим течение заболевания. Инфекция также может быть триггером для манифестации заболевания и реализовывать каскад тяжелых клинических проявлений вплоть до летального исхода. Кроме того, у пациентов с аГУС и ПНГ, получающих жизне-спасающую терапию экулизумабом, риск развития ряда инфекций значительно выше, чем в здоровой популяции, и они должны быть обязательно вакцинированы для обеспечения лучшей защиты от инфекций.

24 декабря 2016 г. по инициативе Союза педиатров России и Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ), состоялся Междисциплинарный совет экспертов по вопросам профилактики тяжелых инфекций у пациентов с орфанными заболеваниями ПНГ и аГУС, получающих терапию экулизумабом. Совет экспертов состоялся на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный научно-практический центр здоровья детей» МЗ РФ (ННПЦЗД) — уникальной научно-клинической площадке по обмену опытом и знаниями в сфере охраны здоровья детей и взрослых для медицинских работников разного профиля.

В мероприятии приняли участие ведущие специалисты страны в области иммунопрофилактики, эпидемиологии и

инфекционных болезней, нефрологии и гематологии: главный эпидемиолог Минздрава России академик Н. И. Брико, главный внештатный специалист детский аллерголог-иммунолог и специалист по профилактической медицине Минздрава России академик РАН Л. С. Намазова-Баранова, доктора медицинских наук И. С. Королёва, О. В. Комарова, А. Д. Кулагин, В. К. Таточенко, С. М. Харит, А. Н. Цыгин, доктор биологических наук А. Е. Платонов, кандидаты медицинских наук М. А. Виноградова, Т. В. Маргиева, М. В. Федосеенко, Х. М. Эмирова.

Эксперты обсуждали вопросы профилактики развития управляемых инфекций у пациентов с орфанными заболеваниями, в частности ПНГ и аГУС.

аГУС и ПНГ — крайне редкие системные прогрессирующие заболевания, связанные с генетическими нарушениями в регуляторных белках системы комплемента и имеющие жизнеугрожающие последствия для пациентов.

Атипичный гемолитико-уремический синдром — хроническое системное генетически обусловленное заболевание, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла. Болезнь имеет крайне неблагоприятный прогноз для пациентов: 33–40% из них умирают или развивают терминальную стадию почечной недостаточности при первом клиническом проявлении аГУС, несмотря на проводимую плазмотерапию [1]; 79% нуждаются в диализе, у них возникает хроническое повреждение почек, или они погибают в течение 3 лет от начала манифестации заболевания [1, 2]; у 48% развиваются неврологические осложнения (судороги, энцефалопатии, инсульт, кома), у 43% — осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность

и др.); более 35% имеют нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (панкреатит, некроз печени, колиты и др.), также отмечаются осложнения со стороны органов дыхания (легочное кровотечение, одышка, отек легких), зрительного органа (боль в глазах, кровоизлияния), гангрена пальцев рук [3–5].

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия — это редкое приобретенное заболевание, которое характеризуется хроническим внутрисосудистым гемолизом, развитием артериальных и венозных тромбозов, поражением внутренних органов, вследствие чего значительно снижается качество жизни пациентов, и повышенным риском смерти. По данным крупнейших эпидемиологических исследований, до 35% пациентов с классической формой заболевания погибают в течение первых 5 лет после установления диагноза, несмотря на все современные меры сопроводительной терапии, а через 10 лет летальность достигает 50% [6, 7], при этом доля летальных исходов, обусловленных тромботическими осложнениями, составляет от 40 до 67% [7–10]. Другими тяжелыми осложнениями ПНГ являются почечная недостаточность, легочная гипертензия, боли в грудной клетке и животе, выраженная общая слабость, дисфагия, эректильная дисфункция [10–12].

