

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



«УТВЕРЖДАЮ»
Первый заместитель Министра
Д.Л. Пиневиц
«*15*» *апреля* 2019г.

Регистрационный № *028-0319*

МЕТОДЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С
ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ: к.м.н И.О.Стома, д.м.н., проф. И.А.Карпов, к.м.н., доц. И.А.Искров, к.м.н Н.Ф.Миланович, д.м.н., проф. А.Л.Усс, к.м.н. И.Ю.Лендина, В.В.Смольникова, К.И.Белявская, С.В.Власенкова

Минск, 2019

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневич
28.04.2019
Регистрационный № 028-0319

**МЕТОД МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ
С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ: канд. мед. наук И. О. Стома, д-р. мед. наук, проф. И. А. Карпов, канд. мед. наук, доц. И. А. Искров, канд. мед. наук Н. Ф. Миланович, д-р. мед. наук, проф. А. Л. Усс, канд. мед. наук И. Ю. Лендина, К. И. Белявская, С. В. Власенкова

Минск 2019

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЧН — абсолютное число нейтрофилов периферической крови
БЛРС — β -лактамазы расширенного спектра
ВХТ — высокодозная химиотерапия
ГОНБ — грамотрицательные неферментирующие бактерии
ММ — множественная миелома
МПК — минимальная подавляющая концентрация
ОЗКТ — опухолевые заболевания кроветворной ткани
ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ — острый миелоидный лейкоз
ПКТ — прокальцитонин
РТПХ — реакции «трансплантат-против-хозяина»
СРБ — С-реактивный белок
ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ХЛЛ — хронический лимфоцитарный лейкоз
ЦС — цефалоспорины
IgG — иммуноглобулины класса G
MRSA — метициллин-резистентный золотистый стафилококк
VRE — ванкомицин-резистентный энтерококк

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод профилактики и терапии инфекционных осложнений у взрослых пациентов, получающих химиотерапию по поводу ОЗКТ, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов с гематологическими заболеваниями.

Метод, изложенный в настоящей инструкции, предназначен для использования врачами-гематологами, врачами-трансплантологами, врачами-инфекционистами, врачами лабораторной диагностики, клиническими фармакологами и иными врачами-специалистами организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ОЗКТ в стационарных и амбулаторных условиях.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Системный инфекционный процесс на фоне иммуносупрессии у взрослых пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани, получающих химиотерапию, терапию таргетными лекарственными средствами и моноклональными антителами; состояние иммуносупрессии и нейтропении (агранулоцитоза) у взрослых пациентов на фоне специфической терапии опухолевых заболеваний кроветворной ткани и/или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, сопряженное с высоким риском развития инфекционных осложнений.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Реакции гиперчувствительности в анамнезе к лекарственным средствам и иммунобиологическим препаратам, необходимым для реализации метода, изложенного в настоящей инструкции.

Определение понятий

Фебрильная нейтропения — однократно измеренная температура выше 38,3 °С или температура выше 38,0 °С на протяжении не менее 1 ч у пациента с АЧН <500 клеток/мкл или у пациента с высокой вероятностью снижения АЧН ниже 500 клеток/мкл в течение следующих 48 ч.

Эмпирическая антибактериальная терапия — назначение антибактериальных лекарственных средств до получения сведений о возбудителе и его чувствительности к данным лекарственным средствам. Антибактериальное лекарственное средство выбирают на основе знания наиболее вероятных этиологических агентов конкретных нозологических форм инфекционных заболеваний, спектра активности антибиотиков и уровня приобретенной резистентности к ним в данном регионе и конкретном стационаре.

Этиотропная антибактериальная терапия — антибактериальная терапия, основанная на идентификации возбудителя и определении его чувствительности к антимикробным лекарственным средствам.

Селективная оральная кишечная деконтаминация — избирательная элиминация из желудочно-кишечного тракта человека потенциально опасных

бактерий или грибов антимикробными препаратами с целью снижения риска развития инфекции у особых категорий пациентов с иммуносупрессией.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Выбор режима эмпирической антибактериальной терапии инфекционных осложнений у пациентов с ОЗКТ

Эмпирическая антибактериальная терапия у пациентов с ОЗКТ заключается в назначении эскалационного или деэскалационного режима терапии.

А. Эскалационный режим антибактериальной терапии основан на применении цефалоспоринов III–IV поколения (цефтазидим, цефтазидим/авибактам, цефоперазон-сульбактам или цефепим) или антисинегнойных ингибитор-защищенных пенициллинов (пиперациллин/тазобактам) в монотерапии или комбинации с аминогликозидами. В случае ухудшения состояния пациента или выделения устойчивого возбудителя терапия претерпевает эскалацию, т. е. замену на антибиотик или комбинацию антибиотиков с более широким спектром.

