

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра
здравоохранения Республики Беларусь

Е. Н. Кроткова

2022 г.

Регистрационный № 164-1221



АЛГОРИТМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ,
МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и
микробиологии», «Республиканский научно-практический центр детской
онкологии, гематологии и иммунологии»

АВТОРЫ: к.м.н., доцент Кишкурно Е.П., д.м.н., профессор
Амвросьева Т.В., Аринович А. С., Богуш З.Ф., к.м.н. Минаковская Н.В.,
Марейко Ю.Е., к.м.н. доцент Пролесковская И.В.

Минск, 2022

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложены алгоритмы диагностики, медицинской профилактики и лечения вирусных осложнений при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей, которые могут быть использованы в комплексе медицинских услуг, направленных на диагностику, медицинскую профилактику и лечение вирусных осложнений у пациентов детского возраста.

Настоящая инструкция предназначена для врачей-трансплантологов, врачей-гематологов, врачей-инфекционистов, врачей лабораторной диагностики, иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам детского возраста, нуждающимся в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в стационарах, и/или амбулаторных условиях, и/или в условиях отделений дневного пребывания.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Заболевания или патологические состояния, развивающиеся при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, вызванные цитомегаловирусом (B25), вирусом Эпштейна-Барр (B27.0), вирусами герпеса человека 6 и 7 типов (B10.01, B10.81, B10.82), полиомавирусами ВКV и JCV (B33.8), вирусом варицелла-зостер (B01, B02), вирусами простого герпеса 1 и 2 типов (B00), аденовирусами (B97.0), респираторно-синцитиальным вирусом (B97.4), парвовирусами (B97.6), коронавирусом SARS-CoV-2 (B34.2), норовирусами (A08.1), вирусами гепатита В и С (B16, B18), вирусом иммунодефицита человека (B24).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

ПЕРЕЧЕНЬ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, РЕАКТИВОВ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ДР.

Изделия медицинской техники:

термоциклер с оптическим модулем для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР);

ПЦР-бокс с УФ-рециркулятором воздуха;

термостат твердотельный;

термостат, регулируемый до $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$;

микроцентрифуга (1000 – 14000 об/мин);

миницентрифуга-вортекс;

центрифуга настольная лабораторная (1000 – 5000 об/мин);

анализатор иммуноферментный или мультискан;

система для автоматической промывки планшетов;

гомогенизатор;

холодильник (от $+2^\circ\text{C}$ до $+8^\circ\text{C}$) с морозильной камерой (от -16°C до -20°C);

дозаторы пипеточные механические переменного объема, комплект (1-10 мкл, 2-20 мкл, 20-200 мкл, 100-1000 мкл).

Изделия медицинского назначения:

пробирки пластиковые стерильные типа «Эппендорф» (1,5 мл);

микропробирки для проведения ПЦР, соответствующие типу используемого термоциклера (0,1 мл, 0,2 мл), стерильные, свободные от нуклеаз;

наконечники полимерные для дозаторов пипеточных с фильтром, стерильные, свободные от нуклеаз;

набор реагентов для выделения РНК/ДНК;

набор реагентов для обратной транскрипции;

наборы реагентов на основе ПЦР с детекцией продуктов реакции в

режиме реального времени для выявления ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирусов простого герпеса I и II типов (ВПГ 1,2), варицелла-зостер вируса (ВЗВ), аденовирусов (АдВ), ВК полиомавируса (ВКV), JC полиомавируса (JCV), вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), вируса герпеса человека 7 типа (ВГЧ-7), парвовируса B19 (ПВ B19), вируса гепатита В (ВГВ);

наборы реагентов на основе ПЦР с детекцией продуктов реакции в режиме реального времени для выявления РНК респираторно-синтициального вируса (РСВ), норовирусов (НоВ), вируса гепатита С (ВГС), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), коронавируса SARS-CoV-2, коронавирусов человека (hCoV), метапневмовируса (hMPV), вирусов гриппа А и В, коронавируса MERS-CoV, вирусов парагриппа (hPIV), риновирусов (hRV), энтеровирусов (ЭВ);

тест-системы для выявления антител класса G методом ИФА к вирусам ЦМВ, ВЭБ, ВПГ-1,2;

реагент для транспортировки и хранения биологического материала.

Реактивы:

вода деионизированная, стерильная, свободная от нуклеаз;

изопропанол;

тризол;

97,4% хлороформ;

3% перекись водорода;

70% этиловый спирт.

Лекарственные средства:

валганцикловир (450 мг), ацикловир (200 мг), ганцикловир (500 мг), цидофовир (375 мг), лефлуномид (20 мг), иммуноглобулин, ритуксимаб (500 мг), рибавирин (200 мг), ремдесивир (100 мг).

1 ТЕХНОЛОГИЯ РЕАЛИЗАЦИИ МЕТОДА

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Данный алгоритм включает 2 этапа:

1.1 Диагностика вирусных инфекций до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Схематично представлена на рисунке 1.

