

## **Лечение и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями**

Частота инфекционных осложнений у больных с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) колеблется от 5,8% до 14% и зависит от варианта заболевания, используемых программ лечения, а также от этапа лечения гемобластоза. Среди возбудителей инфекций преобладают бактерии, реже диагностируют грибковые инфекции, немалая доля отводится герпесвирусу.

Спектр ведущих возбудителей бактериальных инфекций у больных с нейтропенией периодически претерпевает изменения: в последние годы наблюдается увеличение грамотрицательных (до 50-55%) и снижение грамположительных бактерий. Увеличение процента грамотрицательных возбудителей инфекций связывают с возрастанием резистентности бактерий к антибиотикам. Среди грамотрицательных микроорганизмов преобладают *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*. Регистрируются, особенно в отделениях реанимации, такие бактерии как *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*. У энтеробактерий определена высокая доля штаммов (40-60%) с продукцией  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), возрастает частота детекции продукции карбапенемаз. Среди грамположительных бактерий основную долю составляют коагулазонегативные стафилококки (*S. epidermidis* и др.) и *Enterococcus spp.* Следует отметить появление у *Enterococcus spp.* устойчивости к ванкомицину.

Наиболее высокая частота бактериальных инфекций регистрируется у больных с гранулоцитопенией, длительность которой составляет от 7 дней и более, а также у больных с резко возникающей гранулоцитопенией, когда снижение лейкоцитов происходит за короткий промежуток времени (например, при лечении по программе Dexa-BEAM). Подход к использованию антибактериальных препаратов у больных с гранулоцитопенией (гранулоцитов менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и без гранулоцитопении неодинаковый.

### **Тактика ведения больных с инфекциями в период гранулоцитопении.**

При повышении температуры  $\geq 38,0^\circ\text{C}$ , сохраняющейся в течение 2 часов и не связанной с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и др.) и/или наличии очага инфекции (например, пневмония, парапроктит и др.) следует назначить внутривенно антибиотик, активный в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. Модификация противомикробной терапии проводится согласно результатам микробиологического исследования.

В качестве антибиотиков 1-го ряда больным с фебрильной нейтропенией применяют пиперациллин/тазобактам (по 4,5 г 3 раза в сутки), или цефоперазон/сульбактам (по 4 г 2 раза в сутки), или цефепим (по 2 г 2 раза в сутки) или цефтазидим (по 2 г 3 раза в сутки).

Необходимо отметить, что цефтазидим и цефепим не проявляют активность в отношении энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, и назначения их следует избегать у больных с известной колонизацией слизистой оболочки кишечника продуцентами БЛРС, особенно с диареей и после курсов химиотерапии, приводящих к тяжелым мукозитам (например, после лечения метотрексатом).

Применение цефтриаксона (по 2 г 1 раз в сутки) или цефоперазона (по 2 г 2 раза в сутки) при инфекции в качестве препаратов 1-го ряда допустимо только при недлительной (не более 5 дней) и неглубокой (лейкоциты  $0,6-0,9 \times 10^9/\text{л}$ ) лейкопении у больных без симптомов мукозита III-IV степени.

Фторхинолоны в режиме монотерапии не назначают как препараты 1-го ряда больным с фебрильной нейтропенией ввиду отсутствия доказательной базы их применения в таком варианте.

Назначение карбапенемов с антипсевдомонадной активностью (имипенем/циластатин, меропенем или дорипенем) в качестве антибиотиков 1-го ряда ограничено и допустимо только в отдельных случаях – при септическом шоке или при пневмонии с дыхательной недостаточностью.

Модификация противомикробной терапии при неэффективности антибиотиков 1-го ряда проводится согласно клиническим и микробиологическим данным и может быть осуществлена в 1 день назначения антибиотиков в случае развития септического шока, появления дыхательной недостаточности, или на 4-5 сутки – при стабильном соматическом состоянии больного, отрицательных результатах диагностических исследований, отсутствии новых симптомов инфекции после назначения антибиотиков. У всех больных с персистирующей лихорадкой во время нейтропении необходимо проводить диагностические исследования, включающие повторное микробиологическое исследование гемокультуры, компьютерную томографию легких (включая больных с нормальной аускультативной картиной в легких).

В ранние сроки (1-3 дни) модификации противомикробной терапии проводят замену антибиотика 1-го ряда на карбапенем с антипсевдомонадной активностью (имипенем/циластатин по 0,5 г 4 раза в сутки или меропенем по 1,0 г 3 раза в сутки).

Модификация противомикробной терапии на 4-5 день фебрильной нейтропении при стабильном состоянии больного и отрицательных результатах микробиологических исследований из клинически значимых образцов, а также отсутствии пневмонии по данным КТ легких, включает следующие варианты:

- отменяют антибиотики первого этапа и назначают карбапенем (меропенем или имипенем/циластатин), если в течение всех 4-5 дней не было снижения температуры и имеется колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС;

- добавляют один из антибиотиков, активный в отношении грамположительных бактерий (ванкомицин, линезолид, тедизолид или даптомицин), к антибиотикам 1-го ряда при симптомах мукозита III-IV степени;
- добавляют флуконазол при наличии симптомов орофарингеального кандидоза.

При выделении микроорганизмов из клинически значимых образцов модификацию противомикробной терапии проводят по результатам исследований. Препаратом выбора в лечении инфекций кровотока, вызванных грамположительными бактериями, является даптомицин (по 10 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно), альтернативные антибиотики – ванкомицин (по 1 г через 12 час) или линезолид (по 0,6 г 2 раза). Даптомицин не назначают при пневмонии, вызванной грамположительными бактериями. В лечении пневмоний, вызванных грамположительными бактериями, в основном это *Staphylococcus aureus*, препаратом выбора является линезолид.

При выделении грамотрицательных бактерий из гемокультуры или жидкости бронхо-альвеолярного лаважа крайне важно определить механизмы резистентности у бактерий. У энтеробактерий необходимо исключить или подтвердить продукцию БЛРС и карбапенемаз. В случае детекции карбапенемаз важно определить их тип. При детекции продукции БЛРС у энтеробактерий препаратами выбора в лечении являются карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем или дорипенем, возможно применение эртапенема у больных без нейтропении). При лечении инфекции, вызванной энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, показано назначение цефтазидима-авибактама (по 2,5 г 2 раза). У больных с нейтропенией эффект в лечении инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, как правило, удается получить в результате сочетанного применения антибиотиков; в случае неэффективности к цефтазидиму-авибактаму могут быть добавлены меропенем (по 2 г 3 раза в сутки, введение каждой дозы в течение 3 часов), колистин (9 млн однократно в 1-й день, в последующие – по 4,5 млн 2 раза), тигециклин (1 доза 100 мг, 2-ая и последующие дозы по 50 мг 2 раза в сутки, при неэффективности – увеличение дозы в 2 раза), гентамицин (5-7 мг/кг 1 раз в сутки или 1,5-2 мг/кг каждые 8 часов, при этом 1-я доза составляет 2-3 мг/кг), амикацин (15 мг/кг 1 раз в сутки или 7,5 мг/кг через 12 часов), фосфомицин (по 3 г 3 раза в сутки).

Длительность применения противомикробных препаратов зависит от характера инфекционного процесса. Факт наличия гранулоцитопении, независимо от степени ее проявления, не влияет на период применения антибиотиков.

При лихорадке неясной этиологии в период гранулоцитопении антибиотики можно отменить через 72 часа, если у больного

- не было эпизода нестабильной гемодинамики в данный эпизод инфекции
- и
- на протяжении 48 часов сохраняется нормальная температура тела.

При клинически и микробиологически доказанной инфекции длительность применения антибиотиков должна составлять не менее 7 дней, при условии, что

- нормальная температура тела наблюдается не менее 4 дней,
- очаги инфекции полностью регрессировали,
- достигнута (или предполагается) микробиологическая эрадикация возбудителя подтвержденной инфекции.

После отмены антибиотиков у больного с гранулоцитопенией необходимо продолжить наблюдение в течение последующих 24-48 ч, и, в случае появления температуры, следует вновь назначить антибиотики.

При диагностике инфекций, вызванных *Herpes simplex*, лечение проводят ацикловиром (по 5 мг/кг 3 раза в сутки внутривенно или по 200 мг 5 раз в сутки перорально) или валацикловиром (по 500 мг 2 раза перорально). Для лечения цитомегаловирусной инфекции назначают ганцикловир (10 мг/кг в сутки, дозу разделяют на 2 приема, внутривенно). Длительность лечения составляет 14 дней.