Единственным на сегодняшний день препаратом для патогенетической терапии ПНГ и аГУС является экулизумаб (Солирис, Алексисон Фарма Интернешнл Карл, Швейцария). Это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело обладает высокой аффинностью к C5-компоненту, вследствие чего подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, и компонент C5 не расщепляется на C5a и C5b, полностью блокируется образование мембраноатакующего комплекса (МАК) и терминальных компонентов комплемента C5b-9. В результате экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает не только внутрисосудистый гемолиз у больных ПНГ, но и избыточную активность МАК у пациентов с аГУС, у которых причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. Необходимо отметить, что при дефиците МАК повышается риск развития инфекций, вызванных инкапсулированными микроорганизмами, в частности менингококками. В то же время ранние продукты активации комплемента, необходимые для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов, остаются на прежнем уровне.

До начала терапии экулизумабом всем пациентам ПНГ и аГУС целесообразно выполнить вакцинацию в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Кроме того, в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата, за 2 нед до начала лечения экулизумабом всем больным в обязательном порядке должна быть проведена профилактика менингококковой инфекции. Рекомендованы вакцины против серотипов А, С, Y, W₁₃₅, а также В (если доступна).

Согласно международным рекомендациям по иммунопрофилактике пациентов групп риска (CDC, Green book), пациенты, получающие терапию экулизумабом, выделены в отдельную группу риска развития менин-

гококковой инфекции, однако подходы к вакцинации несколько отличаются [13–15]. На сегодняшний день в России нет официальных рекомендаций по вакцинации пациентов с дефицитом терминальных компонентов системы комплемента, учитывающих возраст пациента, тяжесть основного заболевания, особенности ревакцинации, что и обусловило необходимость проведения указанного мероприятия.

Открывая заседание, председатель Совета экспертов академик РАН Л. С. Намазова-Баранова обратила внимание аудитории на то, что участие в Междисциплинарном экспертном совете осуществляется на принципах добровольности, гласности, самостоятельности в принятии компетентных решений в области защиты пациентов с ПНГ и аГУС от инфекционных заболеваний, и назвала междисциплинарный/межассоциативный подход при разработке мер защиты пациентов с ПНГ и аГУС парадигмой, или *best practice*, для врачебного сообщества, поскольку только такой подход и сплоченная командная работа экспертов различных специальностей позволит пациентам с ПНГ и аГУС быть защищенными от инфекций. Был сделан акцент на том, что в ННПЦЗД и некоторых других лечебных учреждениях страны на сегодняшний день накоплен значительный уникальный и, безусловно, требующий обобщения опыт вакцинации пациентов с орфанными заболеваниями, в том числе получающих терапию биологическими препаратами. В недалеком прошлом во всем мире таких пациентов активно вакцинировали, в то время как в нашей стране для них был широко распространен медотвод. Именно поэтому невозможно было определить, кто несет ответственность за то, что ребенок, переболев «той самой инфекцией, от которой его могли защитить, но не защитили», остался инвалидом или умер от менингококковой инфекции. Пока люди будут бояться проводить вакцинацию, мы будем продолжать терять пациентов от инфекционных заболеваний, а мы никак не можем себе этого позволить ни с общегуманитарных позиций, ни с учетом той сложной демографической ситуации, которая сложилась в нашей стране».

В заключение Л. С. Намазова-Баранова особо подчеркнула, что проведенная работа и единое мнение независимых экспертов разных специальностей позволят сделать тот «продукт», который принесет реальную пользу врачам и защитит пациентов с ПНГ и аГУС от инфекций.

Академик РАН Н. И. Брико также указал на высокую актуальность и своевременность проведения Совета экспертов: «Пациенты с ПНГ и аГУС, как и с другими орфанными заболеваниями, ускользают от нашего внимания и остаются незащищенными от тяжелых инфекций, а последствия этого могут быть самыми катастрофическими. Особенности вакцинопрофилактики у таких пациентов не отражены ни в одном документе в нашей стране, в то время как в ведущих мировых рекомендациях пациенты с ПНГ и аГУС на терапии экулизумабом выделены в отдельную группу риска». Доклад Н. И. Брико был посвящен эпидемиологической ситуации в России и эффективности программ вакцинации.