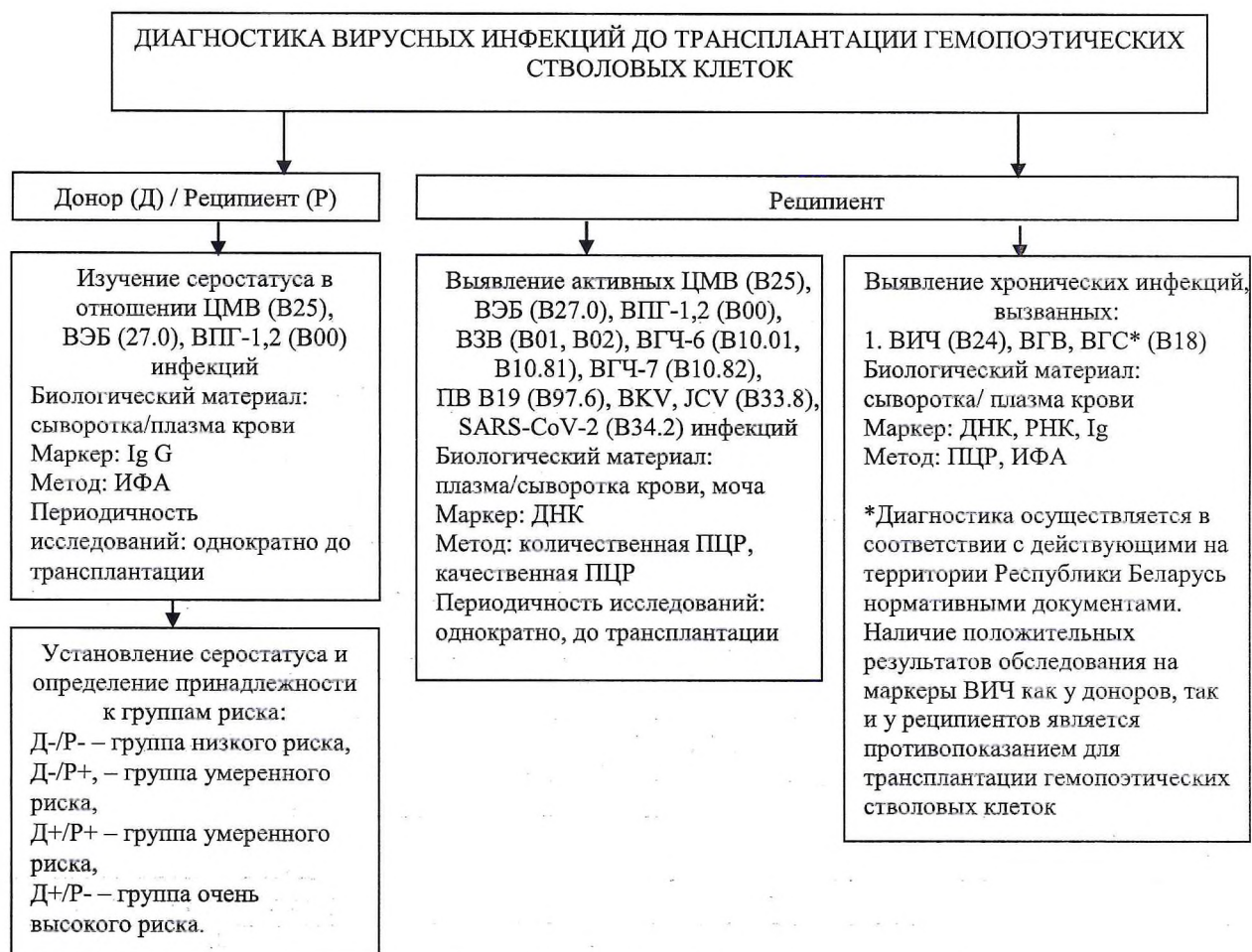


Рисунок 1 – Схема диагностики вирусных инфекций до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

1.2 Диагностика вирусных инфекций после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Схематично представлена на рисунке 2.

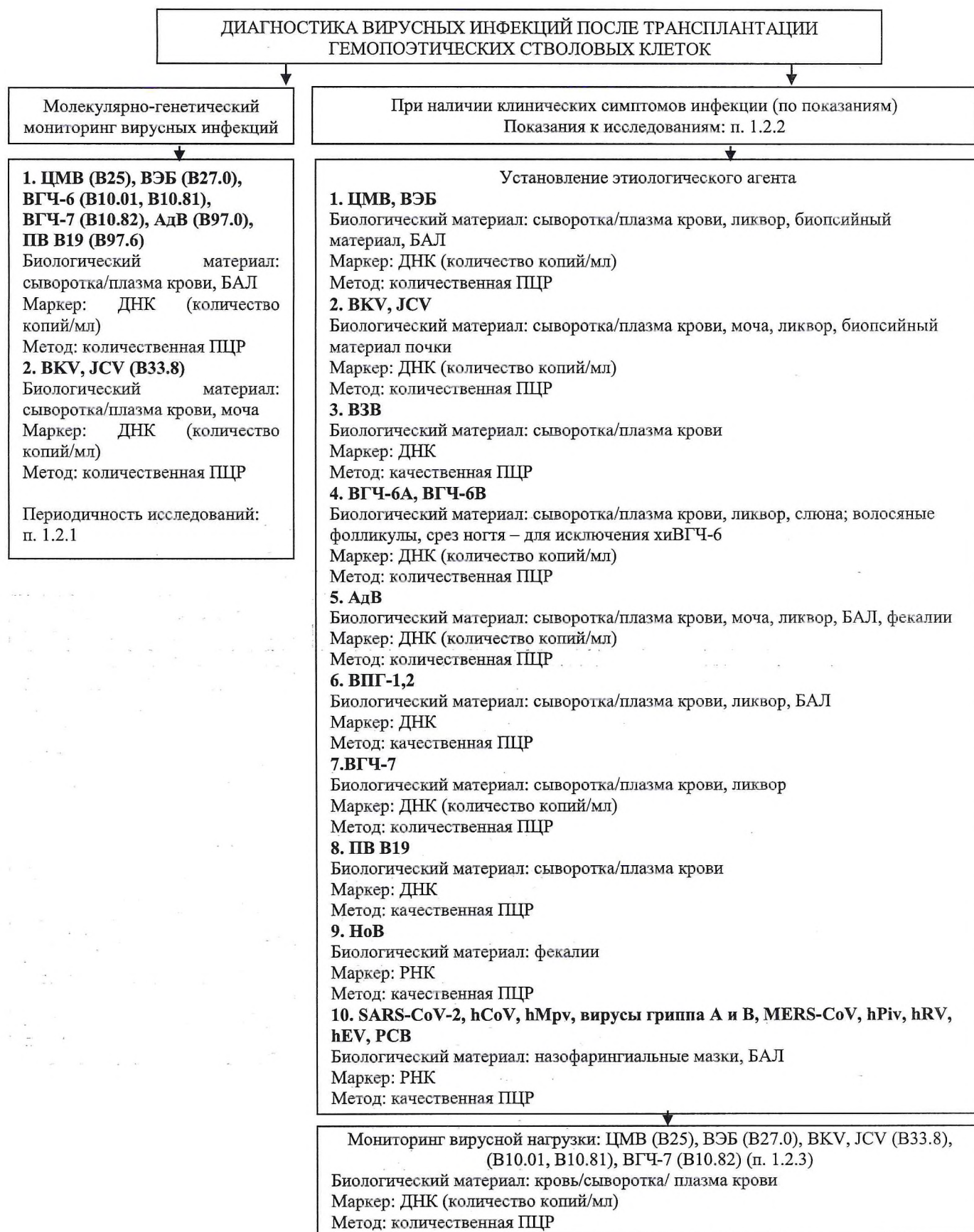


Рисунок 2 – Схема диагностики вирусных инфекций после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

1.2.1 Периодичность исследований при осуществлении молекулярно-генетического мониторинга вирусных инфекций

1) В отношении ЦМВ инфекции исследования осуществляют на фоне первичной медицинской профилактики (п. 2.1.1):

- для реципиентов, относящихся к группе Д-/Р-:

в период +10 – 100 дней – 1 раз в 7 дней, до разрешения иммунодефицитного состояния, в дальнейшем – при наличии клинических симптомов инфекции (по показаниям);

- для реципиентов, относящихся к группе Д-/Р+, Д+/Р+:

в период +10 – 100 дней – 1 раз в 7 дней,

в период +100 – 180 дней – 1 раз в 14 дней,

в период 180 – 365 дней – 1 раз в мес., в дальнейшем – при наличии клинических симптомов инфекции (по показаниям);

- для реципиентов, относящихся к группам Д+/Р-:

в период +10 – 100 дней – 1 раз в 7 дней,

в период >100 дней – 1 раз в 14 дней,

в период +100 – 180 дней – 1 раз в 14 дней, в период >180 дней – 1 раз в мес., в дальнейшем – при наличии клинических симптомов инфекции (по показаниям).