### **Лечение больных с инфекций и гранулоцитопенией в амбулаторных условиях.**

Амбулаторное лечение при лихорадке в период гранулоцитопении (длительность предполагаемой гранулоцитопении не более 5 дней) может быть проведено, если в наличии будут все нижеуказанные критерии:

- Возраст менее 60 лет.
- Полная или частичная ремиссия опухоли.
- Температура — единственный симптом инфекции.
- Температура менее 39,0°C.
- Нет изменений при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки.
- Нет артериальной гипотензии.
- Отсутствие признаков дыхательной недостаточности.
- Отсутствие хронических заболеваний легких.
- Отсутствие сахарного диабета.
- Отсутствие спутанности сознания и других симптомов нарушения психики.
- Отсутствие кровотечения.
- Отсутствие гиповолемии.
- Отсутствие в анамнезе инвазивного микоза (кандидемия или инвазивный аспергиллез).
- Территориальная удаленность пациента от наблюдающей его клиники не превышает 1-2 часов пути на автомобиле.

Обязательным условием амбулаторного ведения таких больных является обеспечение (гарантия) госпитализации в любое время суток при ухудшении состояния; больной должен быть об этом осведомлен и может быть доставлен в наблюдающий его стационар без предварительного осмотра врача поликлиники.

При фебрильной нейтропении возможен вариант лечения, когда антимикробную терапию больному начинают в стационаре парентеральными антибиотиками, проведя при этом

тщательное обследование, а при нормализации температуры выписывают домой для продолжения амбулаторного лечения пероральными антибиотиками.

**В амбулаторных условиях назначают следующие антибиотики:**

- Сочетание амоксициллина/клавуланата (625 мг внутрь 3 раза в сутки) с ципрофлоксацином (500 мг внутрь 2 раза в сутки) *или*
- Левофлоксацин (по 500 мг внутрь 1 раз в сутки) *или*
- Моксифлоксацин (400 мг внутрь 1 раз в сутки).

Среди парентеральных антибиотиков препаратом выбора является цефтриаксон (2 г 1 раз в сутки).

**Инфекции, вызванные грибами.**

Среди микозов у больных ЛПЗ преобладает кандидоз, причем ведущую позицию занимает не инвазивный кандидоз (кандидемия), а кандидоз слизистых оболочек и орофарингеальный кандидоз. Вторую позицию по частоте встречаемости занимают пневмоцистные пневмонии. Инфекции, вызванные плесневыми грибами, относятся к редким осложнениям у больных ЛПЗ и возникают, как правило, у больных с резистентным течением гемобластоза.

**Кандидоз полости рта и глотки (орофарингеальный кандидоз)** характеризуется наличием налетов белого цвета или гиперемией слизистой оболочки ротоглотки, болью в полости рта. При наличии симптомов берут мазок с измененной слизистой оболочки для микробиологического исследования. Если симптомы возникли на фоне применения противогрибковых препаратов, то при выделении *Candida spp.* проводят идентификацию до вида и определение чувствительности к противогрибковым препаратам.

Препаратом выбора в лечении орофарингеального кандидоза является флуконазол (по 400 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно). Флуконазол не назначают при выделении *C. krusei* или *C. glabrata*. При орофарингеальном кандидозе, вызванном *C. krusei* или *C. glabrata*, эффективным бывает применение нистатина (5-8 г в сутки), а у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток или при выраженном мукозите допустимо назначение эхинокандина (микафунгина, каспофунгина или анидулафунгина).

При неэффективном применении флуконазола (увеличение количества налетов, усиление боли при глотании, необходимость в проведении обезболивания) выбор противогрибкового препарата проводят на основании видовой идентификации *Candida spp.* и определения их чувствительности. В этих случаях для лечения используют один из эхинокандинов (микафунгин по 100 мг 1 раз в сутки или каспофунгин 70 мг в 1-й день, затем 50 мг в сутки, или анидулафунгин 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг в сутки), позаконазол (по 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней, затем по 400 мг 1 раз в день в суспензии, внутрь после еды), вориконазол (по 200 мг 2 раза в сутки внутрь) или амфотерицин В (по 0,3-0,5 мг/кг в сутки внутривенно). Длительность

лечения составляет 7-10 дней. Если симптомы орофарингеального кандидоза регрессировали, то отмену противогрибковых препаратов проводят при любом количестве гранулоцитов без повторного взятия мазка со слизистой оболочки ротоглотки. Длительное применение системных противогрибковых препаратов приводит к появлению флуконазолрезистентных штаммов дрожжеподобных грибов.

**Кандидоз пищевода** является второй по частоте инфекцией, вызванной *Candida spp.*, у больных с ЛПЗ. Среди возбудителей преобладает *Candida albicans*. Клинические проявления кандидозного эзофагита включают боль по ходу пищевода при глотании, боль или дискомфорт за грудиной в покое. Преобладает поражение дистального отдела пищевода. Желательно во всех случаях провести эзофагоскопию, при которой выявляют гиперемию или фибриновые налеты на слизистой оболочке пищевода. При эзофагоскопии с измененной слизистой оболочки пищевода берут соскоб браш-методом (при гранулоцитопении и тромбоцитопении) или биоптат, если тромбоцитов в гемограмме более  $50,0 \times 10^9/\text{л}$ . Соскоб помещают в пробирку с питательным бульоном и передают в микробиологическую лабораторию, где проводят микробиологическое исследование содержимого. При выделении *Candida spp.* проводят идентификацию до вида и определение чувствительности. Биоптат исследуют в нескольких лабораториях — микробиологии (микроскопия и посев), вирусологии (исследование методом ПЦР на вирусы) и гистологии. Показанием к назначению противогрибковых препаратов является наличие симптомов эзофагита и выделение *Candida spp.* со слизистой оболочки пищевода при эзофагоскопии.

Если невозможно провести эзофагоскопию, то противогрибковые препараты назначают на основании клинических симптомов. Однако следует помнить, что не менее чем в 50% случаев, эзофагиты бывают иной этиологии (вирусной, бактериальной), и при неэффективности применения системных противогрибковых препаратов в течение 5-7 дней необходимо выполнить эзофагоскопию с забором материала для исследования.

Во всех случаях кандидозного эзофагита назначают системные противогрибковые препараты. Препараты, обладающие местным действием, для лечения не используют. По возможности сокращают число используемых антибиотиков или отменяют их. Препарат выбора в лечении кандидозного эзофагита (кроме случаев, вызванных *C. krusei* или *C. Glabrata*) — флуконазол (по 400 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно). Препараты выбора при эзофагите, вызванном *C. krusei* или *C. Glabrata*, — эхинокандины (каспофунгин, микафунгин или анидулафунгин). Дозы эхинокандинов аналогичны дозам, используемым в лечении орофарингеального кандидоза.

При неэффективности флуконазола выбор препарата проводят на основании видовой идентификации *Candida spp.* и определения чувствительности. Не проводят замену флуконазола на итраконазол, вориконазол или позаконазол ввиду перекрестной резистентности. Замена флуконазола на вориконазол допустима лишь при выделении *C. krusei*. Длительность лечения составляет 14-21 день.

**Кандидемия** относится к основным проявлениям инвазивного кандидоза. Основными факторами риска в развитии кандидемии у больных с ЛПЗ, наряду с нейтропенией, являются тяжелые кандидозные мукозиты, которые способствуют транслокации *Candida spp.* со слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в кровоток. К дополнительным факторам риска относят применение антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикоидов, цитостатиков, иммунодепрессантов, абдоминальные операции, наличие центральных венозных катетеров, проведение полного парентерального питания, прием антацидов, H<sub>2</sub>-блокаторов и иных средств, снижающих кислотность желудочного сока.

Клинические симптомы кандидемии неспецифичны. Преобладает лихорадка, которая сохраняется или повторно возникает на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия, в 10-15% случаев отмечается поражение кожи (“отсевы”) в виде дискретных, мелких (0,3-0,6 см), папулезных образований розовато-красноватого цвета или подкожных абсцессов. У некоторых больных могут быть выраженные боли в мышцах в покое. У больных с выраженной иммуносупрессией, уремией, а также при лечении глюкокортикоидами кандидозный сепсис может протекать с нормальной температурой.