Профессор И. С. Королёва еще раз обратила внимание собравшихся на уникальность работы Совета экспертов: «Защита пациентов с ПНГ и аГУС, получающих

терапию экулизумабом, с помощью вакцинации обсуждается сегодня впервые». Докладчик подчеркнула необходимость включения данных пациентов в группу повышенного риска по развитию менингококковой инфекции в санитарные правила «Профилактика менингококковой инфекции».

В своем докладе Х. М. Эмирова рассказала о клинических особенностях и патогенезе аГУС, роли комплемент-активирующих состояний при манифестации аГУС и возможностях терапии экулизумабом. На сегодняшний день на базе Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДКБ св. Владимира накоплен огромный опыт ведения педиатрических пациентов с аГУС (89 человек), из которых около половины получают экулизумаб. Таким образом, врачи-нефрологи и реаниматологи постоянно сталкиваются с вопросами вакцинации данной группы пациентов, и зачастую существующие в стране рекомендации не содержат ответов на все эти вопросы.

Профессор А. Е. Платонов в своем докладе остановился на особенностях иммунного ответа после вакцинации против менингококковой инфекции у пациентов с дефицитом терминальных компонентов комплемента и результатах исследований среди российских пациентов: «За 6 лет наблюдений в невакцинированной группе заболела половина пациентов, а в вакцинированной — намного меньше. У пациентов с дефицитом терминальных компонентов комплемента заблокирована не только патологическая активация комплемента, но и защита от менингококковой инфекции, поэтому их необходимо вакцинировать».

Профессор А. Н. Цыгин отметил, что пациенты с аГУС в большинстве случаев находятся в тяжелом состоянии, и назначение экулизумаба для этих пациентов является жизнеподдерживающим, в связи с чем вакцинация не должна отодвигать сроки начала терапии экулизумабом.

В своем докладе профессор А. Д. Кулагин подчеркнул актуальность вакцинации пациентов с ПНГ, которые наряду с таргетной ингибцией комплемента имеют дополнительные факторы риска развития тяжелых инфекций. В первую очередь, это нейтропения, присущая ПНГ, особенно развивающаяся в регионах апластической анемии. Кроме этого, значительная часть больных имеет ятрогенные факторы риска, такие как неадекватная предлеченность глюкокортикостероидными гормонами и ошибочная спленэктомия.

М. А. Виноградова рассказала об опыте НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова по вакцинации беременных пациенток с ПНГ: «Вакцинация против менингококковой инфекции у беременных нами проводится и происходит без осложнений. Вопрос о том, что это не показано, не стоит, так как риск осложнений от инфекции несопоставимо выше. Но если есть возможность, то лучше проводить вакцинацию до беременности».

В ходе дискуссии эксперты обсудили практические аспекты иммунопрофилактики пациентов групп риска, в том числе находящихся на терапии экулизумабом; актуальность профилактики менингококковой, пневмококковой, гемофильной инфекции типа b и гриппа у детей и взрослых, а также у беременных женщин; особенно-

сти иммунного ответа, характеристики вакцин и обзор международных рекомендаций по профилактике тяжелых инфекций, развивающихся вследствие дефицита терминальных компонентов комплемента.

РЕЗОЛЮЦИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «ПРОФИЛАКТИКА ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ЭКУЛИЗУМАБОМ»

Целью работы Междисциплинарного совета экспертов является оказание экспертного содействия медицинскому сообществу в научно-информационной и иных видах деятельности в вопросе защиты пациентов с орфанными заболеваниями (ПНГ и аГУС) от управляемых инфекционных заболеваний.

Перед экспертами впервые стояла задача сформировать междисциплинарный экспертный консенсус по вопросам совершенствования первичной и вторичной профилактики тяжелых инфекций у пациентов с ПНГ и аГУС, получающих терапию экулизумабом, а также восполнить недостаток информации об особенностях иммунопрофилактики пациентов групп риска среди специалистов гематологов, нефрологов, реаниматологов, акушеров-гинекологов, которые занимаются лечением пациентов с ПНГ и аГУС.