При показателе вирусной нагрузки <500 копий ДНК ЦМВ/мл начинают проведение первичной профилактики (п.2.1.1) и проводят повторную оценку виремии (выявление ДНК вирусов в сыворотке/плазме крови) каждые 7 дней до 2-х последовательных отрицательных результатов. При положительной динамике роста вирусной нагрузки достижение ее пороговых значений ≥ 1000 копий ДНК ЦМВ/мл является показанием для начала вторичной медицинской профилактики (п. 2.1.2), а при наличии клинической картины заболевания – для начала лечения (п. 3.1).

2) В отношении ВЭБ инфекции исследования осуществляют:

- для реципиентов, относящихся к группе Д-/Р-:

в период +10 – 100 дней – 1 раз в 7 дней, до разрешения иммунодефицитного состояния, в дальнейшем – при наличии клинических симптомов инфекции (по показаниям);

- для реципиентов, относящихся к группе Д-/Р+, Д+/Р+:

в период +10 – 100 дней – 1 раз в 7 дней,

в период +100 – 180 дней – 1 раз в 14 дней,

в период 180 – 365 дней – 1 раз в мес., в дальнейшем – при наличии клинических симптомов инфекции (по показаниям);

- для реципиентов, относящихся к группам Д+/Р-:

в период +10 – 100 дней – 1 раз в 7 дней,

в период >100 дней – 1 раз в 14 дней,

в период +100 – 180 дней – 1 раз в 14 дней, в период >180 дней – 1 раз в мес., в дальнейшем – при наличии клинических симптомов инфекции (по показаниям).

При показателе вирусной нагрузки <1000 копий ДНК ВЭБ/мл осуществляют мониторинг виремии с периодичностью 1 раз в 7 дней. При снижении показателей продолжают мониторинг вирусной нагрузки до неопределяемой.

При уровне вирусной нагрузки ≥ 1000 копий ДНК ВЭБ/мл необходима коррекция лечения (п. 3.4).

3) В отношении ВГЧ-6, ВГЧ-7 инфекций исследования осуществляют:

в период +10 – 100 дней – 1 раз в 7 дней,

в период >100 дней – 1 раз в 14 дней,

в дальнейшем – при наличии клинических симптомов инфекции (по показаниям).

При получении положительного результата количественной ПЦР проводят еженедельный мониторинг вирусной нагрузки. Значение вирусной нагрузки >1000 копий ДНК вируса/мл и сохранение ее в течение 2 и более недель является показанием для назначения этиотропного лечения (в отношении ВГЧ-6 – п. 3.5, ВГЧ-7 – п. 3.6).

При определении уровня вирусной нагрузки ВГЧ-6 $>100\,000$ копий/мл, рекомендуется проводить дополнительное исследование волосяных фолликулов/ногтей для выявления хромосомно-интегрированного ВГЧ-6 (хиВГЧ6), так как при данной форме инфекции имеет место длительное сохранение высокой вирусной нагрузки, не требующее специфического лечения.

4) В отношении BKV и JCV инфекций первоначально осуществляют мониторинг вирурии (выявление ДНК вирусов в моче):

в период +10 – 100 дней – 1 раз в 7 дней,

в период >100 дней – 1 раз в 14 дней,

в дальнейшем – при наличии клинических симптомов инфекции (по показаниям).

Получение положительного результата при исследовании мочи является основанием для выявления виремии. При отсутствии виремии продолжают мониторинг вирурии.

В случае подтверждения BKV виремии:

- при показателе вирусной нагрузки <200 копий/мл мониторинг BKV виремии продолжают с периодичностью 1 раз в 2 недели;

- при показателе вирусной нагрузки в пределах $>200 - <10^4$ копий/мл и при появлении признаков геморрагического цистита или повышения уровня креатинина в крови, мочевины продолжают мониторинг BKV виремии с периодичностью 1 раз в 2 недели;

- при показателе вирусной нагрузки $>10^4$ копий/мл в сыворотке крови или $>10^7$ копий/мл в моче указывает на возможность развития ВКВ нефропатии (ВКН). При повторном превышении этих значений и выявлении геморрагического цистита рекомендуется снижение иммуносупрессивной терапии (п. 3.2.1).

В случае подтверждения JCV виремии и наличия у реципиента симптомов неврологического заболевания рекомендуется разработка тактики лечения (п. 3.3).

5) В отношении АдВ инфекции исследования осуществляют:
в период +10 – 100 дней – 1 раз в 14 дней,
в период >100 дней – 1 раз в месяц,
в дальнейшем – при наличии клинических симптомов инфекции (по показаниям).

При получении положительного результата качественной/количественной ПЦР и при наличии соответствующей клинической картины рекомендуется назначение этиотропного лечения (п. 3.9).

1.2.2 Показаниями для диагностики вирусных инфекций у реципиента являются:

- появление симптомов без признаков поражения конкретного внутреннего органа (лихорадка более 38°C более 2 дней, вновь возникшая или нарастающая в динамике слабость, миалгия, артралгия, тошнота, рвота);
- поражение кожи (сыпь (пятнистая, папулезная, везикулярная, буллезная и ее сочетания), изъязвления, язвенно-инфильтративные изменения, мультиформная эритема, экзема, ихтиоз);
- поражение глаз (конъюнктивит, увеит, ретинит, кератит, ретинальный некроз, блефарит, хориоретинит);

- поражение слизистой полости рта (гингивит, стоматит, фарингит, глоссит (в том числе эрозивно-язвенные), везикулярная сыпь, локальная боль, лейкоплакия, налеты, бляшки);
- поражение дыхательных путей (ринорея, эпиглотит, ларингит, трахеит, бронхит, пульмонит, пневмония, бронхиолит);
- поражение желудочно-кишечного тракта (энтерит, колит, эзофагит, гастрит, диарея, боли в животе, желудочно-кишечные кровотечения, изъязвления, язвенно-инфильтрационные изменения, наличие псевдомембран);
- поражение печени (гепатит, в том числе фульминантный, острый холецистит, печеночная недостаточность);
- поражение ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит, асептический менингит, синдром Гийена-Барре, спутанность сознания, головные боли, раздражительность, апатия, забывчивость, амнезия, психотические нарушения, судороги);
- появление очаговых неврологических нарушений (нейропатия, невриты, миелиты, поражение черепно-мозговых нервов, зрительного нерва, Рамсей Ханта синдром, радикуломиелит);
- поражение сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатия, перикардит, миокардит, тромбозы, васкулит);
- поражение мочевыводящей системы (уретрит, цистит, тубуло-интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, необъяснимая гематурия);
- поражений половой системы (вульвовагинит, баланит, баланопостит, везикулярная сыпь, локальная боль, зуд);
- поражение лимфоидных органов (тонзиллит, в том числе эрозивно-язвенный, лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, моноклеоз-подобный синдром, лимфоматоидный гранулематоз, лимфома Беркитта);

- поражение эндокринных желез (тиреоидит);
- нарушение функционирования трансплантата.