Б. Деэскалационный режим основан на первоначальном назначении эмпирической терапии с максимально широким антибактериальным спектром, чтобы оказать действие даже на высокоустойчивые возбудители. В рамках данного режима применяются высокие дозы карбапенемов с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем или дорипенем) в монотерапии или комбинации с колистином. В случае высокой распространенности в отделении *P. aeruginosa*, *A. baumannii* комбинации антибиотиков являются предпочтительным выбором. Дополнительно к терапии по показаниям назначаются антибиотик, действующий на мультирезистентную грамположительную флору (*MRSA* или *Enterococcus spp.*): — ванкомицин, линезолид, тейкопланин или даптомицин. Критериями введения в эмпирическую схему антибиотиков с антиграмположительным эффектом являются:

- признаки катетер-ассоциированной инфекции (лихорадка при инфузии через катетер; местные изменения вокруг катетера);
- колонизация слизистых оболочек *MRSA*, *VRE*, подтвержденная микробиологически в предыдущие 3 мес.;
- нарушения гемодинамики, септический шок, пневмония;
- инфекция кожи или мягких тканей.

Для выбора режима эмпирической антибактериальной терапии выполняется первичный диагностический комплекс с использованием общеклинических, микробиологических, биохимических методов исследования. Критерии выбора деэскалационного режима:

А. Инфекция у пациента в анамнезе в течение предыдущего года или колонизация слизистых оболочек в предыдущие 3 мес., вызванные чрезвычайно резистентными или мультирезистентными патогенами, а именно:

- *MRSA*, с МПК ванкомицина >2 мг/л;
- ванкомицин-резистентными энтерококками;
- БЛРС-продуцентами или карбапенем-резистентными энтеробактериями;

- грамотрицательными неферментирующими бактериями: *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *S. Maltophilia*.

Б. Системное применение цефалоспоринов III–IV поколения в течение предыдущих 6 недель.

В. Реципиенты аллогенного трансплантата гемопоэтических стволовых клеток в течение первого года после трансплантации.

Г. Пациенты с острой или хронической РТПХ.

Д. Лица с прогрессией основного гематологического заболевания.

Наличие у пациента одного или нескольких из приведенных критериев является показанием для выбора деэскалационного режима эмпирической антибактериальной терапии (приложение 1).

Выбор этиотропной антибактериальной терапии в случае инфекций, вызванных мульти резистентными или чрезвычайно резистентными возбудителями у пациентов с ОЗКТ

1. Для терапии нозокомиальных инфекций, вызываемых *Acinetobacter baumannii*, показано использование комбинации антисинегнойных карбапенемов с аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин, амикацин), сульбактам-содержащими антимикробными средствами или колистином.

2. Для терапии нозокомиальных инфекций, вызываемых *Pseudomonas aeruginosa*, показана комбинация антисинегнойного карбапенема с колистином.

3. В случае развития у пациента инфекции, вызванной БЛРС-продуцентами, представителями семейства *Enterobacteriaceae spp.* (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*), показана антибактериальная терапия, основанная на карбапенемах или ингибитор-защищенных β -лактамах. Последние (пиперациллин/тазобактам) и карбапенемы равноэффективны в отношении *Enterobacteriaceae spp.*, продуцирующих БЛРС.

Инфекции, вызванные карбапенем-резистентными изолятами *Enterobacteriaceae spp.*, показано лечить двойными комбинациями на основе карбапенемов, колистина, тигециклина и цефтазидима/авибактама.

Мониторинг клинической эффективности антибактериальной терапии

1. Оценка клинической эффективности выбранной антибактериальной терапии основана на стабилизации состояния пациента и снижении выраженности основных симптомов инфекционного процесса. Антибактериальные лекарственные средства не обладают прямым антипиретическим эффектом, поэтому сохранение лихорадки у пациента при отсутствии других клинических признаков ухудшения состояния не является критерием неэффективности терапии. При тяжелой инфекции стоит ожидать нормализации температуры тела к 4–5 дню терапии.

2. Мониторинг биологических маркеров сепсиса (прокальцитонин, пресепсин, С-реактивный белок) у пациента с ОЗКТ показан при изменении его клинического статуса, а также для решения о деэскалации/отмене антибактериальной терапии. Инициация и эскалация (расширение спектра) антибактериальной терапии основана на оценке клинического статуса пациента. Биологические маркеры носят вспомогательный характер и не показаны к ежедневному мониторингу в отсутствии клинической динамики.

Тактика в случае отсутствия клинического эффекта стартовой эмпирической антибактериальной терапии

А. Расширение спектра антибактериальной терапии, с применением карбапенемов с антисинегнойной активностью и колистина.