Диссеминация кандид происходит гематогенно, возможна инвазия грибами любого органа. В гематологии у взрослых больных преобладает инвазия в печень и/или селезенку (гепатолиенальный кандидоз). У 9-15% возникает эндофтальмит со снижением остроты зрения вплоть до развития слепоты.

Диагноз инвазивного кандидоза устанавливают на основании обнаружения грибов в стерильных в норме образцах при микроскопии (прямая микроскопия, цитология или гистология) или в культуре (посев). К стерильным образцам относятся кровь, биоптаты органов и тканей, аспираты. При выделении *Candida spp.* из гемокультуры проводят ежедневные посевы крови до получения двух отрицательных результатов подряд; офтальмоскопию с расширением зрачка (консультация офтальмолога) и УЗИ (или КТ, или МРТ) органов брюшной полости для исключения диссеминации; повторную офтальмоскопию с расширением зрачка и УЗИ органов брюшной полости проводят при восстановлении числа гранулоцитов ( $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

Идентификация до вида и определение чувствительности проводится для всех *Candida spp.* на момент диагностики и в процессе лечения инвазивного кандидоза. На фоне лечения инвазивного кандидоза противогрибковыми препаратами могут изменяться чувствительность (возможно формирование приобретенной резистентности) и вид возбудителя.

Препаратами выбора в лечении кандидемии являются эхинокандины – каспофунгин (в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки), микафунгин (по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки), анидулафунгин (в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки). Эхинокандины, в отличие от азолов, оказывают фунгицидное действие против *Candida spp.*, обладают способностью проникать в биопленки. Замену эхинокандинов на флуконазол проводят только после улучшения состояния больного и получения результатов чувствительности.

У больных с гранулоцитопенией при повторных выделениях из гемокультуры *Candida spp.* на фоне применения системных антимикотиков необходимо удалять сосудистый катетер.

Также при лечении всех инвазивных микозов по возможности следует использовать программы противоопухолевого лечения с более короткими периодами нейтропении и с меньшим токсическим воздействием на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта.

Длительность лечения кандидемии составляет не менее двух недель от последней положительной гемокультуры при условии, что констатирована регрессия клинических проявлений инфекции, число гранулоцитов в гемограмме более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  и наблюдается редукция очагов диссеминации.

**Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз** является осложнением кандидемии, причем в ряде случаев не удается зафиксировать выделение *Candida spp.* из гемокультуры. Ведущим симптомом является лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая возникает в период гранулоцитопении и сохраняется при повышении уровня лейкоцитов (гранулоцитов  $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ ); у части больных может быть боль в животе, в биохимических анализах крови возможно повышение активности щелочной фосфатазы и печеночных аминотрансфераз. Для этого варианта инвазивного микоза характерной является температурная кривая, которая заключается в колебаниях температуры от  $36,7-37,5^\circ\text{C}$  утром до  $39-40^\circ\text{C}$  в вечернее время, возникает в период гранулоцитопении и сохраняется после восстановления гранулоцитов. У больных ЛПЗ это осложнение чаще возникает при химиотерапии (ХТ) ВЕАСОРР, Деха-ВЕАМ. При гепатолиенальном кандидозе по данным УЗИ, КТ или МРТ обнаруживают множественные очаги деструкции размерами до 2 см в печени и/или селезенке, реже в почках. По возможности осуществляют биопсию этих образований с исследованием в лабораториях микробиологии (прямая микроскопия, посев) и гистологии. Отрицательные результаты биопсии не исключают диагноз гепатолиенального кандидоза. Контрольные исследования (УЗИ, КТ или МРТ) в процессе лечения гепатолиенального кандидоза проводят не ранее, чем через 3-4 недели, и обязательно вне нейтропении. Обращают внимание на размеры очагов и их плотность. Исследование в период нейтропении может дать ложноположительные результаты о сокращении размеров очагов. Лечение проводят каспофунгином (в 1 день 70 мг, далее по 50 мг 1 раз в сутки, внутривенно), микафунгином (по 100 мг 1 раз в сутки, внутривенно), флуконазолом (400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки или амфотерицином В (по 0,7-1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки). Как правило, в качестве стартовой терапии назначают один из эхинокандинов, а после ликвидации температуры (через 1-2 недели) его заменяют на флуконазол (400 мг внутрь или внутривенно 1 раз в сутки) ввиду необходимости проведения длительного лечения, которое составляет от 3 до 6 месяцев. Критериями отмены противогрибкового препарата являются нормальная температура, кальцификация или регрессия очагов.

**Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов** у больных с ЛПЗ применяется редко и оправдано при персистирующей температуре с предполагаемой длительной



нейтропенией (более 10 дней). При таком подходе противогрибковый препарат назначают на 4-7 дни персистирующей фебрильной нейтропении при условии отсутствия других клинических симптомов, а также радиологических и лабораторных данных за иную инфекцию или другой инвазивный микоз. Препараты выбора – каспофунгин (в 1 день 70 мг, далее по 50 мг 1 раз в сутки, внутривенно), микафунгин (по 100 мг 1 раз в сутки, внутривенно), вориконазол (в первый день по 6 мг/кг 2 раза в сутки, в последующие дни по 4 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно, с переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза), амфотерицин В (по 0,7-1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки), липосомальный амфотерицин В (по 3 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно) или липидный комплекс амфотерицина В (по 5 мг/кг 1 раз в сутки, внутривенно). Длительность лечения составляет от 7 до 14 дней.

**Криптококкоз** возникает преимущественно у больных с Т-клеточным иммунодефицитом и характеризуется частым поражением центральной нервной системы (ЦНС) в виде менингита или менингоэнцефалита. Основным возбудителем криптококкоза является *Cryptococcus neoformans*. К факторам риска относят применение глюкокортикоидов, алемтузумаба, флударабина. Симптомы инфекции включают повышение температуры, головную боль, нарушение сознания, а при запоздалом лечении развивается сопор. У 30-50% больных с криптококкозом удается получить *Cryptococcus* spp. из гемокультуры. У 25-50% больных криптококкозом возникает диссеминация в другие органы, такие как простата, кожа, печень, почки, селезенка и кости. Инфицирование простаты может являться источником реактивации криптококкоза после прекращения лечения. Диагноз криптококкоза устанавливают на основании определения положительного антигена *Cryptococcus* (глюкуроноксиломаннана) в спинномозговой жидкости или выделения культуры *Cryptococcus* spp. из крови или спинномозговой жидкости. Определение антигена *Cryptococcus* в спинномозговой жидкости относится к ранним методам диагностики, имеет высокую чувствительность и специфичность при инфекции, вызванной *C. neoformans*. Ложноположительные результаты антигена *Cryptococcus* могут быть при инфекциях, вызванных *Trichosporon*, *Capnocytophaga canimorsus* или *Stomatococcus mucilaginosus*, а также при обнаружении ревматоидного фактора.

Лечение криптококкоза является длительным и включает этапы индукции, консолидации и поддержки. Длительность этапа индукции составляет от 2 до 6 недель и включает назначение амфотерицина В (по 0,7-1,0 мг/кг в сутки внутривенно) в монорежиме или в сочетании с флуцитозином (по 100 мг/кг в сутки, эту дозу разделяют на 4 приема, внутривенно). Флуцитозин применяют в течение 2 недель. При криптококкозе ЦНС длительность этого этапа лечения составляет 6 недель. Липидную форму амфотерицина В (липосомальный амфотерицин В 3-4 мг/кг или липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг в сутки) следует назначать при непереносимости или токсичности, возникшей при использовании обычного амфотерцина В. Не выявлено преимуществ по частоте излечений при использовании липидных форм амфотерцина В и обычного амфотерицина В в качестве стартового режима лечения инфекции. При использовании 5-флуцитозина может наблюдаться подавление костномозгового кроветворения. Длительность этапа консолидации составляет 8 недель и включает применение флуконазола (по 400 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально). Завершающим является этап

поддержки, на котором проводят лечение флуконазолом (по 200 мг 1 раз в сутки внутривенно или перорально).

Альтернативный препарат для лечения криптококкоза – вориконазол (дозирование осуществляется как при инвазивном аспергиллезе).