Дополнительными показаниями для диагностики ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6, ВКВ, ВГЧ-7, JCV инфекций являются:

- любое усиление интенсивности иммуносупрессии;
- тяжелые сопутствующие заболевания;
- после лечения РТПХ.

1.2.3 Мониторинг вирусной нагрузки (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6, ВКВ, ВГЧ-7, JCV) осуществляют при получении положительного результата количественной ПЦР (п. 1.2.1), по результатам которого разрабатывают соответствующую тактику лечения (пп. 3.1 – 3.6).

1.2.4 При получении положительного результата ПЦР на выявление ДНК/РНК ВПГ 1,2, ВЗВ, АдВ, ПВ В19, SARS-CoV-2, РСВ рекомендуется назначение этиотропного лечения (пп. 3.7 – 3.12).

2 ТЕХНОЛОГИЯ РЕАЛИЗАЦИИ МЕТОДА АЛГОРИТМ МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

2.1 Профилактика ЦМВ инфекции

2.1.1 Первичная медицинская профилактика ЦМВ инфекции

Осуществляется для реципиентов независимо от их серостатуса по ЦМВ (рисунок 3).

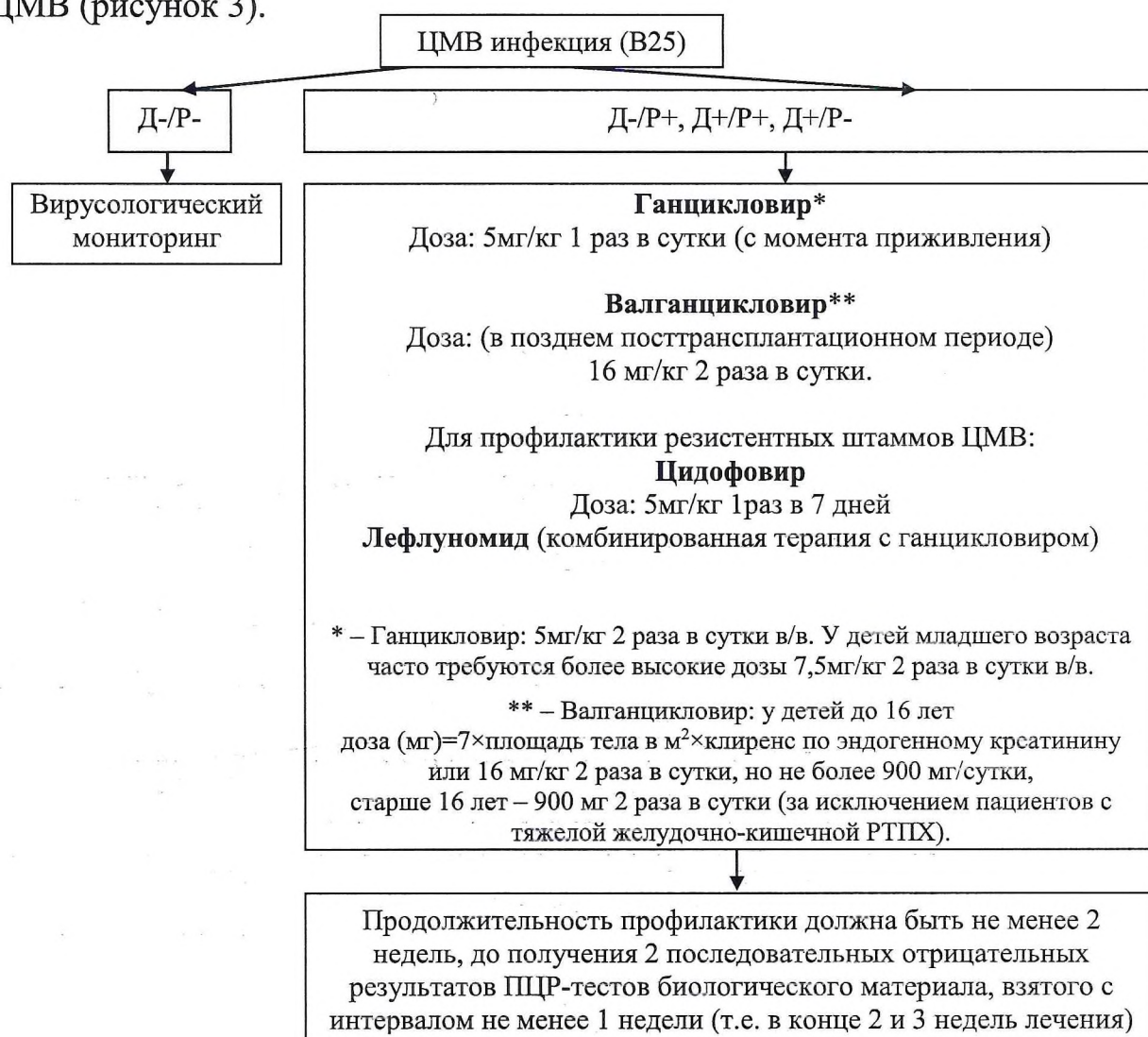


Рисунок 3 – Схема первичной медицинской профилактики ЦМВ инфекции после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей

Дозы препаратов с учетом функции почек пациентов с почечной недостаточностью отражены в таблицах 1 – 4 (п.2.1.3).

2.1.2 Вторичная медицинская профилактика ЦМВ инфекции

Проводится в случаях:

- серопозитивности реципиента;
- миелоаблативного режима кондиционирования;
- ТГСК от неродственных или гаплоидентичных доноров;
- использования периферических клеток в качестве источника ГСК;
- усиления иммуносупрессивной терапии (пульс-терапия метилпреднизолоном, использование антилимфоцитарных моноклональных антител (тимоглобулин и др.);
- использования антилимфоцитарных препаратов;
- регистрации 2-х подряд положительных результатов ПЦР-исследований сыворотки крови и при отсутствии симптомов ЦМВ инфекции;
- наличия тяжелых сопутствующих заболеваний;
- выраженного снижения количества лейкоцитов, тромбоцитов периферической крови.

Продолжительность вторичной медицинской профилактики ЦМВ инфекции – не менее 6 недель. Дозы противовирусных средств (ганцикловир, валганцикловир) рассчитываются согласно п. 2.1.1.

Дозы препаратов с учетом функции почек пациентов с почечной недостаточностью отражены в таблицах 1 – 4 (п.2.1.3).