Б. При наличии у пациента диарейного синдрома и/или боли в области живота показаны диагностические мероприятия для подтверждения инфекции, вызванной *Clostridium difficile* (определение токсинов А и В с помощью экспресс-теста образца кала; КТ или обзорная рентгенограмма органов брюшной полости), и назначение пероральной терапии ванкомицином.

В. Повторный забор материала из нескольких локусов для микробиологического исследования.

Г. Исключение вирусной или грибковой природы инфекции (компьютерная томография органов грудной клетки, придаточных пазух носа, МРТ головного мозга, ИФА и ПЦР крови на вирусы, тесты крови и бронхо-альвеолярного лаважа на галактоманнан, определение β -(1,3)-D-глюкана и/или маннана в крови).

Д. В сезон эпидемического подъема заболеваемости гриппом, а также при отсутствии вакцинации против гриппа необходимо срочное назначение эмпирической противовирусной терапии (ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир или занамивир).

Е. При выяснении причины отсутствия клинического эффекта эмпирической антибактериальной терапии необходимо исключить неинфекционные причины лихорадки, в частности лекарственную лихорадку. Наиболее часто в гематологии лекарственная лихорадка регистрируется на фоне введения колониестимулирующих факторов, а также первого из аналогичных курсов специфической терапии ОЗКТ, и наблюдается чаще на 3–4-й дни от начала специфической терапии.

Показания для эскалации эмпирической противогрибковой терапии у пациентов с ОЗКТ

1. У пациентов с ОЗКТ, в т. ч. получающих флуконазол в профилактических дозах на фоне химиотерапии, при развитии синдрома фебрильной нейтропении в течение первых 2-х сут показано определение в крови уровней С-реактивного белка и прокальцитонина или пресепсина. Эскалация в направлении введения системных противогрибковых средств показана при наличии одного или нескольких факторов:

– дискордантные результаты определения септических биомаркеров, а именно: сочетание уровня С-реактивного белка выше 120 мг/л и прокальцитонина или пресепсина ниже 1,25 нг/мл и 170 пг/мл соответственно;

– появление изменений на КТ органов грудной клетки или придаточных пазух носа;

– данные в пользу присутствия грибковых клеток в микроскопии мазка мокроты у пациента с клинико-рентгенологически подтвержденной пневмонией;

– положительный результат определения галактоманнана крови или бронхоальвеолярного лаважа, или β -(1,3)-D-глюкана крови, или маннана крови;

– неэффективность антимикробной терапии широкого спектра у пациента с фебрильной нейтропенией на протяжении 96 ч от ее начала.

2. В рамках эмпирической противогрибковой терапии назначается вориконазол (при наличии пневмонии, изменений на КТ/рентгенограмме органов грудной клетки, положительном результате определения галактоманна) или лекарственное средство из группы эхинокандинов (анидулафунгин, каспофунгин, микафунгин) при наличии в анамнезе колонизации слизистых оболочек представителями рода *Candida spp.*, а также клинических данных в пользу инфекции кровотока, рефрактерной к системной антибактериальной терапии широкого спектра в течение 72 ч и более.

Селективная оральная кишечная деконтаминация высокоустойчивых патогенов у пациентов с ОЗКТ

1. Колонизация высокоустойчивыми патогенами ассоциирована с повышенным риском инфекций кровотока и неблагоприятными исходами у гематологических пациентов на фоне химиотерапии, при этом атрибутивная летальность в случае развития карбапенем-резистентной грамотрицательной инфекции данной категории составляет 38–67 %.

2. Колистин, аминогликозиды и рифаксимин являются наиболее изученными и безопасными деколонизирующими средствами по причине своей минимальной кишечной абсорбции, и соответственно, минимального риска системных побочных эффектов.

3. Пациенты с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани в возрасте ≥ 18 лет (в т.ч. из листа ожидания ТГСК) с положительным результатом микробиологического исследования ректального мазка и высевом грамотрицательного возбудителя с профилем чувствительности к антибиотикам, соответствующим категории мультирезистентной или чрезвычайно резистентной бактерии (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам и цефалоспорином), рекомендуются для селективной деконтаминации. Активный микробиологический скрининг пациентов, госпитализированных для прохождения курса химиотерапии, проводится посредством ректальных мазков с посевом на стандартные среды.

4. Микробиологическое выделение грамположительных бактерий (коагулазонегативных стафилококков: *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis*, *S. warneri*, *S. hominis* и др., энтеро-, стрепто-, золотистого стафилококка) не является показанием для селективной кишечной деконтаминации, также как и выделение грибов рода *Candida spp.* и чувствительных к антибиотикам грамотрицательных бактерий.

