

Резолюция Междисциплинарного совета экспертов по профилактике тяжелых инфекций у пациентов с генетическими нарушениями регуляции системы комплемента, получающих терапию экулизумабом

24 декабря 2016 года 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 (пароксизмальная ночная гемоглобинурия) и аГУС (атипичный гемолитико-уремический синдром), получающих терапию экулизумабом.

В мероприятии приняли участие ведущие специалисты страны в области иммунопрофилактики, эпидемиологии и инфекционных болезней, нефрологии и гематологии: главный внештатный специалист детский аллерголог-иммунолог и специалист по профилактической медицине Минздрава России, академик РАН Л.С. Намазова-Баранова, главный эпидемиолог Минздрава России, академик РАН Н.И. Брико, доктора медицинских наук И.С. Королева, О.В. Комарова, М.П. Костинов, 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.

Цель работы Междисциплинарного совета экспертов состоит в содействии медицинскому сообществу в научно-информационной и иных видах деятельности, в частности, в вопросе защиты пациентов с орфанными заболеваниями (ПНГ и аГУС) от управляемых инфекционных заболеваний.

Перед экспертами впервые стала задача сформировать междисциплинарный экспертный консенсус по совершенствованию первичной и вторичной профилактики тяжелых управляемых инфекций у пациентов с ПНГ и аГУС, получающих терапию экулизумабом, а также восполнить недостаток информации об особенностях иммунопрофилактики в этой группе риска для гематологов, нефрологов, реаниматологов, акушеров-гинекологов, которые занимаются лечением этой категории больных.

Участники Междисциплинарного совета экспертов в ходе дискуссии и обсуждений отметили:

- ПНГ и аГУС – ультраредкие орфанные заболевания, встречающиеся как в детской, так и взрослой популяции и имеющие угрожающие жизни последствия;

- экулизумаб – на сегодняшний день единственный препарат для патогенетической терапии ПНГ и аГУС, 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 (МИ), в связи с чем всех пациентов, получающих этот препарат, следует прививать против МИ, желательнее до старта терапии экулизумабом. Кроме того, для пациентов с ПНГ и аГУС показано вакцинирование против пневмококковой, гемофильной инфекции типа b и гриппа, но отсутствие прививок от этих инфекций 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 МИ на фоне стабильного состояния. Первичная серия вакцинации при применении конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины предусматривает введение 2 доз с интервалом 3 месяца, 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 недели до старта терапии экулизумабом:

- детям в возрасте 9 – 23 месяцев вводится 2 дозы конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины с интервалом 3 месяца;
- детям старше 23 месяцев и взрослым, не получившим первичную серию вак-

цинации от МИ, вводятся 2 дозы менингококковой конъюгированной четырехвалентной вакцины с интервалом 3 месяца или одна доза менингококковой полисахаридной вакцины.

- детям старше 23 месяцев 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 -х недель до старта терапии экулизумабом:

- детям в возрасте 9 – 23 месяцев вводят первую дозу конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины (вторая доза через 3 месяца) на фоне профилактической антибактериальной терапии в течение двух недель, начиная от старта приема экулизумаба;
- детям старше 23 месяцев и взрослым, не привитым по завершенной схеме против МИ, вводят первую дозу менингококковой конъюгированной четырехвалентной вакцины (вторая доза через 3 месяца), или одну дозу менингококковой полисахаридной вакцины с присоединением профилактической антибактериальной терапии в течение двух недель, начиная от старта приема экулизумаба;
- детям старше 23 месяцев и взрослым, получившим более 2 лет назад одну дозу полисахаридной или четырехвалентной менингококковой вакцины или более 5 лет назад одну дозу конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины, вводится одна доза конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины с назначением профилактической антибактериальной терапии в течение 2 недель после старта лечения 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/в сутки;
- ципрофлоксацин – взрослым по 500 мг дважды в день;
- рифампицин – взрослым – 450 мг/сут, детям в возрасте от 12 месяцев – 10 мг/кг/сут в 1 прием в течение 2-х 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.

Схемы вакцинации при различных клинических ситуациях

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

Эксперты считают возможным в ситуации жизненной необходимости терапии экулизумабом и показанием к вакцинации против МИ перед началом лечения вакцинировать конъюгированной менингококковой вакциной пациентов в возрасте менее 9 месяцев и старше 55 лет (последних – в случае отсутствия полисахаридной менингококковой вакцины).

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

Пациентам, прервавшим терапию экулизумабом и возобновившим лечение через определенное время, рекомендуется повторная вакцинация против МИ, 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 и профилактическому применению экулизумаба детям и взрослым необходима 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 (ПИ) осуществляется по схемам для групп риска. Иммунизация против ПИ не служит причиной для отодвигания срока начала терапии экулизумабом и может проводиться у пациентов, получающих этот препарат.