2.1.3 Дозы препаратов с учетом функции почек пациентов с почечной недостаточностью

Таблица 1 – Профилактические дозы ганцикловира (внутривенно) у пациентов с почечной недостаточностью

СКФ, мл/мин	≥70	50–69	25–49	10–24	Менее 10
Доза ганцикловира	5 мг/кг 1 раз в сутки	2,5 мг/кг 1 раз в сутки	1,25 мг/кг 1 раз в сутки	0,625 мг/кг 1 раз в сутки	0,625 мг/кг 3 раза в неделю

Таблица 2 – Профилактические дозы валганцикловира (внутри) у пациентов с почечной недостаточностью у пациентов старше 16 лет

СКФ, мл/мин	≥70	50–69	25–49	10–24	Менее 10
Доза валганцикловира	900 мг 1 раз в сутки	450 мг 1 раз в сутки	450 мг 1 раз каждые 2 дня	450 мг 2 раза в неделю	К применению у больных на гемодиализе не рекомендуется

Таблица 3 – Коррекция лечебной дозы ганцикловира в зависимости от степени нарушения функции почек

СКФ, мл/мин	Доза
>70	5,0 мг/кг каждые 12 ч
50–69	2,5 мг/кг каждые 12 ч
25–49	2,5 мг/кг в сутки
10–24	1,25 мг/кг в сутки
Менее 10	1,25 мг/кг 3 раза в неделю после гемодиализа

Таблица 4 – Коррекция лечебной дозы валганцикловира в зависимости от степени нарушения функции почек у детей старше 16 лет

СКФ, мл/мин	Доза
>70	900 мг 2 раза в сутки
50–69	450 мг 2 раза в сутки
25–49	450 мг 1 раз в сутки
10–24	450 мг каждые 2 дня

2.2 Профилактика ВЭБ инфекции

Превентивная терапия предполагает мониторинг и уменьшение иммуносупрессии пациенту с ВЭБ-виремией (<1000 копий ДНК ВЭБ/мл) для предотвращения ВЭБ-болезни путем назначения:

- ритуксимаба 375 мг/м² при ВЭБ-виремии с концентрацией ≥1000 копий ДНК ВЭБ/мл без клинических симптомов ВЭБ инфекции;
- ритуксимаба 375 мг/м² один раз в неделю (1–4 дозы) до тех пор, пока не будет получен отрицательный результат ПЦР ДНК ВЭБ в сыворотке крови.

По возможности, ритуксимаб следует сочетать со снижением иммуносупрессии (устойчивое снижение на не менее 20% суточной дозы иммунодепрессантов за исключением терапии низкими дозами кортикостероидов).

Противовирусные препараты не рекомендуются для превентивной терапии.

2.3 Профилактика ВГЧ-6 инфекции

Специфическая профилактика для ВГЧ-6 инфекции не рекомендована. Первичная и вторичная профилактика ЦМВ инфекции (п.2.1.1, п.2.1.2) является также профилактикой для ВГЧ-6 инфекции.

2.4 Специфическая медицинская профилактика ВЗВ и ВГВ инфекций

Осуществляется путем вакцинирования соответствующими вакцинными препаратами до трансплантации ГСК.

3 ТЕХНОЛОГИЯ РЕАЛИЗАЦИИ МЕТОДА АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

3.1 Тактика лечения ЦМВ инфекции

По результатам серологических, молекулярно-генетических исследований и данным клинико-лабораторного обследования реципиентов устанавливается форма/вариант течения ЦМВ инфекции (таблица 5) и группа риска пациента по серостатусу (рисунок 1).

Таблица 5 – Показатели для установления формы/варианта течения ЦМВ инфекции у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток

Форма/вариант течения ЦМВ инфекции	Данные клинико-лабораторного обследования	Показатели серо- и генодиагностики
ЦМВ инфекция (латентная)		Наличие антицитомегаловирусных Ig G в сыворотке/плазме крови
ЦМВ инфекция (активная)		Наличие ДНК ЦМВ с вирусной нагрузкой >1000 копий/мл в сыворотке/плазме крови Наличие pp65 антигена в лейкоцитах периферической крови
ЦМВ синдром	Температура тела >38°С – 2 и более дней и/или недомогание (артралгия, миалгия) и/или ≥ 5% атипичных лимфоцитов и/или тромбоцитопения и/или повышение в ≥2 раза трансаминаз	Наличие ДНК ЦМВ с вирусной нагрузкой >1000 копий/мл в сыворотке/плазме крови
ЦМВ болезнь (В 25)		
Пневмония (МКБ10 - B25.0+ Цитомегаловирусный пневмонит (J7.1*))	Симптомы поражения легких без других видимых причин	Наличие ДНК ЦМВ с вирусной нагрузкой >1000 копий/мл в сыворотке/плазме крови или в промывных водах бронхов. Выявление ДНК ЦМВ в биоптате ткани легкого
Желудочно-кишечные заболевания (МКБ10 - B25.8 Другие цитомегаловирусные болезни)	Гастроинтестинальная симптоматика Макроскопические изменения слизистых (по данным фиброгастродуоденоскопии)	Наличие ДНК ЦМВ с вирусной нагрузкой >1000 копий/мл в сыворотке/плазме крови Выявление ДНК ЦМВ в биоптате ткани ЖКТ

Гепатит (МКБ10 - B25.1+ Цитомегаловирусный гепатит (K77.0*))	Повышение билирубина и/или трансаминаз без других видимых причин	Наличие ДНК ЦМВ с вирусной нагрузкой >1000 копий/мл в сыворотке/плазме крови. Выявление ДНК ЦМВ в биоптате печени
Поражение ЦНС (МКБ10 - B25.8 Другие цитомегаловирусные болезни)	Симптомы поражения ЦНС без других видимых причин	Наличие ДНК ЦМВ с вирусной нагрузкой >1000 копий/мл в сыворотке/плазме крови или в ликворе. Выявление ДНК ЦМВ в биопсии тканей ЦНС
Ретинит (МКБ10 - B25.8 Другие цитомегаловирусные болезни)	Проявления ЦМВ-ретинита	-
Другие (нефрит, цистит, миокардит, панкреатит и др.) - (МКБ10 - B25.8 Другие цитомегаловирусные болезни)	Дисфункция органа без других видимых причин	Наличие ДНК ЦМВ с вирусной нагрузкой >1000 копий/мл в сыворотке/плазме крови. Выявление ДНК ЦМВ в биопсии

После установления формы/варианта течения и группы риска развития ЦМВ инфекции определяется тактика и схема ее лечения (рисунок 4).