Участники Междисциплинарного совета экспертов в ходе дискуссии и обсуждений отметили:

- ПНГ и аГУС — ультраредкие орфанные заболевания, встречающиеся как в детской, так и во взрослой популяции и имеющие угрожающие жизни последствия;
- экулизумаб — единственный на сегодняшний день препарат для патогенетической терапии обоих орфанных заболеваний, который предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с ПНГ и патологические последствия неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента при аГУС;
- механизм действия экулизумаба предполагает повышение риска развития менингококковой инфекции, в связи с чем все пациенты, получающие экулизумаб, должны быть привиты против данной инфекции, желательно до старта терапии экулизумабом. Кроме того, пациенты с ПНГ и аГУС также должны быть вакцинированы против пневмококковой и гемофильной инфекции типа b, а также гриппа, но отсутствие данных прививок не служит препятствием для начала терапии экулизумабом.

В ходе обсуждения эксперты выработали практические рекомендации по вакцинации пациентов с ПНГ и аГУС, получающих терапию экулизумабом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Всем пациентам до старта терапии экулизумабом показана вакцинация против менингококковой инфекции на фоне стабильного состояния. Первичная серия вакцинации при применении конъюгированной четырех-

валентной менингококковой вакцины предусматривает введение двух доз с интервалом 3 мес, при этом вторая доза вакцины не влияет на начало терапии экулизумабом. Если доступна вакцина против менингококка группы B, она может одновременно вводиться с вакциной против серогрупп A, C, W₁₃₅, Y.

Пациентам в критическом состоянии терапия экулизумабом начинается по жизненным показаниям на фоне профилактической антибактериальной терапии. Отсутствие вакцинации не должно отодвигать сроки начала терапии.

Схема вакцинации

За 2 нед до старта терапии экулизумабом

- Детям в возрасте 9–23 мес вводится 2 дозы конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины с интервалом 3 мес.
- Детям старше 23 мес и взрослым, не получившим первичную серию вакцинации от менингококковой инфекции, вводятся 2 дозы менингококковой конъюгированной четырехвалентной вакцины с интервалом 3 мес или одна доза менингококковой полисахаридной вакцины.
- Детям старше 23 мес и взрослым, привитым более 2 лет назад одной дозой полисахаридной двух- или четырехвалентной менингококковой вакцины или более 5 лет назад одной дозой конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины, назначается 1 доза конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины.

Менее 2 нед до старта терапии экулизумабом

- Детям в возрасте 9–23 мес вводят первую дозу конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины (вторая доза — через 3 мес) на фоне профилактической антибактериальной терапии в течение 2 нед после начала терапии экулизумабом.
- Детям старше 23 мес и взрослым, не привитым по завершенной схеме против менингококковой инфекции, вводят первую дозу менингококковой конъюгированной четырехвалентной вакцины (вторая доза — через 3 мес) или одну дозу менингококковой полисахаридной вакцины с присоединением профилактической антибактериальной терапии в течение 2 нед, начиная от старта терапии экулизумабом.
- Детям старше 23 мес и взрослым, получившим более 2 лет назад одну дозу полисахаридной двух- или четырехвалентной менингококковой вакцины или более 5 лет назад одну дозу конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины, вводится 1 доза конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины с назначением профилактической антибактериальной терапии в течение 2 нед после старта терапии экулизумабом.

Препараты, рекомендуемые для профилактической антибактериальной терапии:

- амоксициллин: детям до 12 лет в дозе 50 мг/кг в сутки в 2 приема, старше 12 лет и взрослым — 2 г/сут;
- ципрофлоксацин: взрослым — по 500 мг дважды в день;

- рифампицин: взрослым — по 450 мг/сут, детям от 12 мес — по 10 мг/кг в сутки в 1 прием в течение 2 дней.

