

## Успешное применение гидроксиметилхиноксалиндиоксида в комплексной противомикробной терапии у пациентов с фульминантными инфекционными осложнениями в индуцированной аплазии кроветворения, вызванными грамотрицательными возбудителями

А.В. Мезенцева<sup>1</sup>, Л.В. Ольхова<sup>1</sup>, Е.Б. Мачнева<sup>1</sup>, В.В. Константинова<sup>1</sup>, А.Е. Буря<sup>1</sup>, Ю.А. Николаева<sup>1</sup>,  
О.А. Филина<sup>1</sup>, Б.Б. Пурбуева<sup>1</sup>, О.С. Финк<sup>1</sup>, М.М. Антошин<sup>1</sup>, Т.З. Алиев<sup>2</sup>, А.В. Мартыненко<sup>1</sup>,  
Е.А. Пристанкова<sup>1</sup>, Н.В. Сидорова<sup>2</sup>, К.И. Киргизов<sup>2</sup>, Е.В. Скоробогатова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

**Контактные данные:** Анастасия Владимировна Мезенцева [mezentseva\\_a\\_v@mail.ru](mailto:mezentseva_a_v@mail.ru)

**Актуальность.** Инфекционно-септические осложнения, вызванные полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, являются одной из актуальных проблем при лечении пациентов после курсов полихимиотерапии (ПХТ) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в связи с высокими риском фульминантного течения на фоне аплазии кроветворения и летальностью. Одной из стратегий противомикробного лечения стало системное использование 0,5 % раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксида (диоксидина) в комплексной антибактериальной терапии пациентов с тяжелыми инфекционно-септическими осложнениями. Препарат обладает бактерицидным типом действия, широким спектром антибактериальной активности. Опыт, накопленный во взрослой клинической практике, продемонстрировал эффективность диоксидина в терапии наиболее тяжелых форм аэробной и анаэробной инфекций, строгое соблюдение дозового режима и техники инъекционного введения позволило избежать возникновения побочных реакций. Данные о внутривенном применении диоксидина у детей в научной литературе представлены ограниченным числом сообщений.

**Цель исследования** — продемонстрировать эффективность системного применения гидроксиметилхиноксалиндиоксида (0,5 % раствор диоксидина) у детей с прогрессирующими на фоне аплазии кроветворения инфекционными осложнениями, вызванными полирезистентными возбудителями — *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование были включены 16 пациентов с верифицированной грамотрицательной инфекцией, которым был назначен 0,5 % раствор гидроксиметилхиноксалиндиоксида в составе комбинированной противомикробной терапии. Медиана возраста пациентов составила 5 лет (6 месяцев — 16 лет), из них: мальчиков — 11 (69 %), девочек — 5 (31 %). У всех детей, включенных в исследование, отмечалось развитие инфекционно-септических осложнений на фоне аплазии кроветворения, индуцированной ПХТ, назначенной в соответствии с протоколами терапии основного заболевания: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность ( $n = 2$ ), идиопатическая апластическая анемия ( $n = 3$ ), солидная опухоль ( $n = 2$ ), острый миелобластный лейкоз ( $n = 7$ ), острый лимфобластный лейкоз ( $n = 2$ ). Одним из основных критериев включения в исследование было наличие по меньшей мере одного очага с верифицированной грамотрицательной инфекцией (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*): бактериемия ( $n = 11$ ), поражение слизистой оболочки полости рта ( $n = 6$ ), язвенно-некротические изменения промежности ( $n = 4$ ), энтероколит ( $n = 6$ ), инфекционно-септические отсевы в мышцах и подкожно-жировой клетчатке ( $n = 6$ ), плевропневмония ( $n = 4$ ), абсцессы и воспалительные инфильтраты в печени, селезенке, поджелудочной железе, почках, лимфатических узлах ( $n = 1$ ), инфекция мягких тканей в области вентрикулоперитонеального шунта с распространением в ликворное пространство и воспалительными изменениями мозговых оболочек ( $n = 1$ ).