**Инвазивный аспергиллез (ИА)** возникает редко у больных ЛПЗ и, как правило, развитие его происходит у больных с резистентным течением гемобластоза. При ИА первичный очаг локализуется в 90-95% случаев в легких, в 5-10% – в придаточных пазухах носа. Основными возбудителями являются *Aspergillus fumigatus* и *A. flavus*, реже - *A. niger* и другие виды. Основными факторами, индуцирующими развитие ИА, являются гранулоцитопения (нейтрофилов менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) длительностью 10 и более дней на момент диагностики или в течение 60 дней до развития ИА; трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК), лечение глюкокортикоидами и другими препаратами, приводящими к подавлению функции Т-лимфоцитов (циклоспорин, алемтузумаб). Высокое содержание *Aspergillus spp.* в воздухе стационара при ремонтно-строительных работах приводит к учащению случаев ИА. Частота ИА возрастает в период эпидемии вирусных инфекций.

Симптомами ИА легких являются кашель, сухой или с мокротой, кровохарканье, боль в грудной клетке, при этом температура у части больных (10-15%) может быть нормальной или субфебрильной, особенно у реципиентов аллотГСК. При прогрессировании инфекции может возникнуть легочное кровотечение, дыхательная недостаточность, спонтанный пневмоторакс. У 30-40% больных ИА происходит диссеминация, чаще в головной мозг или печень. Диагноз ИА устанавливают на основании наличия факторов риска со стороны макроорганизма, характерных изменений в легких по данным КТ (очаг или очаги с ровными контурами, с симптомом «ореола» или без «ореола», с симптомом «серпа» или с полостью, наличием консолидации треугольной формы, обращенной основанием к плевре), микологического подтверждения (положительный антиген *Aspergillus* (галактотризан) в сыворотке крови или в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), или выделение культуры *Aspergillus* из мокроты, жидкости БАЛ). В случае диагностики ИА легких следует провести МРТ головного мозга для исключения диссеминации *Aspergillus* в головной мозг.

Препаратом выбора в лечении ИА является вориконазол (в 1-й день по 6 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно, в последующие дни – по 4 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки). Если при использовании внутривенной формы наблюдалось клиническое улучшение, а при переводе на пероральную форму отмечено ухудшение, то необходимо исследовать концентрацию препарата в крови. При невозможности определения концентрации следует изменить дозирование пероральной формы препарата согласно весу больного из расчета 8 мг/кг в сутки (максимальная доза по 300 мг 2 раза в сутки перорально); нужно также обратить внимание на функцию желудочно-кишечного тракта больного и на взаимодействие вориконазола с другими препаратами, то есть исключить причины, приводящие к снижению концентрации вориконазола в крови.

Альтернативные препараты в лечении ИА – каспофунгин (в 1-й день 70 мг, в последующие дни по 50 мг 1 раз в сутки внутривенно), микафунгин (100 мг 1 раз в сутки внутривенно), липосомальный амфотерицин В (3 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно) или липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно).

Лечение амфотерицином В проводят только в тех случаях, когда в стационаре нет других препаратов, рекомендованных для лечения ИА. Не назначают амфотерицин В больным с почечной недостаточностью, а также при одновременном лечении другими нефротоксичными препаратами. Лечение ИА не начинают итраконазолом (по причине низкой биодоступности препарата), а также позаконазолом в суспензии. Не рекомендовано использовать сочетание противогрибковых препаратов в качестве терапии первой линии ИА (низкий уровень доказательств).

Лечение ИА проводится длительно и составляет от 6 до 12 недель, а иногда и более. Критерием отмены противогрибкового препарата является регрессия очагов в легких.

У больных, излеченных от ИА, в легких могут определяться остаточные изменения в виде паренхиматозных тяжей или небольших полостей. Больным, излеченным от ИА, в период очередной иммуносупрессии в качестве вторичной профилактики вновь назначают противогрибковые препараты.

Диагноз аспергиллезного риносинусита устанавливают на основании клинических симптомов (затруднение носового дыхания, локальная боль в области пораженной околоносовой пазухи, периорбитальный отек на стороне поражения, асимметрия лица), обнаружения на слизистой оболочке носового хода некроза или изъязвления, радиологических признаков инфекции в придаточных пазухах носа, выделения культуры *Aspergillus spp.* из биоптата некротизированной слизистой оболочки носа или аспирата придаточных пазух носа. В лечении аспергиллезного риносинусита используют те же препараты, что при ИА легких.

**Пневмоцистные пневмонии (ПП)** обусловлены *Pneumocystis jirovecii*. Эти возбудители отнесены в настоящее время к грибам. ПП возникает в основном у больных с нарушением Т-клеточного звена иммунитета и является нередким осложнением у больных ЛПЗ, включая больных хроническим лимфолейкозом, лимфомами, множественной миеломой. Основным предрасполагающим фактором в развитии ПП – это прием глюкокортикоидов. К другим факторам относят использование цитостатических препаратов (флударабина, винкристина, циклофосфида, метотрексата), моноклональных антител (ритуксимаба, алемтузумаба), ТГСК. Основным проявлением бывает тяжелая пневмония, которая в большинстве случаев сопровождается острой дыхательной недостаточностью. Применение активной профилактики ПП ко-тримоксазолом привело к существенному снижению частоты подобных осложнений. Развитие ПП на фоне профилактического приема ко-тримоксазола бывает обусловлено чаще всего нарушениями в режиме приема препарата, а не резистентностью *P. jirovecii*.

Начальные признаки инфекции включают лихорадку (90%), сухой кашель, одышку, затем быстро возникает острая дыхательная недостаточность. У части больных, получающих кортикостероиды, клиническая картина может быть стертой и ухудшение происходит только после снижения дозы или отмены этих препаратов. При осмотре больного с ПП прежде всего выявляется несоответствие между физикальными данными и тяжестью пациента, когда крайне скудная аускультативная симптоматика сочетается с выраженной дыхательной недостаточностью (одышка, артериальная гипоксемия, респираторный алкалоз). Диагноз ПП устанавливают на основании обнаружения цист, трофозоидов при флуоресцентной микроскопии или ДНК *P. jirovecii* методом ПЦР в образцах жидкости БАЛ. Образцы индуцированной мокроты или смывы со слизистой оболочки бронхов и верхних дыхательных путей не используют у больных опухолями системы крови для диагностики пневмоцистной инфекции ввиду их низкой чувствительности.

Для ранней диагностики ПП следует проводить КТ высокого разрешения или мультиспиральную КТ. Рентгенография не рекомендована по причине низкой чувствительности. При радиологическом исследовании легких обнаруживают облаковидную, туманную билатеральную инфильтрацию, по типу снежной бури или матового стекла, чаще в прикорневых отделах легких. В то же время могут быть выявлены участки консолидации, буллы (10%), особенно в верхних долях легких, которые могут приводить к образованию пневмоторакса. В некоторых случаях по данным КТ легких определяют одиночные или множественные очаги в легких, описаны случаи симптома «обратного ореола» и каверн.

Препарат выбора в лечении ПП – триметоприм/сульфаметоксазол (по 15-20 мг/кг в сутки из расчета дозы по триметоприму, внутривенно, доза разделяется на 3 приема). У нетяжелых больных с ПП без дыхательной недостаточности, а также как продолжение лечения при клиническом улучшении состояния, при условии отсутствия мукозита и нормальной функции желудочно-кишечного тракта (нет диареи), может быть использован триметоприм/сульфаметоксазол в таблетках в тех же дозах, как и для внутривенного назначения.

Препаратами 2-го ряда (при неэффективности триметоприма/сульфаметоксазола) являются пентамидин (по 4 мг/кг 1 раз в сутки внутривенно, максимальная суточная доза 300 мг), сочетание примахина (по 30 мг внутрь 1 раз в сутки) с клиндамицином (по 600 мг 3 раза в сутки внутривенно), сочетание триметоприма/сульфаметоксазола (15-20 мг/кг в сутки из расчета по триметоприму, внутривенно, доза разделяется на 3 приема) с каспофунгином (в 1-й день 70 мг, в последующие дни по 50 мг 1 раз в сутки внутривенно).

Монотерапия ПП эхинокандином не рекомендована по причине отсутствия исследований.

Длительность лечения ПП составляет от 2 до 3-х недель.