5. Селективная кишечная деконтаминация выполняется посредством перорального введения 2 млн ЕД колистиметата натрия 4 раза в сут в течение 14 дней. Колистин растворяется в 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в течение 1 мин и предлагается пациенту для приема внутрь. При использовании колистина в форме таблеток показан аналогичный прием внутрь по 4 таблетки (2 млн ЕД) 4 раза в сутки в течение 14 дней. Препараты колистина следует запивать большим количеством жидкости.

6. Микробиологические данные посева ректального мазка оцениваются двукратно: до начала деконтаминации (базовое обследование) и на 14-й день (завершение деконтаминации).

7. Селективная деконтаминация не проводится пациентам с признаками активной бактериальной, вирусной, грибковой или протозойной инфекции, а также при наличии подтвержденной микробиологически устойчивости выделенного колонизирующего микроорганизма к антибиотику, применяемому для деконтаминации: колистину (МПК >2 мг/л); гентамицину (МПК >4 мг/л). МПК к рифаксимину в связи с отсутствием стандартизированных показателей не определяется.

8. Микробиологическое выделение условно-патогенных микроорганизмов из верхних дыхательных путей, носоглотки, зева и ротоглотки не является основанием для селективной кишечной деконтаминации. В таких случаях может быть показана топическая деконтаминация слизистых оболочек полости рта, носа и кожи растворами хлоргексидина, повидон-йода и других местных антисептиков.

9. При наличии возможности следует запланировать завершение курса селективной кишечной деконтаминации до момента наступления периода медикаментозной иммуносупрессии и/или нейтропении. Клинико-микробиологическая эффективность деконтаминации у пациентов с ОЗКТ доказана в период до 3 мес. от ее завершения.

10. В амбулаторных условиях селективная кишечная деконтаминация может выполняться рифаксиминем в дозе 400 мг каждые 8 ч внутрь в течение 7 дней.

11. В случае необходимости повторного курса селективной кишечной деконтаминации, а также неэффективности или наличия противопоказаний к применению колистина показан режим деконтаминации на основе гентамицина с пероральным введением раствора (в виде 80 мг гентамицина каждые 6 ч в течение 2 недель) с клиническим и двукратным микробиологическим контролем.

12. Пациентам, у которых в рамках лечения основного заболевания не планируется период медикаментозной иммуносупрессии химиотерапевтически-ассоциированной нейтропении и/или мукозита, селективная кишечная деконтаминация не показана.

Антимикробная профилактика инфекционных осложнений у пациентов на фоне химиотерапии ОЗКТ

1. Антибактериальная профилактика инфекций при ОЗКТ с нейтропенией (в т. ч. при ТГСК) снижает частоту эпизодов лихорадки, бактериемии, а также 30-дневную летальность. Рутинно антибактериальная профилактика показана пациентам с глубокой нейтропенией (АЧН < 100 кл/мкл), а также ожидаемым периодом нейтропении продолжительностью более 7 дней.

2. Для профилактики эндогенных инфекций, вызываемых грамотрицательными микроорганизмами, показаны фторхинолоны — ципро- или левофлоксацин. Предпочтительный профилактический режим дозирования ципрофлоксацина — по 500 мг х 2 раза в день внутрь или по 200 мг х 2 раза в день внутривенно при тяжелом мукозите, предпочтительный режим дозирования левофлоксацина — по 500 мг каждые 24 ч.

3. Рутинное профилактическое применение антибиотиков против грамположительных возбудителей не показало эффективности и не рекомендуется.

4. У пациентов с глубокой нейтропенией польза от рутинной фторхинолонпрофилактики превышает риск развития инфекций, вызванных фторхинолонрезистентными патогенами.

5. Стандартная профилактика инфекций, вызванных *Pneumocystis jirovecii*, проводится с помощью триметоприм-сульфаметоксазола всем пациентам с АЧН <100 кл/мкл.

6. На период назначения антибактериальной терапии профилактика фторхинолонами прерывается с последующим возобновлением после отмены антибактериальной терапии.

7. Особенности профилактики инфекций у пациентов с ОЗКТ, находящихся в стационарных защитных системах изоляции, заключаются в уменьшении риска развития пневмоний, в т. ч. вызванных ГОНБ, при этом относительный вклад энтеробактерий в структуру инфекций кровотока не снижается. При развитии синдрома фебрильной нейтропении у пациента в стационарной защитной системе изоляции показана стартовая эмпирическая антибактериальная терапия, активная против энтеробактерий.