Всем пациентам 0,5 % раствор диоксидина назначался инъекционно по витальным показаниям в связи с лабораторно подтвержденной резистентностью возбудителей или клинической прогрессией инфекционного процесса на фоне комбинированной антибактериальной терапии.

**Обсуждение.** У всех 16 пациентов отмечено полное купирование фульминантно развивающихся инфекционно-септических процессов, обусловленных полирезистентными микроорганизмами на фоне терапии гидроксиметилхиноксалиндиоксидом. Эрадикация возбудителя по данным микробиологического исследования подтверждена практически у всех наблюдаемых больных, эффективность данного препарата сохранилась на протяжении всего периода лечения, развития резистентности микроорганизмов не отмечалось. Строгое соблюдение режима дозирования и правил инфузионного введения гидроксиметилхиноксалиндиоксида позволило достичь у всех детей полного разрешения инфекционного процесса при отсутствии побочных реакций.

**Заключение.** На основании представленного опыта у иммунокомпрометированных пациентов детского возраста 0,5% раствор диоксидина можно рассматривать как необходимый препарат резерва для лечения наиболее тяжелых форм инфекций различной локализации, вызванных полирезистентными штаммами грамотрицательных микроорганизмов.

**Ключевые слова:** сепсис, гидроксиметилхиноксалиндиоксид (диоксидин), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, дети

**Для цитирования:** Мезенцева А.В., Ольхова Л.В., Мачнева Е.Б., Константинова В.В., Буря А.Е., Николаева Ю.А., Филина О.А., Пурбуева Б.Б., Финк О.С., Антошин М.М., Алиев Т.З., Мартыненко А.В., Пристанкова Е.А., Сидорова Н.В., Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В. Успешное применение гидроксиметилхиноксалиндиоксида в комплексной противомикробной терапии у пациентов с фульминантными инфекционными осложнениями в индуцированной аплазии кроветворения, вызванными грамотрицательными возбудителями. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(1):23–34.

## Successful use of hydroxymethylquinoxaline dioxide in complex antimicrobial therapy in patients with fulminant infectious complications in induced hematopoiesis aplasia by gram-negative agents

A.V. Mezentseva<sup>1</sup>, L.V. Olkhova<sup>1</sup>, E.B. Machneva<sup>1</sup>, V.V. Konstantinova<sup>1</sup>, A.E. Burya<sup>1</sup>, Yu.A. Nikolaeva<sup>1</sup>, O.A. Filina<sup>1</sup>, B.B. Purbueva<sup>1</sup>, O.S. Fink<sup>1</sup>, M.M. Antoshin<sup>1</sup>, T.Z. Aliev<sup>2</sup>, A.V. Martynenkova<sup>1</sup>, E.A. Pristanskova<sup>1</sup>, N.V. Sidorova<sup>2</sup>, K.I. Kirgizov<sup>2</sup>, E.V. Skorobogatova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Pros., Moscow, 117997, Russia; <sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

**Relevance.** Infectious septic complications caused by polyresistant gram-negative micro-organisms are a pressing issue in the treatment of patients after polychemotherapy (PCT) and hematopoietic stem cell transplantation at the high risk of the fulminant current and high lethality against the background of hematopoiesis aplasia. One of the therapeutic strategies of antimicrobial treatment is the systematic use of 0.5 % hydroxymethylquinoxaline dioxide (dioxidine) solution in the complex antibacterial therapy of patients with severe infectious-septic complications. The preparation has a bactericidal type of action, a wide spectrum of antibacterial activity. Experience in adult clinical practice has demonstrated the effectiveness of dioxidine in the treatment of the most severe forms of aerobic and anaerobic infection. Strict dose enforcement and injection technique to avoid the appearance of side effects. Data on the intravenous use of dioxin in children are presented in a limited number of scientific literature.