При нарушении функции почек дозу антибиотика следует уменьшить в зависимости от значений клиренса креатинина.

Вакцинация после старта терапии экулизумабом проводится сразу же после стабилизации состояния пациента по вышеуказанным схемам.

Вакцинация при различных клинических ситуациях

Пациентам, получившим первичную серию вакцинации против менингококковой инфекции, следует назначать каждые пять лет дополнительную дозу конъюгированной менингококковой вакцины для обеспечения наиболее эффективной защиты.

Эксперты считают возможным в ситуации жизненной необходимости терапии экулизумабом перед началом лечения вакцинировать конъюгированной менингококковой вакциной пациентов в возрасте младше 9 мес и старше 55 лет (последних — в случае отсутствия полисахаридной менингококковой вакцины).

Пациентам старше 55 лет рекомендуется однократная вакцинация полисахаридной менингококковой вакциной с однократной ревакцинацией через 2 года (последующие ревакцинации полисахаридными вакцинами не допускаются).

Пациентам, прервавшим терапию экулизумабом и возобновившим лечение через определенное время, рекомендуется повторная вакцинация против менингококковой инфекции, если с момента первой дозы вакцины прошло более 2 лет для полисахаридной менингококковой вакцины и более 5 лет для конъюгированной менингококковой вакцины.

Если пациент с аГУС не был вакцинирован ранее, то в порядке подготовки к трансплантации почки и профилактическому применению экулизумаба и детям, и взрослым необходима вакцинация против менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции типа *b*.

Допускается одновременная вакцинация против менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции типа *b*. Вакцины можно вводить одновременно в разных шприцах в разные части тела.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Вакцинация против пневмококковой инфекции осуществляется в соответствии со схемами для групп риска. Процедура вакцинации не должна отодвигать сроки начала терапии экулизумабом, и может проводиться у пациентов, уже получающих терапию.

Схема вакцинации:

- дети с 2 мес жизни: 2 дозы пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ) по схеме 2 и 4,5 мес жизни с последующей ревакцинацией в 15 мес;
- дети от 12 до 24 мес жизни, ранее не привитые: 2 дозы ПКВ с интервалом 2 мес (допускается через

3 мес, если можно совместить со второй дозой менингококковой конъюгированной вакцины);

- дети от 2 до 18 лет, не получившие ранее ни одной дозы ПКВ13, вакцинируются ПКВ однократно;
- пациенты в возрасте 19 лет и старше: 1 доза ПКВ, затем с интервалом не менее 8 нед может вводиться ППВ23. Если пациент уже привит ППВ23, то вакцинация ПКВ проводится не ранее чем через 1 год.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ТИПА *b*

Вакцинация против гемофильной инфекции типа *b* пациентам, получающим экулизумаб, проводится в соответствии со схемами для групп риска.

Схема вакцинации:

- дети до 6 мес жизни: 3 дозы с интервалом 1,5 мес (например, в 3–4,5–6 мес жизни) с последующей ревакцинацией в 18 мес;
- дети от 6 до 12 мес жизни: 2 дозы с последующей ревакцинацией в 18 мес;
- дети старше 12 мес жизни и взрослые: однократная вакцинация; ревакцинации не требуется.

В настоящий момент назначение *Hib*-вакцин детям старше 2 лет и взрослым в РФ регламентировано методическими рекомендациями МР 3.3.1.0001-10 от 31 марта 2010 г. и позицией ВОЗ в отношении конъюгированной вакцины против *Hib*-инфекции: детей и взрослых следует вакцинировать в случае повышенного риска заболевания инвазивной формой инфекции при наличии соответствующих ресурсов [16].

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГРИППА

Пациентов, получающих терапию экулизумабом, необходимо вакцинировать против гриппа однократно ежегодно с использованием инаktivированных вакцин, не содержащих иммуноадьюванта. В первый год терапии экулизумабом рекомендуется двукратная схема вакцинации с интервалом минимум 1 мес между дозами. Такая же схема применяется у детей первого года жизни, ранее не болевших и не вакцинированных от гриппа.