Выделяют ряд особенностей в ведении больных с ПП:

- 1) быстрой положительной динамики при лечении пневмоцистной инфекции получить не удастся;

- 2) в течение первых 3-5 дней лечения ПП может быть клиническое ухудшение, которое не является основанием для модификации лечения и перехода на 2 линию терапии;
- 3) неэффективность препаратов 1 ряда в лечении ПП можно констатировать не ранее, чем через 8 дней его применения при отсутствии улучшения клинической картины и/или ухудшения показателей оксигенации артериальной крови;
- 4) при отсутствии эффекта на 8-й день стартовой терапии следует выполнить повторную бронхоскопию с исследованием жидкости БАЛ для выявления других возможных возбудителей пневмонии; наиболее высокая частота сочетанных инфекций определяется у больных ОРИТ;
- 5) неоднократное обнаружение ДНК пневмоцист при повторных исследованиях жидкости БАЛ не является критерием неэффективного лечения при наличии положительной клинической динамики, *P. jirovecii* могут определяться в жидкости БАЛ в течение нескольких недель при успешном лечении ПП. С целью оценки эффективности лечения выполняют повторную КТ.

Не рекомендовано назначение кортикостероидов всем больным с ПП и дыхательной недостаточностью. Применение кортикостероидов при лечении ПП у больных опухолями системы крови в ОРИТ являлось независимым негативным предиктором летальных исходов, но не влияло на частоту развития других инфекций. Решение о добавлении кортикостероидов больным с ПП и дыхательной недостаточностью следует рассматривать индивидуально в каждом случае.

#### **Профилактика инфекционных осложнений у больных лимфопролиферативными заболеваниями.**

Современные рекомендации по применению мер первичной и вторичной профилактики инфекционных осложнений на фоне течения ЛПЗ предлагают выделение пациентов в группы риска в зависимости от вида опухоли, статуса заболевания в момент проводимого анализа, продолжительности предполагаемой нейтропении, количества проведенных ранее курсов ХТ, интенсивности режимов иммуносупрессии, примененных технологий лечения. В таблице №1 изложены основные подходы для ведения противомикробной профилактики у пациентов с ЛПЗ.

**Профилактика бактериальных инфекций** больным с ЛПЗ, кроме больных с высоким риском развития инфекций, не проводится по причине регистрации высокой резистентности энтеробактерий к антибиотикам, назначаемым для профилактики. Доля штаммов энтеробактерий, резистентных к триметоприму/сульфаметоксазолу, составляет 63%, к фторхинолонам (левофлоксацин) — 33-50%. Основным механизмом резистентности энтеробактерий является продукция БЛРС (40-50%).

**Профилактика ПП** показана пациентам, получающим глюкокортикоиды, препараты, приводящие к снижению числа CD4 лимфоцитов, имеющим в анамнезе ПП. Для профилактики назначают один из следующих препаратов: триметоприм/сульфаметоксазол (по 480 мг ежедневно в таблетках или внутривенно), дапсон (по 100 мг внутрь ежедневно) или пентамидин

(300 мг каждые 3-4 недели в виде аэрозоля через респираторный ингалятор или внутривенно). Препараты для профилактики ПП применяют в период цитостатической терапии и в течение всего периода нейтропении. Длительность вторичной профилактики варьируется и определяется наличием факторов риска, ассоциированных с развитием ПП, и сохраняющимся иммунодефицитом. Реципиенты аллотГСК должны получать профилактику как минимум 6 месяцев и весь период терапии иммуносупрессивными агентами; реципиенты аутоГСК – в период 3-6 месяцев после трансплантации; пациенты с острым лимфобластным лейкозом – весь период терапии; пациенты, получающие алемтузумаб, – не менее двух месяцев по окончании терапии и до повышения CD4 лимфоцитов  $>0,2 \times 10^9/\text{л}$ ; пациенты, получающие иделалисиб, длительные курсы кортикостероидной терапии или сочетание темозоламида с лучевой терапией, – как минимум в период проведения лечения; пациенты, получающие терапию аналогами пурина, – до повышения CD4 лимфоцитов  $>0,2 \times 10^9/\text{л}$ .

Использование триметоприма/сульфаметоксазола одновременно предупреждает инфекции, вызываемые *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*.

Пациенты с инфекцией, вызванной *Pneumocystis jirovecii*, не должны находиться в одной палате с другими иммунокомпрометированными больными.

**Первичная профилактика инвазивных микозов** у больных с ЛПЗ не проводится по причине низкой частоты их регистрации.

**Вторичная профилактика инвазивных микозов** проводится больным с наличием в анамнезе кандидемии с диссеминацией в органы (острый диссеминированный кандидоз), хронического диссеминированного кандидоза, ИА, мукормикоза в тех случаях, когда ожидается снижение гранулоцитов  $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$  после курсов ХТ, или проводится лечение иммуносупрессивными препаратами.

Для вторичной профилактики назначают противогрибковый препарат, при использовании которого было достигнуто излечение от инвазивного микоза, с 1-го дня курса ХТ:

- при наличии в анамнезе кандидемии с диссеминацией в органы или хронического диссеминированного кандидоза – флуконазол (по 400 мг в сутки, внутривенно или внутрь), каспофунгин (по 50 мг в сутки, внутривенно), микафунгин (по 50 мг в сутки внутривенно) или анидулафунгин (по 100 мг в сутки внутривенно);
- при наличии в анамнезе ИА – вориконазол (по 200 мг 2 раза в сутки внутрь в таблетках, натошак или внутривенно из расчета 4 мг/кг в сутки), позаконазол (по 200 мг 3 раза в сутки внутрь после еды в суспензии) или итраконазол (по 200 мг 2 раза в сутки внутрь, натошак, в суспензии);

При вторичной профилактике следует осторожно применять итраконазол, вориконазол и позаконазол при курсах ХТ, включающих винкристин, поскольку они могут потенцировать развитие нейротоксичности. Назначать эти препараты следует не ранее, чем через 3–5 дней от даты последнего введения винкрстина.

Критериями для отмены противогрибковых препаратов в режиме вторичной профилактики является наличие лейкоцитов в гемограмме более  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  и отмена антибактериальных препаратов.

Амфотерицин В не применяют для профилактики инвазивных микозов по причине его высокой токсичности.

**Профилактика цитомегаловируса (ЦМВ)** может обсуждаться только у пациентов из группы риска. Профилактическая терапия определяется как назначение противовирусных препаратов пациентам высокого риска на основе лабораторных маркеров виремии. Продолжительность терапии – не менее 2 недель до исчезновения маркеров ЦМВ. С целью профилактики назначается валганцикловир 900 мг/сут перорально или ганцикловир 5 мг/кг каждые 12 часов внутривенно. Фоскарнет или цидофовир могут обсуждаться при ганцикловир-резистентной цитомегаловирусной инфекции или ганцикловир-индуцированной миелотоксичности.

При решении вопроса о **профилактике вирусов простого герпеса и вируса опоясывающего герпеса** учитывается риск развития ассоциированной инфекции. Группой низкого риска являются пациенты с солидными новообразованиями, получающими стандартную ХТ. В этой группе профилактика проводится в период ХТ и до выхода из нейтропении. К промежуточному риску относятся пациенты с множественной миеломой, ХЛЛ, реципиенты аутоТГСК и пациенты, получающие аналоги пуринов. Профилактика герпеса назначается в период терапии и длительность ее зависит от периода иммуносупрессии. После аутоТГСК профилактика назначается не менее чем на 6-12 месяцев после выполнения трансплантации. К группе высокого риска относятся пациенты с острыми лейкозами (в период терапии и нейтропении), пациенты в процессе терапии ингибиторами протеасом (в период терапии и нейтропении), пациенты, требующие терапии алемтузумабом (в процессе и минимум 2 месяца по окончании лечения и повышения  $\text{CD4}$  лейкоцитов  $>0,2 \times 10^9/\text{л}$ ), реципиенты аллоТГСК (минимум 1 год после трансплантации), пациенты с реакцией трансплантата против хозяина, требующие терапии стероидами. В группе высокого риска профилактика назначается в случае серопозитивности по вирусу простого герпеса и перенесенной в анамнезе ветряной оспы. В группе аллоТГСК профилактика назначается при серопозитивности донора или реципиента. Профилактическая доза ацикловира составляет 400-800 мг в сутки внутрь. В группе после аллоТГСК доза достигает 800 мг/сут. Доза ацикловира должна быть скорректирована в случае почечной недостаточности. Гидратация позволяет избежать развития мочекаменной болезни. Профилактическая доза валацикловира – 500 мг 2-3 раза в день внутрь.