**The aim of the study** was to demonstrate the efficacy of systemic use of hydroxymethylquinoxaline dioxide (0.5 % dioxidine solution) in children with infectious complications progressing against the background of aplasia of hematopoiesis caused by multidrug-resistant pathogens *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

**Materials and methods.** 16 patients with a verified gram-negative infection were prescribed 0.5 % hydroxymethylquinoxaline dioxide solution as part of a combination antimicrobial therapy were included in the retrospective study. The median age of patients was 5 years (6 months – 16 years), 11 (69 %) were boys and 5 (31 %) girls.

All children included in the study has infectious-septic complications at the PCT-induced hematopoietic aplasia, obtained according to the protocols of the main disease: severe combined immune deficiency (n = 2), idiopathic aplastic anaemia (n = 3), solid tumor (n = 2), acute myeloblastic leukemia (n = 7), acute lymphoblastic leukemia (n = 2). The main criterion for adding to the study was the existence at the least one site with a verified gram-negative infection (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*): bacteremia (n = 11), oral mucosa (n = 6), ulcerative necrotic damage of perineum (n = 6), enterocolite (n = 6), infection-septic compartments in the subcutaneous fat (n = 4), pleuropneumonia (n = 4), abscesses and inflammatory infiltration of the liver, spleen, pancreas, kidneys, lymph nodes (n = 1), infection of soft tissues in the area of the ventricular bypass with inflammatory changes of the brain membranes (n = 1).

All patients received 0.5 % of the solution of dioxin by injection according of vital importance, as they had pathogens with confirmed laboratory resistance or clinical progression of the infectious process against the background of combined antibacterial therapy.

**Discussion.** There is a complete control of fulminant developing infectious-septic processes caused by polyresistant micro-organisms against the background of hydroxymethylquinoxaline dioxide therapy in all 16 patients. The eradication of the pathogen, according to the microbiological study, has been confirmed in almost all observed patients, the efficacy of the drug has been preserved throughout the period of treatment, and the resistance of micro-organisms has not been observed. Strict adherence to the dosing and infusion technique of hydroxymethylquinoxaline dioxide has helped to achieve the full resolution of the infection process in all children without side-effects.

**Conclusion.** On the basis of the experience presented, in immunocompetent patients of young age, 0.5 % dioxidine solution can be used as a necessary reserve preparation for the treatment of the most severe forms of infections of different localization, caused by polyresistant strains of gram-negative micro-organisms.

**Key words:** sepsis, hydroxymethylquinoxaline dioxide (dioxidine), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, children

**For citation:** Mezentseva A.V., Olkhova L.V., Machneva E.B., Konstantinova V.V., Burya A.E., Nikolaeva Yu.A., Filina O.A., Purbueva B.B., Fink O.S., Antoshin M.M., Aliev T.Z., Martynenkova A.V., Pristanskova E.A., Sidorova N.V., Kirgizov K.I., Skorobogatova E.V. Successful use of hydroxymethylquinoxaline dioxide in complex antimicrobial therapy in patients with fulminant infectious complications in induced hematopoiesis aplasia by gram-negative agents. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(1):23–34.

### Информация об авторах

А.В. Мезенцева: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mezentseva\_a\_v@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3211-6158>

Л.В. Ольхова: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: rytkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>  
В.В. Константинова: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: veronika\_md@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2652-8642>  
А.Е. Буря: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4170-7152>  
Ю.А. Николаева: врач-трансфузиолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bmt@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7034-1730>  
О.А. Филина: к.м.н., врач-трансфузиолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: fatkina.olga2012@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2136-3287>  
Б.Б. Пурбуева: к.м.н., врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bazarma@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3698-4462>  
О.С. Финк: врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: fink.olesia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1336-9379>  
М.М. Антошин: врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: 9151201171@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6129-2647>  
Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>  
А.В. Мартыненко: биолог лаборатории клинической бактериологии Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: aliyamartyn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9047-6595>  
Е.А. Пристанкова: заведующая отделением гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: eprist82@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4569-657X>  
Н.В. Сидорова: заведующая отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valerevna25@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3797-5808>  
К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>  
Е.В. Скоробогатова: д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