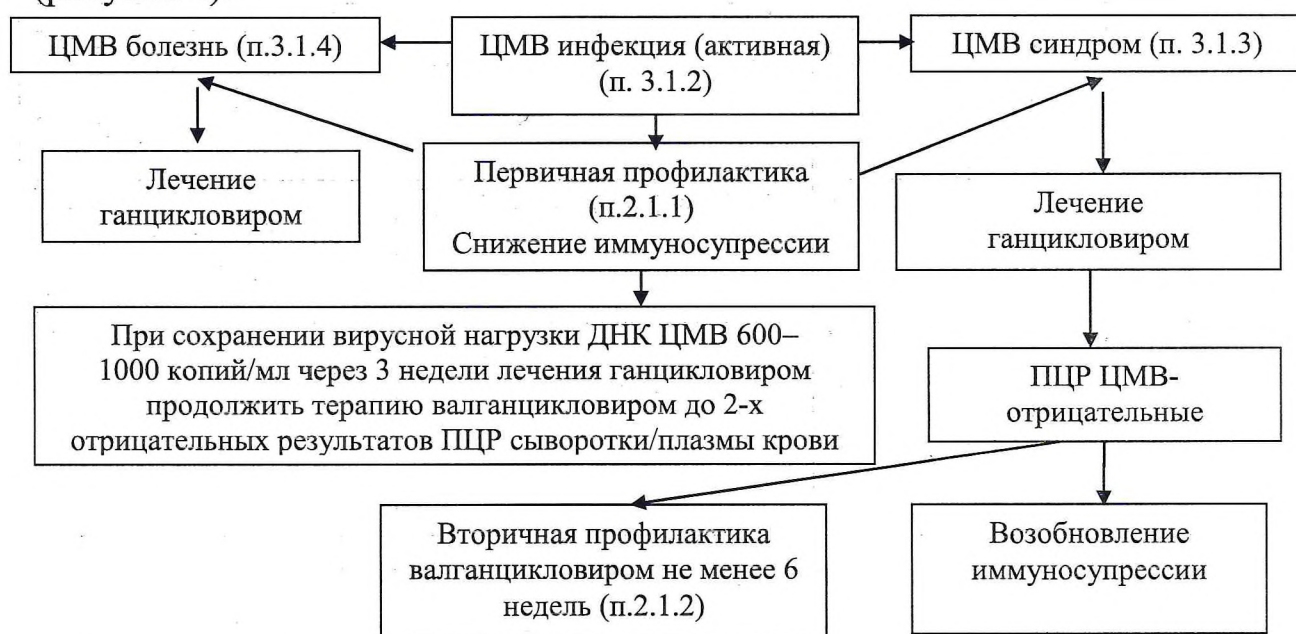


Рисунок 4 – Схема лечения осложнений, вызванных ЦМВ инфекцией у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
3.1.1 ЦМВ инфекция в латентной форме не требует лечения.

3.1.2 Лечение активной ЦМВ инфекции:

- ганцикловир по 5 мг/кг 2 раза в день внутривенно до получения отрицательного результата количественной ПЦР

(<1000 копий ДНК ЦМВ/мл сыворотки/плазмы крови) не менее 21 дня с последующим переходом на валганцикловир при необходимости;

- затем ганцикловир по 5 мг/кг 1 раз в день внутривенно до получения 2-х отрицательных результатов количественной ПЦР, доза ганцикловира снижается при СКФ <70 мл/мин/1,73м² (таблица 1, 3).

Лечение осуществляется на фоне еженедельного количественного ПЦР контроля концентрации ДНК ЦМВ в сыворотке/плазме крови.

Может потребоваться снижение дозы иммуносупрессивных препаратов, например, на 50% ММФ.

Для реципиентов, относящихся к группам низкого и умеренного риска развития ЦМВ инфекции (Д-/Р- и Д-/Р+, Д+/Р+), рекомендуется:

- уменьшение дозы антиметаболитов мофетила микофенолата (ММФ) на 50% или его отмена;

- количественный ПЦР контроль ЦМВ нагрузки в плазме/сыворотке крови через 1 неделю;

- если виремия сохраняется, то назначается антивирусная терапия (предпочтительнее валганцикловир перорально, если невозможно или есть противопоказания, то ганцикловир внутривенно, п.2.1.1).

Для реципиентов, относящихся к группе очень высокого риска развития ЦМВ инфекции (Д+/Р-), рекомендуется:

- уменьшение дозы антиметаболитов (ММФ) на 50% или его отмена и назначение антивирусной терапии (предпочтительнее ганцикловир внутривенно с последующим переходом на валганцикловир при необходимости).

3.1.3 Лечение ЦМВ синдрома рекомендуется осуществлять по следующей схеме:

- ганцикловир по 5 мг/кг 2 раза в день внутривенно до получения отрицательного результата количественной ПЦР (<1000 копий ДНК ЦМВ/мл плазмы) 21 день;

- затем ганцикловир по 5 мг/кг 1 раз в день внутривенно до получения 2-х отрицательных результатов количественной ПЦР, доза ганцикловира снижается при СКФ <70 мл/мин/1,73м² (таблица 1, 3).

Лечение осуществляется на фоне еженедельного количественного ПЦР контроля концентрации ДНК ЦМВ в сыворотке/плазме крови.

Может потребоваться снижение дозы иммуносупрессивных препаратов, например, на 50% ММФ.

В зависимости от объема иммуносупрессивной терапии может потребоваться также вторичная профилактика валганцикловиром в течение не менее 6 недель (п.2.1.2).

3.1.4 Лечение ЦМВ болезни

В случае развития ЦМВ болезни лечение должно быть начато незамедлительно согласно следующей схеме:

- ганцикловир по 5 мг/кг 2 раза в день внутривенно до исчезновения клинических проявлений и получения 2-х отрицательных результатов количественной ПЦР, длительность терапии – не менее 3-х недель, доза ганцикловира снижается при СКФ <70 мл/мин/1,73м² (таблица 1, 3);

- затем валганцикловир, у детей до 16 лет доза (мг) = 7×площадь тела в м²×клиренс по эндогенному креатинину или 16 мг/кг×2р/сут, но не более 900мг/сут, старше 16 лет 900мг×2р/сут. (за исключением пациентов с тяжелой желудочно-кишечной РТПХ) – 21 день;

- в случае ЦМВ пневмонии и/или ЦМВ энтероколита – введение анти-ЦМВ человеческого иммуноглобулина в дозе 100 мг/кг №5;

- снижение дозы иммуносупрессивных препаратов: ММФ на 50% или временная отмена.

При развитии второго эпизода активации ЦМВ можно лечить тем же препаратом. При снижении концентрации ДНК ЦМВ в сыворотке/плазме крови через 14 дней в ≥ 2 раза – продолжить лечение ганцикловиром, в ином случае – замена препарата (цидофовир) или добавление лефлуномида.

Лечение осуществляется на фоне еженедельного количественного ПЦР контроля концентрации ДНК ЦМВ в сыворотке/плазме крови.

В зависимости от объема иммуносупрессивной терапии может потребоваться вторичная профилактика валганцикловиром в течение 1-3 месяцев (п.2.1.2).

3.1.5 Лечение ганцикловиррезистентной ЦМВ болезни

Если ЦМВ нагрузка в сыворотке/плазме крови не снижается в ≥ 2 раза в течение 14 дней лечения ганцикловиром, то необходимо провести генотипирование возбудителя для установления его резистентности к лекарственному средству (выявление UL97 и UL54 мутаций).

Цидофовир может рассматриваться как препарат второго ряда или превентивная терапия третьей линии (5 мг / кг в/в 1 раз в неделю).

Требуется тщательный контроль функции почек.

После консультации с инфекционистом возможно назначение фоскарнета* с учетом его нефротоксичности и/или лефлуномида у детей *out label (применяется в ревматологии)* (комбинированная терапия с ганцикловиром, при резистентных формах ЦМВ по решению республиканского консилиума) (*– не зарегистрированы в Республике Беларусь по данным на 2021 год).

Добавление внутривенного иммуноглобулина к терапии второй или третьей линии не рекомендуется.