Схема вакцинации

- детям в возрасте от 2-х месяцев вводят 2 дозы пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ) по схеме – 2 и 4,5 месяца с последующей ревакцинацией в 15 месяцев;
- детям в возрасте от 12 до 24 месяцев, ранее не привитым, вводят 2 дозы ПКВ с интервалом в 2 месяца (допускается интервал 3 месяца, если можно совместить со 2-ой дозой менингококковой конъюгированной вакцинами);
- дети в возрасте от 2 до 18 лет, не получавшие ранее ни одной дозы ПКВ13, вакцинируются ПКВ однократно;
- пациентам в возрасте 19 лет и старше назначается 1 доза ПКВ, затем с интервалом не менее 8 недель можно вводить ППВ23. Если пациент

уже привит ППВ23, то вакцинация ПКВ проводится не ранее чем через 1 год.

Вакцинация против гемофильной инфекции типа b

Пациентов, получающих экулизумаб, прививают против гемофильной инфекции типа b по схемам для групп риска.

Схема вакцинации

- детям в возрасте до 6 месяцев назначаются 3 дозы: в 3 – 4,5 – 6 месяцев с последующей ревакцинацией в возрасте 18 месяцев;
- детям в возрасте от 6 до 12 месяцев вводят 2 дозы с последующей ревакцинацией в 18 месяцев;
- детям в возрасте старше 12 месяцев и взрослым проводят однократную вакцинацию. Ревакцинация не требуется.

В настоящее время назначение Hib-вакцин детям старше 2 лет и взрослым в РФ регламентировано методическими рекомендациями МР 3.3.1.0001-10 от 31 марта 2010 года 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 [WHO. Weekly epidemiological record. 2006; 47 (81): 445 – 452].

Вакцинация против гриппа

Пациенты, получающие экулизумаб, против гриппа иммунизируются однократно ежегодно с использованием инактивированных вакцин, не содержащих иммуoadъюванты. В первый год терапии экулизумабом рекомендуется двухкратная схема вакцинации, с интервалом минимум 1 месяц между прививками. Такая же схема применима у детей первого года жизни, ранее неиммунизированных от гриппа.

Вакцинация беременных

Беременным женщинам рекомендуются прививки против МИ и гриппа, вакцинация против пневмококковой инфекции и гемофильной инфекции типа b откладывается на послеродовой период.

Иммунизация против МИ беременных женщин проводится за 2 недели до старта терапии экулизумабом, если позволяет состояние пациентки. В противном случае лечение экулизумабом начинается с профилактической антибиотикотерапии, а прививку против МИ делают после стабилизации состояния пациентки. Вакцинация против гриппа не должна влиять на сроки начала терапии экулизумабом.

Изучение безопасности вакцинации против МИ при использовании тетравалентных менингококковых вакцин среди беременных женщин не проводилось. Однако вакцинация в период беременности и лактации (как полисахаридными, так и конъюгированной менингококковыми вакцина-

ми) не является категорически противопоказанной и может выполняться в случае 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 вакцинируются в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

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 инактивированных 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 образовательных информационных программ и практических семинаров: для гематологов, нефрологов, анестезиологов-реаниматологов и акушеров-гинекологов, а также для терапевтов и педиатров с целью повышения осведомленности о ПНГ и аГУС в части расширения и совершенствования теоретических знаний по этим заболеваниям, а также приобретения практических навыков по оказанию высококвалифицированной медицинской помощи, включающей также специфическую профилактику инфекционных заболеваний, вызываемых инкапсулированными бактериями (менингококк, пневмококк, гемофильная инфекция типа b).
 - b. Для пациентов, получающих экулизумаб, разработать образовательные материалы для повышения их информированности о риске развития МИ, с перечислением всех симптомов МИ и указанием незамедлительных действий при их обнаружении.

Обеспечить всех пациентов, получающих экулизумаб, этими информационными материалами.

- c. Разработать информационные материалы, адресованные врачам поликлиник, стационаров, работникам скорой медицинской помощи (СМП), о высоком риске развития МИ у пациентов, получающих экулизумаб, с целью повышения настороженности врачей в отношении симптомов МИ; предоставить такие информационные карты всем пациентам, получающим экулизумаб, для предъявления врачам поликлиник и стационаров, работникам СМП.
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 МИ в Федеральных клинических рекомендациях 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 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Минздрава России, 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 «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, заместитель председателя Исполкома Союза педиатров России, Президент Европейской педиатрической ассоциации (ЕРА/UNEPSA), главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог и специалист по профилактической медицине Минздрава России (Москва).

Королева Ирина Станиславовна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН «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» Минздрава России (Москва).

Комарова Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, заместитель директора ФГАУ «Научный центр здоровья детей» 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 иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУН «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва).

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

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

Платонов Александр Евгеньевич – профессор, доктор биологических наук, заведующий лабораторией природноочаговых инфекций ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва).

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

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

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

Цыгин Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий нефрологическим отделением НИИ педиатрии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» 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 ДЗМ (Москва). ■