**Профилактику и коррекцию нарушений в противoinфекционной защите** у пациентов с ЛПЗ можно проводить в виде:

- Стимуляции активного иммунного ответа (вакцинация)
- Усиления пассивного иммунного ответа (заместительная терапия иммуноглобулинами)
- Стимуляции клеток миелоидного ростка кроветворения

*Рекомендации по стимуляции активного иммунного ответа* изложены в таблице 2 «График вакцинации пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию», где учтены сроки проведения вакцинации и технологии лечения на фоне которых ее возможно применять. Информация по применению и эффективности этого подхода к профилактике инфекционных осложнений у пациентов ЛПЗ пока немногочисленна.

*Общая рекомендация:* живые противовирусные вакцины противопоказаны во время ХТ и ТГСК. Вакцинация в идеале должна проводиться за 2 недели до начала ХТ и противопоказана во время лечения и в течение 6 месяцев после ХТ и иммунотерапии. Ревакцинация может проводиться через 3 месяца после окончания этих видов лечения.

Информация по видам вакцин и календарю профилактических прививок и прививок по эпидпоказаниям, принятых в РФ, представлена в таб. 3 и 4. Отдельно приводится график вакцинации после ТГСК (таб. 5)

Усиление пассивного иммунитета возможно при заместительной дифференцированной терапии иммуноглобулинами. Абсолютные показания к введению иммуноглобулинов:

- при ЦМВ пневмониях (более подойдет специфический иммуноглобулин);
- при лечении инфекции, вызванной респираторно-синтициальным вирусом человека и парвовирусом В19;
- после аллоТГСК у пациентов с прогрессирующим снижением уровня IgG <4 г/л и рецидивирующих эпизодах инфекций.



Таблица №1. Первичная и вторичная антимикробная профилактика при лимфопролиферативных заболеваниях

Группы риска развития инфекций	Заболевание/Виды терапии	Лихорадка/ риск нейтропенической лихорадки	Антимикробная профилактика	Продолжительность
Низкий	Ожидаемая нейтропения менее 7 суток	Эпизоды редки	Антибактериальная - не показана Противогрибковая – не показана Противовирусная (ацикловир, фамцикловир, валацикловир) - при наличии предшествующего эпизода HSV-инфекции.	До разрешения нейтропии
Средний	АутоТГСК Множественная миелома ХЛЛ Ожидаемая нейтропения от 7 до 10 суток Терапия пуриновыми аналогами (флударабин, неларабин, кладрибин)	Эпизоды обычно частые, количество варьиabelно, могут отсутствовать	Антибактериальная (фторхинолоны*) - возможна  Противогрибковая (флюканазол) – показана во время нейтропии в сочетании с предполагаемым мукозитом  Профилактика пневмоцистной пневмонии (триметоприм/сульфаметоксазол).  Противовирусная (ацикловир, фамцикловир, валацикловир) – в течение нейтропии и далее зависит от риска	До разрешения нейтропии  До разрешения нейтропии  До 3-6 месяцев после аутоТГСК, или до повышения CD4+ клеток > 200  На все время активной терапии и в течение 6-12 месяцев при риске

				реактивации VZV После аутоТГСК-ТКМ не менее 30 дней
Высокий	АллоТГСК Лимфобластная лимфома (индукция, консолидация) Терапия алемтузумабом Лечение РТПХ ГКС >20 мг/сутки Ожидаемая нейтропения свыше 10 суток	Эпизоды обычно частые, количество вариабельно, могут отсутствовать	<p>Антибактериальная – (фторхинолоны*) показана</p> <p>Пенициллины – показаны после аллоТГСК с РТПХ</p> <p>Противогрибковая первичная (флюконазол, позаконазол**) - показана</p> <p>Противогрибковая вторичная*** (флюконазол, позаконазол**) - показана</p> <p>Профилактика пневмоцистной пневмонии (триметоприм/сульфаметоксазол).</p>	<p>До разрешения нейтропии</p> <p>До отмены иммуносупрессивной терапии</p> <p>До разрешения нейтропии После АллоТГСК не менее 75 дней На период лечения РТПХ II-IV ст ИСТ</p> <p>За 1 месяц до аллоТГСК и на весь период получения ИСТ</p> <p>После аллоТГСК не менее 6 месяцев или пока получает ИСТ На весь период лечения</p>

			Противовирусная (ацикловир, фамцикловир, валацикловир) – показана	<p>лимфобластной лимфомы.</p> <p>До 2 месяцев после терапии алемтузумабом или до повышения CD4+ клеток &gt; 200.</p> <p>В течение активной терапии, включая периоды нейтропении и до 2 месяцев после терапии алемтузумабом или до повышения CD4+ клеток &gt; 200.</p> <p>Не менее 1 года после аллоТГСК или на весь период лечения РТПХ ИСТ</p>
--	--	--	---	---

\* пациентам, резистентным к фторхинолонам, показан прием бисептола (NCCN I.2016)

\*\* предпочтителен после аллоТГСК

\*\*\* пациенты с эпизодами диссеминированного кандидоза и инвазивного аспергиллеза

Таблица №2. График вакцинации пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию (ИСТ<sup>1</sup>)

(по рекомендациям Всероссийского НПО эпидемиологов, микробиологов и паразитологов и Консультативного комитета по практике иммунизации США (ACIP) 2017-2018 г., NCCN, I.2018 г.)

За 2 недели до начала лечения	Во время лекарственной терапии	Во время лучевой терапии	Сразу после окончания лечения	Через 1 мес после ХТ	Через 3 мес после ИСТ	Через 6 мес после ИСТ
-Спленэктомия (планово по эпидпоказаниям): Пневмококковая Менингококковая Гемофильная инфекция Грипп	-Ветряная оспа (экстренно по эпидпоказаниям): перерыв в терапии 1 нед до прививки и 1 нед после прививки -ИВ (экстренно по эпидпоказаниям): перерыв в терапии 1 нед до прививки и 1 нед после прививки <sup>4</sup>	Любые вакцины противопоказаны	-Спленэктомия (экстренно по эпидпоказаниям): -пневмококковая -менингококковая - Гемофильная инфекция -грипп (после стабилизации состояния)	-ЖВ <sup>2</sup> и ИВ (планово по эпидпоказаниям и по календарю): при использовании ГКС в иммуносупрессивных дозах <sup>3</sup>	-Ревакцинация ИВ <sup>2</sup> - планово по эпидпоказаниям и по календарю	-ЖВ (планово по эпидпоказаниям и по календарю)

-ПХТ: (планово по эпидпоказаниям) Грипп (двукратно, интервал 28 дней) Пневмококковая (PVC13, через 8 нед PPSV23) <sup>6</sup> Менингококковая Гемофильная инфекция Гепатит А Ветряная оспа	-ИВ (планово по календарю при неполном предшествующем курсе прививок) при использовании низких доз ИСТ при клинико- лабораторной ремиссии в течение 1 мес. при уровне лимф $\geq 1000$ /мкл <sup>1</sup>		-ИВ (плановая обязательная вакцинация): при ОЛЛ (утрата поствакцинального иммунитета)		-Ветряная оспа <sup>5</sup> - планово по эпидпоказаниям	- ИВ (планово по эпидпоказаниям и по календарю): ревакцинация у пациентов после терапии моноклональными анти В-клеточными антителами
			- ЖВ и ИВ (планово по эпидпоказаниям и по календарю): использование ГКС в неиммуносупрессивных дозах <sup>3</sup>			-Вакцинация ИВ (планово по эпидпоказаниям и по календарю)

1. Иммуносупрессивная терапия: химиотерапия, лучевая терапия; циклоспорин А или большие дозы ГКС в течение длительного времени
2. ЖВ - живые вакцины, ИВ- инактивированные вакцины
3. Иммуносупрессивные дозы ГКС (в пересчете на преднизолон): 20 мг/сут- длительно, 60 мг/сут- более 2 недель, 2 мг/кг- любой срок
4. Необходим контроль образования а/т через 2 мес. после вакцинации
5. При необходимости. В состоянии полной гематологической ремиссии, при назначении профилактической противовирусной терапии, при уровне лимфоцитов  $\geq 1200$ /мкл

6. Схема для использования у ранее непривитых. **В зависимости от возраста пациента схемы вакцинации различаются.** Лицам 18-50 лет рекомендуется вакцинация PPSV23 и последующая ревакцинация PPSV23 через 5 лет после первой дозы. Лицам от 50 лет и старше рекомендуется однократная вакцинация PCV13, далее однократная вакцинация PPSV23 и ревакцинация PPSV23 через 5 лет после 1-ой дозы PPSV23.