На фоне применения противовирусных средств и снижения доз иммуносупрессии осуществляют еженедельный мониторинг ЦМВ нагрузки в сыворотке/плазме крови. Два последовательных отрицательных результата ПЦР (с интервалом в 1 неделю) свидетельствуют об элиминации вируса из организма.

3.2 Тактика лечения ВКВ инфекции

Схема лечения ВКВ инфекции представлена на рисунке 5.

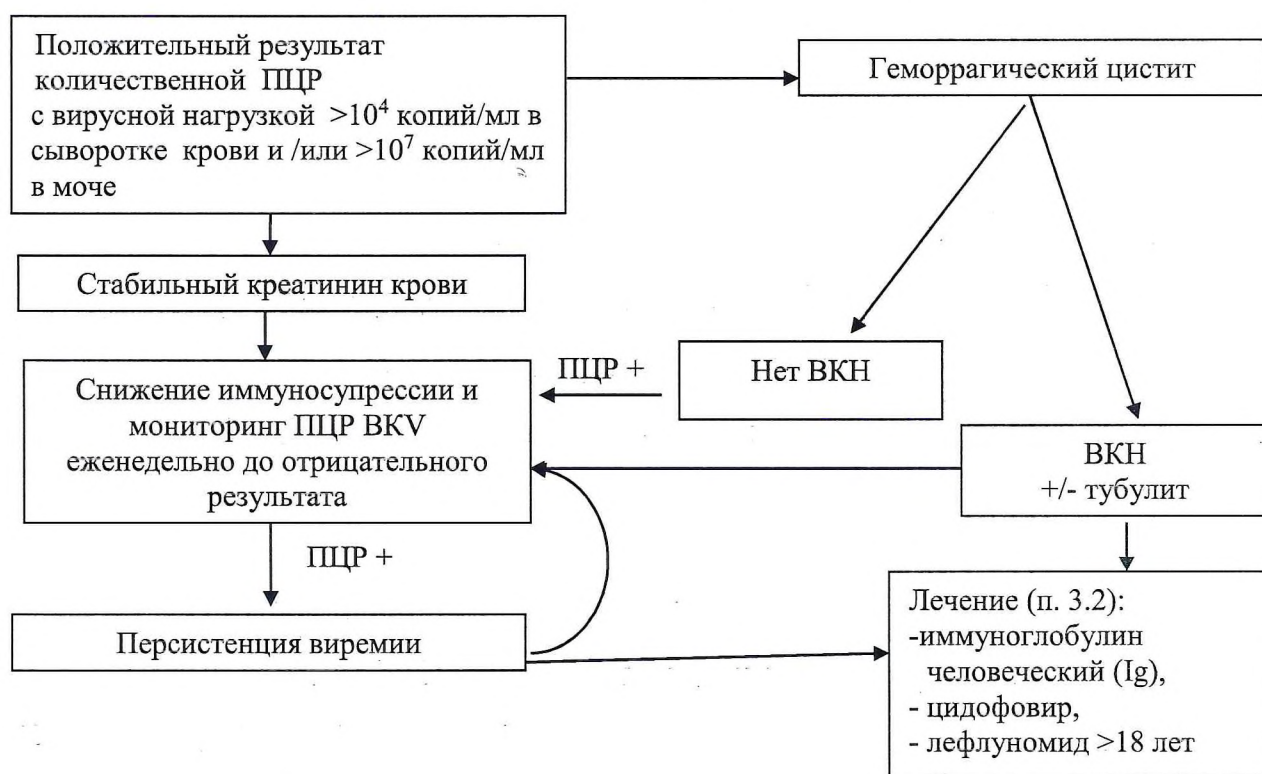


Рисунок 5 – Схема лечения осложнений, вызванных ВКВ инфекцией у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

В случае если:

- выявлены признаки геморрагического цистита и ВКН, то лечение включает снижение иммуносупрессии, внутривенное использование человеческого иммуноглобулина или назначение противовирусной терапии (рисунок 5, пп. 3.2.1, 3.2.2);

- определяется только ВКН, то лечение включает снижение иммуносупрессии и назначение соответствующих противовирусных средств (рисунок 5, пп. 3.2.1, 3.2.2);

- не найдено морфологических признаков ВКН, то необходимо снижение иммуносупрессивной терапии и ПЦР мониторинг ВКВ каждые 2 недели до получения отрицательного результата (рисунок 5, п. 3.2.1).

3.2.1 Снижение иммуносупрессии

У детей, находящихся на 3-х компонентной поддерживающей иммуносупрессивной терапии, включающей ингибиторы кальциневрина (такролимус или циклоспорин А), антиметаболиты (ММФ или азатиоприн) и глюкокортикостероиды (преднизолон или метилпреднизолон), в первую очередь отменяются антиметаболиты и уменьшается доза ингибиторов кальциневрина.

Альтернативный подход заключается в уменьшении дозы ММФ на 50%, а если в течение 3 месяцев сохраняется или нарастает ВКВ нагрузка, то на 50% снижается и доза ингибитора кальциневрина (целевой уровень в крови такролимуса 3-5 пг/мл, циклоспорина А – 60-100 пг/мл). Если и при этом цель не достигнута, то ММФ отменяется полностью, а ребенок остается на небольшой дозе такролимуса и преднизолона.

Возможны другие подходы к снижению иммуносупрессивной нагрузки:

- переход с такролимуса на низкие дозы циклоспорина А, что приводит не только к снижению эффекта ингибитора кальциневрина, но и снижению концентрации ММФ;

- замена ингибитора кальциневрина на сиролимус (с или без отмены антиметаболита), что позволяет избежать развития отдаленных нефротоксических эффектов;

- снижение дозы ингибиторов кальциневрина, что может спровоцировать появление или развитие РТПХ.

3.2.2 Лечение с использованием противовирусных средств рекомендуется осуществлять по следующей схеме:

- инфузии Ig (содержит антитела как к ВКВ, так и JCV) каждые три-четыре недели, начальные дозы составляют от 0,4 до 0,6 г/кг (общая полученная доза колеблется от 0,5 до 2,0 г/кг в зависимости от прогресса ВКН, наличия гипогаммаглобулинемии, уровня донор-специфических анти-HLA антител).

Лефлуномид может назначаться пациентам ≥ 18 лет при ВКН с отменой ММФ, снижением такролимуса до целевых значений в крови 4-6 пг/мл, на фоне преднизолона 5-10 мг/сут (целевые уровни в крови 50-100 мкг/мл).

Цидофовир может быть использован в лечении ВКН только в случаях отсутствия эффекта от выше представленных схем лечения.

3.3 Тактика лечения JCV инфекции

Используют коррекцию иммуносупрессивной терапии (п. 3.2.1).

3.4 Тактика лечения ВЭБ инфекции

Назначают ритуксимаб 375 мг/м², 1 раз в неделю до получения отрицательного результата ПЦР сыворотки крови, количество доз: 1–4 (возможно больше), зависит от виремии и иммунологического статуса пациента.