#### Information about the authors

A.V. Mezentseva: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: mezentseva\_a\_v@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3211-6158>  
L.V. Olkhova: Pediatric Oncologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>  
E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>  
V.V. Konstantinova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: veronika\_md@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2652-8642>  
A.E. Burya: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4170-7152>  
Yu.A. Nikolaeva: Transfusiologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bmt@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7034-1730>  
O.A. Filina: Cand. of Sci. (Med.), Transfusiologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: fatkina.olga2012@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2136-3287>  
B.B. Purbueva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Hematology and Chemotherapy No 1 at Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bazarma@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3698-4462>  
O.S. Fink: Hematologist Department of Hematology and Chemotherapy No 1 at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: fink.olesia@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1336-9379>  
M.M. Antoshin: Hematologist Department of Hematology and Chemotherapy No 1 at Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9151201171@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6129-2647>  
T.Z. Aliyev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>  
A.V. Martynenko: Biologist Laboratory of Clinical Bacteriology at Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: aliyamartyn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9047-6595>  
E.A. Pristanskova: Head of the Department of Hematology and Chemotherapy No 1 at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: eprist82@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4569-657X>  
N.V. Sidorova: Head of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valerevna25@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3797-5808>  
K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>  
E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

#### Вклад авторов

А.В. Мезенцева: разработка дизайна статьи, сбор материала, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме  
Л.В. Ольхова, Е.Б. Мачнева, Е.В. Скоробогатова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, научное редактирование статьи, анализ научной работы и критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания  
В.В. Константинова, А.Е. Буря, Ю.А. Николаева, О.А. Филина, Б.Б. Пурбуева, О.С. Финк, М.М. Антошин, Т.З. Алиев, Е.А. Пристанкова, Н.В. Сидорова, К.И. Киргизов: регистрация, сбор материала, обработка и предоставление данных наблюдения за пациентами, анализ и интерпретация научного материала, написание текста статьи  
А.В. Мартыненко: анализ и интерпретация научного материала, предоставление данных лабораторных методов диагностики, написание текста статьи



### Authors' contributions

A.V. Mezentseva: article design development, material collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

L.V. Olkhova, E.B. Machneva, E.V. Skorobogatova: article design development, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, scientific edition of the article, analysis of scientific work and its critical assessment with adjustments and valuable intellectual content

V.V. Konstantinova, A.E. Burya, Yu.A. Nikolaeva, O.A. Filina, B.B. Purbueva, O.S. Fink, M.M. Antoshin, T.Z. Aliev, E.A. Pristanskova, N.V. Sidorova, K.I. Kirgizov: registration, material collection, processing and provision of patient monitoring data, analysis and interpretation of scientific material, writing the text of the article

A.V. Martynenkova: analysis and interpretation of scientific material, provision of laboratory diagnostic data, writing the text of the article