**Последовательность введения PCV13 и PPSV23.** Если пациент, которому рекомендована вакцинация PCV13 + PPSV23, ранее не был привит против пневмококковой инфекции, то его рекомендуется привить сначала PCV13, а затем с интервалом не менее 8 недель вводить PPSV23. Если такой пациент получил сначала PPSV23, то вакцинация PCV13 проводится не ранее чем через 1 год после PPSV23. Если пациенту показана ревакцинация PPSV23, то она проводится не ранее, чем через 5 лет после предыдущего введения PPSV23, и не ранее, чем через 6 мес после PCV13.

Таблица №3 Виды вакцин

Виды вакцин					Анатоксины
Живые	Инактивированные				
Краснуха Корь Паротит Полиомиелит Ветряная оспа и Herpes Zoster <sup>3,4</sup> Туберкулез Бешенство Натуральная оспа Желтая лихорадка Бруцеллез Туляремия Чума Сибирская язва Натуральная Оспа	Корпускулярные	Химические	Рекомбинантные	Конъюгированные полимерсубъединичные	Моно: Дифтерия Столбняк Стафилококк Гангренозный Ассоциированные: дифтерийно- столбнячный, ботулинический трианатоксин
	Коклюш (как компонент АКДС <sup>1</sup> и Тетракок <sup>2</sup> ) Клещевой энцефалит Гепатита А Инактивированная полиовакцина (или как компонент вакцины Тетракок) Брюшной тиф Паратифы Холера Лептоспироз Грипп Дизентерия	Полисахаридные вакцины (Менинго А+С, Пневмо 23) Ацеллюлярные коклюшные вакцины Брюшной тиф Паратифы А и В (вакцина TABte со столбнячным анатоксином) Туберкулез	Вакцина против гепатита В Антиротавирусная ВПГ-вакцина	Грипп Пневмококковая (PCV13) Hib-вакцина Менингококковая	

**Живые вакцины** изготавливают на основе ослабленных штаммов микроорганизма со стойко закрепленной авирулентностью.

**Инактивированные вакцины:**

Корпускулярные - представляют собой бактерии или вирусы, инактивированные химическим (формалин, спирт, фенол) или физическим (тепло, ультрафиолетовое облучение) воздействием.

Химические - создаются из антигенных компонентов, извлеченных из микробной клетки. Выделяют те антигены, которые определяют иммуногенные характеристики микроорганизма.

Рекомбинантные - для производства этих вакцин применяют рекомбинантную технологию, встраивая генетический материал микроорганизма в дрожжевые клетки, продуцирующие антиген. После культивирования дрожжей из них выделяют нужный антиген, очищают и готовят вакцину.

Конъюгированные - представляют собой соединение полисахаридов клеточной стенки возбудителя с белковым носителем (дифтерийный или столбнячный анатоксин) или химическим соединением (полиоксидоний), т.к. сами полисахариды обладают слабой иммуногенностью и слабой способностью к формированию иммунологической памяти. Белковые молекулы или химические соединения резко усиливают иммуногенные свойства полисахаридов.

**Анатоксины.** Эти препараты представляют собой бактериальные токсины, обезвреженные воздействием формалина при повышенной температуре с последующей очисткой и концентрацией. Анатоксины сорбируют на различных минеральных адсорбентах, например, на гидроокиси алюминия. Адсорбция значительно повышает иммуногенную активность анатоксинов. Анатоксины обеспечивают развитие стойкой иммунологической памяти, этим объясняется возможность применения анатоксинов для экстренной активной профилактики.

АКДС – вакцина для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка

Тетракок – вакцина против дифтерии-коклюша-полиомиелита-столбняка

В настоящее время в Российской Федерации вакцины против опоясывающего герпеса недоступны

Для лиц, не болевших ветряной оспой.



Таблица №4. Список вакцин календаря профилактических прививок РФ

Вакцины из национального календаря профилактических прививок <sup>1</sup>	Вакцины из календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям <sup>2</sup>
Туберкулез (БЦЖ-М или БЦЖ)	Корь <sup>4</sup>
Гепатит В <sup>3</sup>	Менингококковая инфекция
Дифтерия	Гепатит В <sup>4</sup>
Коклюш	Дифтерия <sup>4</sup>
Столбняк	Эпидемический паротит <sup>4</sup>
Полиомиелит	Полиомиелит <sup>5</sup>
Гемофильная инфекция <sup>3</sup>	Клещевой энцефалит
Корь	Ветряная оспа <sup>6</sup>
Краснуха	Желтая лихорадка
Эпидемический паротит	Холера
Грипп <sup>1</sup>	Брюшной тиф
Пневмококковая инфекция	Вирусный гепатит А
Гемофильная инфекция <sup>3</sup>	Шигеллез
	Туляремия
	Чума
	Бруцеллез
	Сибирская язва
	Лептоспироз
	Лихорадка Ку
	Бешенство

1-Приложение №1 к приказу МинздравсоцразвитияРФ от 31.01.2011 г. № 51н

2-Приложение №2 к приказу МинздравсоцразвитияРФ от 31.01.2011 г. № 51н

3-Пациенты, относящиеся к группам риска

4-При отсутствии плановой вакцинации

5-В зависимости от наличия или отсутствия плановой вакцинации, различные схемы введения

6-Ранее не болевших

Таблица №5 График вакцинации пациентов после ТГСК (по рекомендациям ACIP\*2014)

	6м	12м	14м	16м	18м	22м	24м	Минимальный интервал
H.influenzae type B		+	+				+	1-2 месяца
Менингококк					+			
Пневмококк (конъюгатная 13-валентная)		+	****	****	****		титр** +	1-2 месяца
Пневмококк (полисахаридная)							титр** +	
Полиомиелит (инактивированная)		+	+	+				
Гепатит А		+			+			6 месяцев
Гепатит В		+	+		+		см. титр	2 месяца после 1 прививки, 4 месяца после 2 прививки
Коклюш, столбняк, дифтерия		Коклюш Столбняк Дифтерия	Столбняк Дифтерия	Столбняк Дифтерия			см. титр столбнячной	1-2 месяца
Корь, паротит, краснуха****		Запрещено вводить вакцины раньше 2 лет после ТГСК					+	
Опоясывающий герпес*****							+	

Ветряная оспа (только иммунокомпетентным пациентам)							+	
Вирус папилломы (пациенткам 9-26лет)			+		+	+		2 месяца после 1 прививки, 4 месяца после 2 прививки
Грипп	+							однократно, ежегодно*****

\*Консультативный комитет по иммунизационной практике США

\*\*Если титр не исследовался в 18 месяцев, то исследование титра АТ в 24 месяца после ТКМ. Для пациентов с хронической РТПХ, у которых недостаточный титр АТ после 13-валентной вакцины, предпочтительно четвертое введение 13-валентной вакцины. Если титр нормальный – полисахаридная.