ВАКЦИНАЦИЯ БЕРЕМЕННЫХ

Беременным женщинам рекомендуется вакцинация против менингококковой инфекции и гриппа; вакцинация против пневмококковой инфекции и гемофильной инфекции типа *b* должна быть отложена на послеродовой период.

Вакцинация против менингококковой инфекции у беременных женщин должна проводиться за 2 нед до старта терапии экулизумабом, если позволяет состояние пациентки. В противном случае лечение экулизумабом начинается с профилактической антибиотикотерапии, а вакцинация против менингококковой инфекции проводится после стабилизации состояния пациентки.

Вакцинация против гриппа не должна влиять на сроки начала терапии экулизумабом.

Изучение безопасности вакцинации против менингококковой инфекции при использовании тетравалентных менингококковых вакцин среди беременных женщин

не проводилось. Однако, вакцинация в периоды беременности или лактации (как полисахаридными, так и конъюгированными менингококковыми вакцинами) не является категорически противопоказанной и может выполняться в случаях высокого риска инфицирования (например, в период эпидемии) или когда польза от вакцинации превышает возможные риски для матери и плода.

ВАКЦИНАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ДО 18 ЛЕТ В СООТВЕТСТВИИ С НАЦИОНАЛЬНЫМ КАЛЕНДАРЕМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК

Дети до 18 лет должны быть привиты в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок РФ.

Если на момент постановки диагноза аГУС или ПНГ пациент уже привит по полной схеме от пневмококковой инфекции и гемофильной инфекции типа *b*, то повторная вакцинация не требуется.

Пациентов, получающих экулизумаб, следует прививать с использованием инаktivированных вакцин против полиомиелита, гриппа, гемофильной инфекции типа *b*, конъюгированных вакцин (пневмококковой, менингококковой) и вакцин, включающих бесклеточный коклюшный компонент (АаКДС). Наиболее предпочтительными являются комбинированные вакцины.

Использование живых вакцин противопоказано. По экстренным показаниям возможно применение иммуноглобулинов.

Вакцинация выполняется в плановом порядке и не служит основанием для отсрочки терапии экулизумабом.

Участники Междисциплинарного совета экспертов рекомендовали:

1. Руководителям и членам профессиональных ассоциаций врачей, председателям региональных обществ (педиатров, нефрологов, акушеров-гинекологов, гематологов, анестезиологов-реаниматологов):
 - a. Активизировать проведение образовательно-информационных программ и практических семинаров для специалистов-гематологов, нефрологов, анестезиологов-реаниматологов, акушеров-гинекологов, а также для терапевтов и педиатров с целью повышения осведомленности о ПНГ и аГУС, расширения и совершенствования теоретических знаний, а также приобретения практических навыков по оказанию высококвалифицированной медицинской помощи пациентам и неотъемлемой профилактике инфекционных заболеваний, вызванных инкапсулированными бактериями (менингококк, пневмококк, гемофильная инфекция типа *b*).
 - b. Разработать образовательные материалы, повышающие информированность пациентов, получающих экулизумаб, о риске развития менингококковой инфекции, с перечислением всех симптомов данной инфекции и указанием незамедлительных действий при их обнаружении. Обеспечить всех пациентов, получающих экулизумаб, такими материалами.



Участники Совета экспертов

- с. Разработать информационные материалы, адресованные врачам поликлиник и стационаров, работникам скорой медицинской помощи, о высоком риске развития менингококковой инфекции у пациентов, получающих экулизумаб, с целью повышения настороженности врачей в отношении симптомов менингококковой инфекции; предоставить соответствующие информационные карты всем пациентам, получающим экулизумаб, для предъявления врачам поликлиник и стационаров, работникам скорой медицинской помощи.
2. Союзу педиатров России и НАСКИ при поддержке других профессиональных сообществ и ассоциаций разработать клинические рекомендации (в соответствии с необходимыми требованиями Минздрава России) по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом.
3. Опубликовать в специализированных научных журналах, на интернет-сайтах ассоциаций/обществ резолюцию Междисциплинарного совета экспертов «Профилактика тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом».
4. Выделить пациентов, получающих терапию экулизумабом, в отдельную группу риска развития менингококковой инфекции в федеральных клинических рекоменда-

циях по вакцинопрофилактике менингококковой инфекции, санитарных правилах Роспотребнадзора «Профилактика менингококковой инфекции».