При возможности – сокращение иммуносупрессивной терапии в сочетании с ритуксимабом (устойчивое снижение на не менее 20% суточной дозы иммунодепрессантов, за исключением терапии низкими дозами кортикостероидов).

В случае вероятного и доказанного ЛПС терапия должна быть начата немедленно.

Поскольку ритуксимаб увеличивает риск развития тяжелых цитопений, инфекционных осложнений, использование его в качестве превентивной терапии должно быть ограничено только группой пациентов с очень высоким риском развития ВЭБ-ЛПС.

Ответ на терапию ритуксимабом определяется по снижению концентрации ДНК ВЭБ в сыворотке крови не менее чем на 1 lg после первого введения.

Благоприятные прогностические факторы, влияющие на исход терапии ритуксимабом:

- младший возраст,
- гематологические заболевания как показание к ТГСК,
- отсутствие РТПХ,
- редукция иммуносупрессивной терапии.

3.5 Тактика лечения ВГЧ-6 инфекции

В случае развития ВГЧ-6 инфекции (ВГЧ-6 энцефалит, геморрагический цистит, экзантема, гепатит, кардит) лечение должно быть начато незамедлительно согласно следующей схеме:

- ганцикловир по 5 мг/кг 2 раза в день внутривенно до исчезновения клинических проявлений и получения 1 отрицательного результата количественной ПЦР, длительность терапии – не менее 2-х недель, доза ганцикловира снижается при СКФ <70 мл/мин/1,73м² (таблица1, 3);

- или валганцикловир, у детей до 16 лет доза (мг) = 7×площадь тела в м²×клиренс по эндогенному креатинину или 16 мг/кг×2р/сут, но не более 900мг/сут, старше 16 лет 900мг×2р/сут. (за исключением пациентов с тяжелой желудочно-кишечной РТПХ) – 21день;

- в случае ВГЧ-6 энцефалита – ганцикловир по 5 мг/кг 2 раза в день внутривенно до исчезновения клинических проявлений и ДНК вируса из ликвора + 2 недели, далее возможно продолжение лечения валганцикловиром (у детей до 16 лет доза (мг) = 7×площадь тела в м²×клиренс по эндогенному креатинину или 16 мг/кг×2р/сут, но не более 900мг/сут, старше 16 лет 900мг×2р/сут. (за исключением пациентов с тяжелой желудочно-кишечной РТПХ);

- снижение дозы иммуносупрессивных препаратов: ММФ на 50% или временная отмена.

Лекарственной резистентности ВГЧ-6 к ганцикловиру не отмечалось.

Лечение осуществляется на фоне еженедельного количественного ПЦР контроля концентрации ДНК ВГЧ-6 в сыворотке/плазме крови.

3.6 Тактика лечения ВГЧ-7 инфекции

В случае развития ВГЧ-7 инфекции (ВГЧ-7 энцефалит, неврит, полинейрит) лечение включает в себя коррекцию иммуносупрессии, возможно введение внутривенного иммуноглобулина (курсовая доза 2 г/кг за 2 введения).

3.7 Тактика лечения ВПГ-1,2 инфекции

В случае развития ВПГ-1,2 инфекции (ВПГ-1,2 энцефалит, экзантема) лечение должно быть начато незамедлительно согласно следующей схеме:

- в случае развития энцефалита – ацикловир внутривенно 10 – 15 мг/кг каждые 8 часов в виде медленной инфузии в течение 10 – 14 дней до получения 2-х последовательных отрицательных результатов ПЦР ликвора, взятых с интервалом в 3 дня;
- в случае развития экзантемы – ацикловир внутривенно 10 – 15 мг/кг каждые 8 часов в виде медленной инфузии в течение не менее 10 дней до получения отрицательного результата ПЦР сыворотки крови.

3.8 Тактика лечения ВЗВ инфекции

В случае развития ВЗВ инфекции назначают ацикловир внутривенно 10 – 15 мг/кг каждые 8 часов в виде медленной инфузии в течение 7-10-14 дней и временное снижение объёмов иммуносупрессии до получения отрицательного результата ПЦР сыворотки крови.

3.9 Тактика лечения АдВ инфекции

Назначают цидофовир внутривенно 5 мг/кг 1 раз в неделю или 1 – 1,5 мг/кг 3 раза в неделю.

3.10 Тактика лечения ПВ В19 инфекции

В случае развития ПВ В19 инфекции (выраженная цитопения, кардит)

рекомендуют применение внутривенного иммуноглобулина (общая полученная доза 1 – 2 г/кг за 2 – 3 введения), инфузии которого проводят 2 – 3 раза в неделю.

3.11 Тактика лечения COVID-19, вызванной SARS-CoV-2

В случае развития COVID-19 назначают ремдесивир у детей согласно приказу (*Приказ Министерства Здравоохранения Республики Беларусь № 715 от 18.06.21 «Рекомендации (временные) об особенностях оказания медицинской помощи пациентам в возрасте до 18 лет с инфекцией COVID-19»*). Ремдесивир дозируется в зависимости от веса следующим образом: вес >3,5 и <40 кг: внутривенная (в/в) нагрузочная доза 5 мг/кг в 1-й день, затем 2,5 мг/кг в/в каждые 24 часа в течение 5-10 дней (5 дней для пациентов с быстрым клиническим ответом); вес >40 кг: нагрузочная доза в/в 200 мг в 1-й день, затем 100 мг в/в каждые 24 часа в течение 5-10 дней (5 дней для пациентов с быстрым клиническим ответом). Отмечены нежелательные реакции ремдесивира, включающие тошноту, рвоту и повышение уровня трансамина. В случае тяжелого течения – плазма, обогащенная IgG к SARS-CoV-2; снижение объёмов иммуносупрессии при наличии возможности).

3.12 Тактика лечения РСВ инфекции

В случае развития РСВ инфекции рекомендовано назначение рибавирина (противопоказан для детей младше 18 лет).

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Наличие аллергии.

5 ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ДЕТЕКЦИЯ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ВИРУСОВ

Получение образцов биологического материала (кровь, моча, слюна, назофарингеальные мазки, ликвор, биопсийный материал, фекалии, БАЛ,

волосяные фолликулы, срезы ногтей) и их предварительную обработку проводят рутинными методами.

Хранение биологического материала осуществляют при температуре 2 – 8°C в течение 1 суток, при температуре минус 20°C – длительно. Допускается только одноразовое замораживание-оттаивание материала.

Транспортирование биологических образцов осуществляют в термоконтейнерах с охлаждающими элементами в течение 1 суток.

Детекцию серологических маркеров вирусов осуществляют методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем согласно инструкциям по применению, генетических маркеров – методом ПЦР с использованием коммерческих наборов реагентов с детекцией продуктов реакции в режиме реального времени согласно инструкции по применению.

6 ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОШИБОК И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Возможные проблемы при постановке ИФА и ПЦР изложены в инструкциях по применению соответствующих тест-систем и наборов реагентов и устраняются рутинными мерами.