\*\*\* Дополнительная вакцинация 13-валентной вакциной при недостаточном титре антител

\*\*\*\* Не раньше, чем через 2 года после ТКМ и не раньше, чем через 6 мес. после окончания всех видов иммуносупрессивной терапии, а также не раньше, чем 5 месяцев после последнего введение в/в иммуноглобулина и/или переливания плазмы

\*\*\*\*\* Только для серонегативных пациентов. Не раньше, чем через 2 года после ТКМ и не раньше, чем через 6 мес. после окончания всех видов иммуносупрессивной терапии, а также не раньше, чем через 5 месяцев после последнего введение в/в иммуноглобулина и/или переливания плазмы

\*\*\*\*\* Тип вакцины согласно сезонной рекомендации



## **Библиография.**

1. Pagano L., Caira M., Rossi G. et al. A prospective survey of febrile events in hematological malignancies. *Annals of Hematology* 2012;91(5):767–74. DOI: 10.1007/s00277-011-1373-2. PMID: 22124621
2. Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия. В кн. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Том 2 под редакцией В.Г.Савченко, М., Практика 2018, с. 67-113
3. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C., Livermore D.M., Mikulska M., Viscoli C., et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4-th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826–35.
4. Averbuch D., Cordonnier C., Livermore D.M., Mikulska M., Orasch C., Viscoli C., et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 4th European conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica*. 2013;98(12):1836–47.
5. Tissot F., Agrawal S., Pagano L., Petrikos G., Groll A., et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients *Haematologica* 2017 ; 102:433-444
6. Maschmeyer G., Helweg-Larsen J., Pagano L., Robin Ch., Cordonnier C et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016. T. 71. № 9. С. 2405-2413.
7. Lemiale V, Debrumetz A, Delannoy A et al. Adjunctive steroid in HIV-negative patients with severe *Pneumocystis pneumonia*. *Respir Res* 2013; 14: 87.
8. Maertens J., Cesaro S., Maschmeyer G., Einsele H., Donnelly J.P., Alanio A. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(9):2397--404.
9. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Под редакц. В.В.Зверева, Р.М.Хиатова-М.:2014.-100-135 с.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infection, v I, 2018 Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Осипова Г.Л., Курбатова Е.А. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. М.: 2015 с. 4-17
11. Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Баранов А.А. и др. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*: Методические рекомендации Минздрава России 3.3.1.0027-11. М.;2011
12. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1-62.
13. Keam B, Kim MK, Choi Y, et al. Optimal timing of influenza vaccination during 3-week cytotoxic chemotherapy cycles. *Cancer* 2017; 123:841-848.

14. Harper SA, Fukuda K, Cox NJ, Bridges CB. Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2003;52:1-8.
15. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds, *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases (ad 13th)*. Washington D.C.: Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Foundation; 2015.
16. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-48
17. Davies JM, Lewis MP, Wimperies J, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol* 2011;155:308-317
18. Lorry G. Rubin, Myron J. Levin, Per Ljungman, E. Graham Davies, Robin Avery, Marcie Tomblyn, Athos Bousvaros, ShireeshaDhanireddy, Lillian Sung, Harry Keyserling, and Insoo Kang. *IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host* 2013, с. 1-44
19. Клясова Г.А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика и лечение. Автореф. дис. докт. мед. наук - М., 2009.- 47с.
20. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-ое изд., перераб. и доп.- М.: Ви Джи Групп, 2008.- 336 с.
21. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Под ред. акад. РАН и РАМН Р.М.Хайтова, проф.Н.И.Ильиной- М.:2013.- 180-182, 389-399 с.
22. Vicki A. Morrison. *ASH Education Book* January 1, 2007 vol. 2007 no. 1 332-338.
23. Ravandi F, O'Brien S. Immune defects in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother.* 2006; 55:197–209.
24. Morrison VA, Rai KR, Peterson B, et al. Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: intergroup study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol.* 2001;19:3611–3621.
25. Jindra P, Koza V, Boudova L, et al. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorder in CLL patients after treatment with fludarabine and cyclophosphamide followed by high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31:951–952.
26. Sinisalo M, Aittoniemi J, Kayhty H, et al. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:649–652.
27. Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2001;114:107–110.
28. Molteni A, Nosari A, Montillo M, et al. Multiple lines of chemotherapy are the main risk factor for severe infection in patients with chronic lymphocytic leukemia with febrile episodes. *Hematologica* 2005;90:1145-1147.
29. Chen YK, Hou HA, Chow JM, et al. The impact of oral herpes simplex virus infection and candidiasis on chemotherapy - induced oral mucositis among patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011.

30. Cullen M, Billingham SN, Gaunt C, et. al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumor and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353:988-998
31. Walsh TJ et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Practice Guidelines of the infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-360
32. Boeckh M, Kim HW, Flowers MED, Meyers JD and Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation- a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 2006;107:1800-1805
33. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* (37<sup>th</sup> ed.). Hyde Park, VT:JebE. Sanford Publishers. 2007
34. Ljungman P, de La Camara R, Milpied N, et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 2002;99:3050-3056
35. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer:2010 update by the infections disease society of America. *Clin infect Dis* 2011;52:e56-93
36. Rolston KV. The Infection Disease Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin infect Dis* 2004;39 Suppl 1:S44-48
37. Rubin LG. Anticapsular antibody requirements for protection against experimental *Haemophilus influenzae* type b bacteremia after splenectomy. *Infect Immun* 1988; 56:984-6.
38. Hosea SW, Brown EJ, Hamburger MI, Frank MM. Opsonic requirements for intravascular clearance after splenectomy. *N Engl J Med* 1981; 304:245-50.
39. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1-62.
40. Ljungman P, Andersson J, Aschan J, et al. Influenza A in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1993; 17:244-7.
41. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000; 82:1261-5.
42. Mazza JJ, Yale SH, Arrowood JR, et al. Efficacy of the influenza vaccine in patients with malignant lymphoma. *Clin Med Res* 2005; 3:214-20.
43. Centkowski P, Brydak L, Machala M, et al. Immunogenicity of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Immunol* 2007; 27:339-46.
44. Parkman R, Weinberg KI. Immunological reconstitution following bone marrow transplantation. *Immunol Rev* 1997; 157:73-8.
45. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica* 2011; 96:307-14.
46. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica* 2011; 96:307-14.



47. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, et al. Rituximab blocks protective serological response to influenza A(H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within six months after treatment. *Blood* 2011; 122:1946–53.
48. Bedognetti D, Zoppoli G, Massucco C, et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J Immunol* 2011; 186:6044–55.
49. Elting LS, Whimbey E, Lo W, Couch R, Andreeff M, Bodey GP. Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. *Support Care Cancer* 1995; 3:198–202.
50. Levine AM, Overturf GD, Field RF, Holdorf D, Paganini-Hill A, Feinstein DI. Use and efficacy of pneumococcal vaccine in patients with Hodgkin disease. *Blood* 1979; 54:1171–5.
51. Sinisalo M, Vilpo J, Itala M, Vakevainen M, Taurio J, Aittoniemi J. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine* 2007; 26:82–7.
52. Landgren O, Bjorkholm M, Konradsen HB, et al. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med* 2004; 255:664–73.
53. Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, Kalin M, Bjorkholm M. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine* 2006; 24:75–81.
54. Chan CY, Molrine DC, George S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease. *J Infect Dis* 1996; 173:256–8.
55. Ammann AJ, Schiffman G, Addiego JE, Wara WM, Wara DW. Immunization of immunosuppressed patients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Rev Infect Dis* 1981; 3 (Suppl): S160–7.
56. Hammarstrom V, Pauksen K, Bjorkstrand B, Simonsson B, Oberg G, Ljungman P. Tetanus immunity in autologous bone marrow and blood stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22:67–71.
57. Yagci M, Acar K, Sucak GT, Yamac K, Haznedar R. Hepatitis B virus vaccine in lymphoproliferative disorders: a prospective randomized study evaluating the efficacy of granulocyte-macrophage colony stimulating factor as a vaccine adjuvant. *Eur J Haematol* 2007; 79:292–6.
58. Pullukcu H, Ertem E, Karaca Y, Yamazhan T, Sertozy RY, Altuglu I. Efficacy of accelerated hepatitis B vaccination program in patients being actively treated for hematologic malignancies. *Int J Infect Dis* 2008; 12:166–70.
59. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. *Br J Haematol* 2005; 130:96–8.
60. Takata T, Suzumiya J, Ishikawa T, Takamatsu Y, Ikematsu H, Tamura K. Attenuated antibody reaction for the primary antigen but not for the recall antigen of influenza vaccination in patients with nonHodgkin B-cell lymphoma after the administration of rituximabCHOP. *J Clin Exp Hematop* 2009; 49:9–13.
61. Pauksen K, Linde A, Hammarstrom V, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as immunomodulating factor together with influenza vaccination in stem cell transplant patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30:342–8.

62. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica* 2011; 96:307–14.
63. Справочник практического врача "Бактерийные, сывороточные и вирусные лечебно-профилактические препараты. ..." под ред. Н.А. Озерецковского, Г.И. Остантина. "Фолиант", С-Пб, 1998.
64. Tseng H.F., Smith N., Harpaz R., Bialek S.R., Sy L.S., Jacobsen S.J. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA*. 2011; 305: 160-166.