8. Рутинная противогрибковая профилактика показана пациентам на фоне наиболее интенсивных режимов химиотерапии (в т. ч. индукции ремиссии при остром миелоидном лейкозе, миелодиспластическом синдроме), а также на фоне прогрессии основного гематологического заболевания, развития РТПХ после ТГСК. Препаратом выбора при низкой локальной распространённости плесневых грибов является флуконазол в дозе 400 мг каждые 24 ч. При высокой локальной распространённости плесневых грибов (род *Aspergillus spp.*) может проводиться рутинная противогрибковая профилактика вориконазолом по 200 мг через 12 ч или посаконазолом в форме суспензии для приема внутрь по 200 мг либо 5 мл каждые 8 ч. или в форме таблеток по 300 мг каждые 24 ч после загрузочной дозы по 300 мг дважды в 1-е сут.

9. У пациентов с острым лимфобластным лейкозом профилактическое применение флуконазола должно быть строго обосновано по причине данных о высоком риске нейротоксичности на фоне совместного применения азолов с цитостатическими препаратами группы алкалоидов растения розовый барвинок (винкристин, винбластин).

10. Рутинная противогрибковая профилактика показана пациентам с хроническим лимфоцитарным лейкозом с пролонгированной нейтропенией (более 6 мес.) и отсутствием/сниженным ответом на терапию.

11. Пациентам после аутологичной ТГСК первичная противогрибковая профилактика показана в течение периода нейтропении, при этом препаратом выбора является флуконазол 400 мг каждые 24 ч.

12. Пациентам после аллогенной ТГСК противогрибковая профилактика назначается в зависимости от периода (до момента отстройки кроветворения и после) и в сочетании с регулярным мониторингом маркеров инвазивных микозов. Средствами выбора до отстройки кроветворения являются системные

противогрибковые препараты: микафунгин (50 мг в сут внутривенно — профилактический режим дозирования; при низком риске инфекции, вызванной плесневыми грибами), посаконазол (в форме суспензии для приема внутрь по 200 мг или 5 мл каждые 8 ч либо в форме таблеток по 300 мг каждые 24 ч после загрузочной дозы по 300 мг дважды в 1-е сут), флуконазол (400 мг каждые 24 ч; при низком риске инфекции, вызванной плесневыми грибами), итраконазол (в расчете 2,5 мг/кг массы тела пациента каждые 12 ч.; при низком риске инфекции, вызванной плесневыми грибами), вориконазол (по 200 мг через 12 ч.; при высоком риске инфекции, вызванной плесневыми грибами). В период после наступления отстройкой кроветворения у пациентов с РТПХ противогрибковая профилактика выполняется одним из следующих лекарственных средств: посаконазол (в форме суспензии для приема внутрь по 200 мг или 5 мл каждые 8 ч или в форме таблеток по 300 мг каждые 24 ч после загрузочной дозы по 300 мг дважды в 1-е сут), вориконазол (по 200 мг через 12 ч; при высоком риске инфекции, вызванной плесневыми грибами), микафунгин (50 мг в сут внутривенно; при низком риске инфекции, вызванной плесневыми грибами), итраконазол (в расчете 2,5 мг/кг массы тела пациента каждые 12 ч). Профилактическое введение флуконазола пациентам с РТПХ не рекомендуется.

13. В случае развития у пациента с ОЗКТ или реципиента ГСК клинических признаков острой респираторной вирусной инфекции или синдрома фебрильной нейтропении неуточненной этиологии в сезон эпидемического подъема заболеваемости сезонным гриппом показано незамедлительное назначение осельтамивира в дозе 75 мг каждые 12 ч или занамивира ингаляционно в суточной дозе 20 мг с продолжительностью терапии не менее 5 дней. При отсутствии клинического ответа на противовирусную терапию в течение 72 ч показана инициация эмпирической антибактериальной терапии в сочетании с выполнением рентгенограммы органов грудной клетки и придаточных пазух носа.

14. Пациентам, находившимся в тесном бытовом контакте с больным гриппом вне периода госпитализации в течение первых 48 ч назначается постэкспозиционная профилактика осельтамивиром в суточной дозе 75 мг или занамивиром в суточной дозе 10 мг, продолжительностью не менее 10 дней. Пациентам, находившимся в контакте с больным гриппом в период госпитализации для специфической терапии ОЗКТ или проведения ТГСК, постэкспозиционная профилактика назначается в течение первых 48 ч осельтамивиром в суточной дозе 150 мг или занамивиром в суточной дозе 20 мг продолжительностью не менее 10 дней.