Резолюция принята единогласно

Брико Николай Иванович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главный внештатный эпидемиолог Минздрава России (Москва).

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе — директор НИИ педиатрии ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России, заместитель председателя Исполкома Союза педиатров России, Президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA), главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог и специалист по профилактической медицине Минздрава России (Москва).

Королёва Ирина Станиславовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, руководитель референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами (Москва).

Виноградова Мария Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» (Москва).

Комарова Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, заместитель директора ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России по международным связям, ведущий научный сотрудник нефрологического отделения (Москва).

Костинов Михаил Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и специфической иммунотерапии ФГБУН «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» (Москва).

Кулагин Александр Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по гематологии, онкогематологии и ревматологии ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» (Санкт-Петербург).

Маргиева Теа Валикоевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с нефроурологическими заболеваниями, ожирением и метаболическими болезнями ФГАУ «ННПЦЗД», научный сотрудник нефрологического отделения ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (Москва).

Платонов Александр Евгеньевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией природноочаговых инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва).

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (Москва).

Федосеев Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения вакцинопрофилактики детей с отклонениями в состоянии здоровья ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (Москва).

Харит Сусанна Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России.

Цыгин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий нефрологическим отделением НИИ педиатрии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России (Москва).

Эмирова Хадижа Маратовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова», врач-нефролог Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ св. Владимира Департамента здравоохранения Москвы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844–1859. doi: 10.2215/CJN.02210310.
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108(4):1267–1279. doi: 10.1182/blood-2005-10-007252.
- Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(8):2392–2400. doi: 10.1681/ASN.2006080811.
- Ohanian M, Cable C, Halka K. Eculizumab safely reverses neurologic impairment and eliminates need for dialysis in severe atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Pharmacol*. 2011;3:5–12. doi: 10.2147/CPAA.S17904.
- Ardissino G, Tel F, Testa S, et al. Skin involvement in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(4):652–655. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.09.020.
- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253–1258. doi: 10.1056/NEJM199511093331904.
- Socie G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet*. 1996;348(9027):573–577. doi: 10.1016/S0140-6736(95)12360-1.
- Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:911–921. doi: 10.2147/TCRM.S3334.
- McKeage K. Eculizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Drugs*. 2011;71(17):2327–2345. doi: 10.2165/11208300-000000000-00000.
- Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123–4128. doi: 10.1182/blood-2007-06-095646.
- Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2007;137(3):181–192. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06554.x.
- Lee J, Jun Ho J, Sung Soo Y, et al. High prevalence and mortality associated with thromboembolism in Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). In: *Haematologica. Supplement 2*. 15th Congress of The European Hematology Association, Spain, Barcelona, June 10–13, 2010. Pavia: Società italiana di ematologia; 2010. p. 205–206.
- CDC. Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR* 2011;60:72–6.
- www.gov.uk [Internet]. Public Health England. Immunisation of individuals with underlying medical conditions: the green book, chapter 7 [updated 2016 Sep 29; cited 2017 Jan 15]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/immunisation-of-individuals-with-underlying-medical-conditions-the-green-book-chapter-7>.
- Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec*. 2011;86(47):521–540.
- www.who.int [интернет]. Документ по позиции ВОЗ в отношении вакцинации против гемофильной инфекции типа b (Hib) — июль 2013 года. [WHO position paper on H. influenzae type b (Hib) Vaccination — July 2013] [доступ от 21.01.2017]. Доступ по ссылке http://www.who.int/immunization/Hib_Rus.pdf