Медицинская профилактика инфекций у пациентов с ОЗКТ, получающих химиотерапию, а также терапию таргетными лекарственными средствами или моноклональными антителами

1. Вакциноуправляемые инфекции у пациентов с ОЗКТ разделяются на: более часто встречающиеся и/или более тяжело протекающие: пневмококковая инфекция, *Haemophilus influenzae* тип В (НІВ), грипп, вирус варицелла-зостер (VZV); инфекции с той же частотой, что и в общей популяции, но в отношении которых имеется программа обязательной вакцинации: столбняк, дифтерия,

полиомиелит, гепатит В; инфекции, нуждающиеся в вакцинации в особых ситуациях (путешествие в эндемичные области и др.).

2. По причине резко сниженной эффективности вакцины не следует вводить во время фазы индукции и консолидации ремиссии из-за слабого иммунного ответа в течение этих периодов химиотерапии.

3. При установлении диагноза ОЗКТ показано введение первой дозы конъюгированной вакцины против пневмококковой инфекции; введение двух последующих доз показано с минимальным интервалом не менее 1 мес. Вакцинация рекомендуется в периоды между курсами химиотерапии или терапии лекарственными средствами таргетного действия и моноклональными антителами.

4. Через 6 мес. и более после завершения 3-кратной вакцинации конъюгированной вакциной пациентам с ОЗКТ показано дополнительное однократное введение конъюгированной пневмококковой вакцины. Затем с интервалом не менее 1 мес. рекомендуется однократное введение полисахаридной пневмококковой вакцины для большего охвата серотипов возбудителя.

5. Пациентам с ОЗКТ с выраженной гипогаммаглобулинемией (IgG менее 4 г/л) для профилактики жизнеугрожающих бактериальных инфекций показано заместительное введение (подкожно или внутривенно) нормального человеческого иммуноглобулина. Введение нормального человеческого иммуноглобулина реципиентам гемопоэтических стволовых клеток в любые сроки от трансплантации выполняется в соответствии с «Клиническим протоколом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с онкологическими и гематологическими заболеваниями» (глава 12, приложение 3 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6). Пациентам, получающим терапию антилимфоцитарными моноклональными антителами, заместительное введение иммуноглобулина показано как на фоне терапии, так и в период после ее завершения, до наступления иммунологической реконституции.

6. У пациентов после аутологичной ТГСК вакцинация конъюгированной пневмококковой и инактивированной гриппозной вакциной показана с 60-го дня после трансплантации.

7. После ТГСК для достаточной иммуногенности показано введение двух доз инактивированной вакцины против гриппа с минимальным интервалом в 1 мес.

8. Вакцинация против сезонного гриппа у пациентов с ОЗКТ должна проводиться только инактивированной (сплит или субъединичной) вакциной с содержанием антигенов не менее 15 мкг гемагглютинина по каждому из включенных штаммов и наибольшим охватом подтипов гриппа А и линий гриппа В.

9. При продолжении химиотерапии вакцинация против гриппа рекомендуется в период между курсами химиотерапии или курсами терапии таргетными лекарственными средствами с интервалом не менее 7 дней после завершения последнего курса терапии.

10. Пациентам с ОЗКТ строго противопоказано введение живых (ослабленных вакцин) в связи с риском развития диссеминированного заболевания.

11. Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции может выполняться в один день в разные части тела (при согласии пациента).

12. Пациенты с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями на фоне терапии анти-CD20 моноклональными антителами (ритуксимабом) подвержены риску реактивации хронического гепатита В. Иммунный ответ на вакцину против гепатита В значительно снижен на протяжении не менее 6 мес. у пациентов, получавших моноклональные антитела. Курс вакцинации рекомендуется завершить до начала химиотерапии или через 3 мес. (6 мес. в случае анти-CD20 терапии) после химиотерапии при возможности отсрочки или планирования химиотерапии.

13. Серологическое тестирование вакциноуправляемых заболеваний, имеющих доказанные серологические корреляции, может быть основанием для решения о дополнительной вакцинации у взрослых пациентов после химиотерапии.

Вакцинопрофилактика инфекций у пациентов с ОЗКТ после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

1. Сводные данные относительно планирования вакцинации у взрослых пациентов после ТГСК представлены в таблице.

Таблица — Систематизированные рекомендации по вакцинации после ТГСК

Вакцина	Количество доз	Месяцы от ТГСК (начало схемы)	Уровень и сила рекомендаций
Пневмококковая конъюгированная	4–5	3–6	В II
Грипп-инактивированная	2	4–6 (ежегодно)	А II
Гепатит В	3	6–12	В II
Дифтерия, столбняк	3	6–12	В II
Полиомиелит-инактивированная	3	6–12	В II
Коклюш-ацеллюлярная	3	6–12	С III
НВ конъюгированная	3	6–12	В II
Менингококковая конъюгированная	1	6–12	В II
Корь, паротит, краснуха*	1(2)	>24	В II; С III; В III

* — только через 24 мес. от ТГСК в отсутствии РТПХ и выраженной иммуносупрессии.

2. Пациенты с хронической РТПХ могут иметь сниженный ответ на вакцинацию, однако риск обострения РТПХ на фоне вакцинации не изменяется.

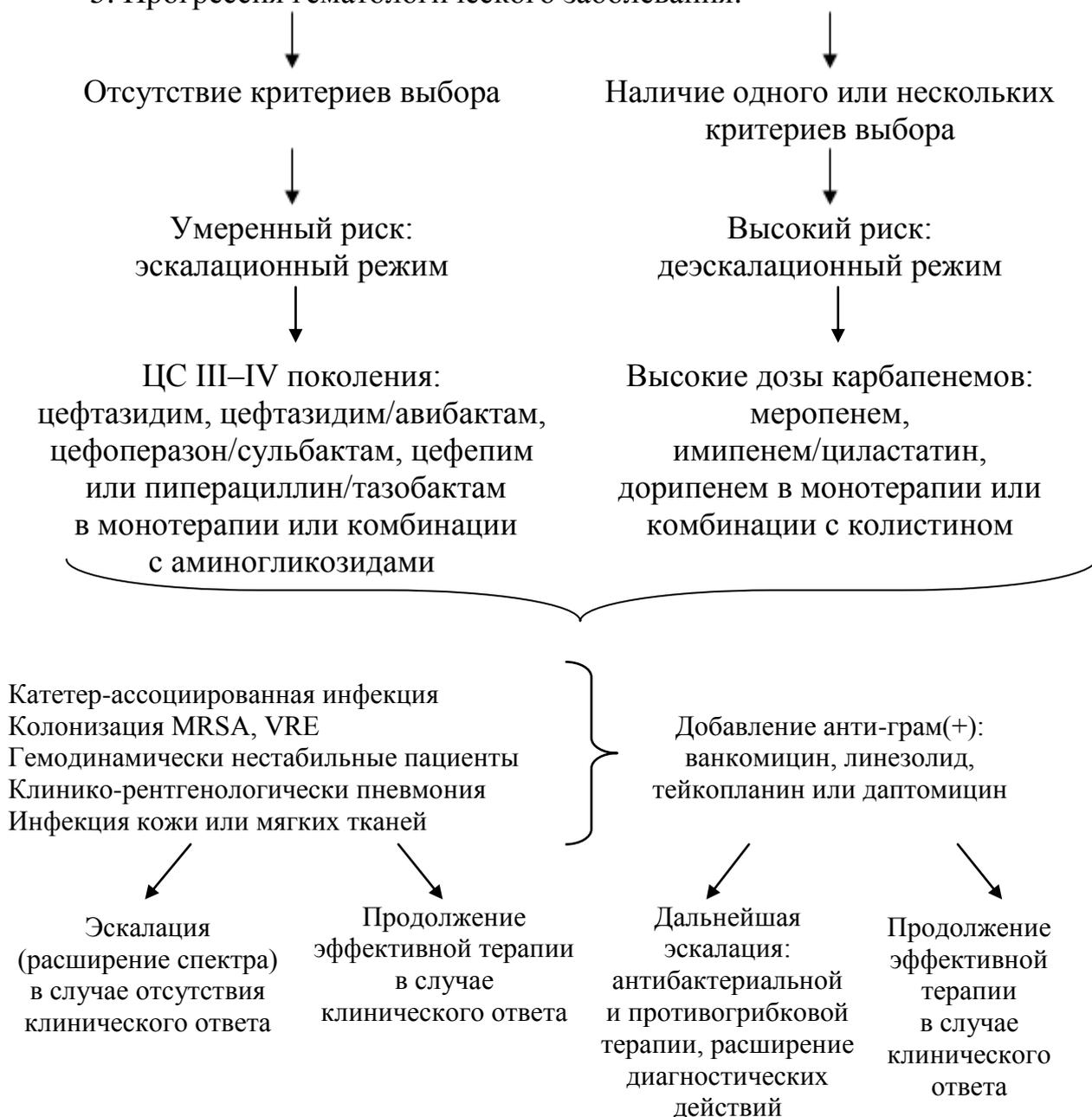
3. Трехкратное введение 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины показано начиная с 3 мес. после ТГСК. Через 12 мес. после ТГСК в качестве бустерной дозы показана вакцинация 4-й дозой 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной. Затем с интервалом не менее 1 мес.

показано однократное введение полисахаридной пневмококковой вакцины для большего охвата серотипов возбудителя.

Алгоритм выбора режима эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с ОЗКТ

Критерии выбора режима эмпирической антибактериальной терапии:

1. Колонизация или инфекция в анамнезе MDR/XDR патогенами.
2. Системное применение цефалоспоринов III–IV поколения в предыдущие 6 недель.
3. Аллогенная ТГСК выполнена менее одного года назад.
4. Острая или хроническая РТПХ.
5. Прогрессия гематологического заболевания.



Природная активность антибиотиков в отношении наиболее распространенных возбудителей инфекций у пациентов с ОЗКТ

	Ам/клав	Пип/тазо	Ими	Меро	Дори	Цефтр	Цефтазид	Цефо/сульб	Цефе	Амика	Ципро	Мокси	Ванко	Дапто	Линез	Тайге
<i>Escherichia coli</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Acinetobacter spp.</i>	0	++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++	+++	++	0	0	0	++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	+++	+++	+++	+++	0	++	+	++	++	++	0	0	0	0	0
<i>Stenotrophom. maltophilia</i>	0	+	0	0	0	0	+	0	0	0	+	+	0	0	0	+
<i>Serratia spp.</i>	0	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Enterobacter spp.</i>	0	++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Citrobacter spp.</i>	0	++	+++	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	+++	+++	0	0	+	+++
<i>Proteus mirabilis</i>	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Proteus vulgaris</i>	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	0	0	+++
<i>Enterococcus faecalis</i>	+++	+++	++	0	++	0	0	0	0	0	+	++	+++	+++	+++	++
<i>Enterococcus faecium</i>	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0	+	++	+++	+++	+++	++
MSSA	+++	+++	+++	++	+++	+	0	+	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
MRSA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+++	+++	+++	+++
MSSE	++	++	++	+	++	+	0	+	++	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
MRSE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+++	+++	+++	+++
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	++	+++	0	+	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	++	+++	0	+	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Str. pneumoniae (ПЧП)</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	++	+++	0	+	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Str. pneumoniae (ПРП)</i>	++	0	++	+	++	++	0	0	++	0	+	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Streptococcus viridans</i>	+++	+++	+++	++	+++	+++	0	++	+++	0	+	+++	+++	+++	+++	+++

0	Отсутствие клинически значимой активности или недостаточно информации об активности антибиотика
+	Низкая активность антибиотика
++	Хорошая активность, подтвержденная клиническими данными; антибиотик может быть альтернативным средством
+++	Высокая активность, подтвержденная клиническими данными; антибиотик может быть средством выбора при благоприятной локальной ситуации с антибиотикорезистентностью

**Оптимальные режимы дозирования отдельных антибиотиков
при системном применении у пациентов с ОЗКТ**

Антибиотик	Режим дозирования*
Меропенем	По 2,0 г каждые 8 ч в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия внутривенно капельно в виде продленных 3-часовых инфузий
Имипенем/ циластатин	По 1,0 г (по имипенему) каждые 6–8 ч в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия внутривенно капельно в виде продленных 3-часовых инфузий
Дорипенем	По 0,5–1,0 г каждые 8 ч внутривенно капельно в виде продленных 4-часовых инфузий
Колистиметат натрия (колистин)	$ЗД \text{ (млн МЕ)} = \text{масса тела (кг)} / 7,5 \text{ (макс. ЗД до 12 млн МЕ)}$ Через 24 ч — $ПД \text{ (млн МЕ)} = (\text{клиренс креатинина (мл/мин)} / 10) + 2$, в 2–3 введения в сут
Пиперациллин/ тазобактам	По 4,5 г (0,5 по тазобактаму) каждые 8 ч внутривенно капельно в виде продленных 4-часовых инфузий
Цефоперазон/ сульбактам	По 4,0 г (2,0/2,0) каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Цефтазидим	Загрузочная доза 2,0 г, затем непрерывная внутривенная инфузия 6,0 г в течение 24 ч
Цефепим	По 2,0 г каждые 8 ч внутривенно капельно в виде продленных 3-часовых инфузий
Моксифлоксацин	По 400 мг каждые 24 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Амикацин	20 мг/кг/сут каждые 24 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Гентамицин	7 мг/кг/сут каждые 24 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Клиндамицин	0,9 г каждые 8 ч внутривенно капельно
Ванкомицин	По 1,0 г через каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 60 мин
Линезолид	По 600 мг каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 60–120 мин
Тейкопланин	По 400 мг каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 30 мин — первые 3 дня; затем по 400 мг внутривенно капельно каждые 24 ч
Даптомицин	По 6 мг/кг/сут в одно введение внутривенно капельно в течение 30 мин
Тигециклин	Нагрузочная доза 100 мг внутривенно; затем по 50 мг каждые 12 ч внутривенно капельно в течение 30–60 мин