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

### Актуальность

Современные программы цитостатической терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) позволили добиться существенного прогресса в лечении большого числа редких и тяжелых заболеваний, в частности острых лейкозов, врожденных иммунодефицитов, синдромов костно-мозговой недостаточности и др. Наряду с успехами химиотерапии у данной категории больных увеличился риск тяжелых инфекционных осложнений, частота которых порой может достигать 80–90 %. Высокодозная полихимиотерапия (ПХТ) приводит к нарушению работы гуморальных и клеточных противоинфекционных механизмов, а также к физическому повреждению защитных барьеров кожи и слизистых. Основными факторами, определяющими риск развития жизнеугрожающих инфекционных осложнений, являются степень и длительность нейтропении. Снижение содержания нейтрофильных гранулоцитов приводит к инвазии бактериальных и грибковых возбудителей, беспрепятственному созданию локального очага в стерильных средах организма с последующей быстрой генерализацией инфекционного процесса вплоть до возникновения фульминантного сепсиса. В подобных ситуациях при отсутствии эффективного лечения летальный исход практически неизбежен. Основным источником бактериальных инфекций у пациентов с нейтропенией является эндогенная микробиота желудочно-кишечного тракта, а именно грамотрицательные бактерии. Распространение грамположительных микроорганизмов фиксируется реже, путь инфицирования в основном экзогенный, в том числе через центральный венозный катетер. Длительная госпитализация пациентов гематологического профиля приводит к тому, что возбудители, как правило, являются нозокомиальными, обладающими высоким уровнем полирезистентности к антибактериальным препаратам. Прогрессивно сужающийся арсенал антибактериальных средств, используемых в терапии резистентных инфекционных осложнений у пациентов с нейтропенией, обусловил рост интереса к препаратам, имевшим широкое применение в недалеком прошлом, но практически оставленным без внимания в связи с появлением новых противомикробных средств. В нашем Центре одной из успешных терапевтических стратегий стало включение

0,5 % раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксида (диоксидина) в противомикробную терапию тяжелых инфекционно-септических осложнений, ассоциированных с грамотрицательной флорой у пациентов с индуцированным агранулоцитозом.

Препарат диоксидин (химическая формула —  $C_{10}H_{10}N_2O_4$ ) является отечественным синтетическим препаратом, производным ди-N-окиси хиноксалина, обладающим антибактериальной и антипротозойной активностью, характеризуется повышенной способностью к поляризации и окислительно-восстановительным реакциям [1]. Во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (в настоящее время — Центр по химии лекарственных средств (ЦХЛС ВНИХФИ), Москва) коллективом авторов под руководством А.С. Елиной в 1972 г. были синтезированы 2 производных ди-N-окиси хиноксалина, одним из которых являлся диоксидин. Второй препарат — хиноксидин — является лекарственной формой диоксида для приема внутрь. Препарат разрешен в клинической практике с 1976 г., в настоящее время производится исключительно на территории Российской Федерации, регистрационный номер: Р N000806/01, форма выпуска — водный раствор для внутривенного и внутримышечного введения, а также различные формы для наружного применения [1, 2].

Гидроксиметилхиноксалиндиоксид — химиотерапевтический препарат, характеризующийся бактерицидным типом действия с широким спектром антибактериальной активности, наиболее эффективен в отношении анаэробных бактерий. Экспериментально доказана его активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов и грамположительных аэробных бактерий. Существуют литературные данные о его активности в отношении микобактерий, некоторых вирусов, грибов. Перекрестная резистентность с другими противомикробными агентами не зафиксирована. Уникальной особенностью гидроксиметилхиноксалиндиоксида является его повышенная активность в анаэробных условиях, что характерно для всех производных хиноксалина и не описано у других классов противомикробных веществ. Данный феномен объясняется молекулярной структурой препарата, содержащей в своем составе нитрогруппу, нейтрализующую активность облигатно-анаэробных бактерий.

Механизм бактерицидного действия гидроксиметилхиноксалиндиоксида обусловлен повреждением микробной клетки за счет активации свободнорадикальных процессов, индуцирующих образование активных форм кислорода, опосредующих нарушение биосинтеза ДНК с глубоким повреждением структуры нуклеоида. Примечательно, что процесс запускается при субингибирующих концентрациях препарата в тканях [2–4]. Способность к поляризации и склонность к окислительно-восстановительным реакциям, по всей видимости, обуславливает не только особенности антимикробной активности, но и ряд других биологических свойств, в том числе токсикологических и мутагенных, механизмы которых связаны с ингибированием биосинтеза ДНК [5, 6]. Принимая во внимание мутагенное действие гидроксиметилхиноксалиндиоксида и ряд токсикологических свойств, препарат не рекомендован для применения у беременных и при грудном вскармливании.

Несмотря на то, что гидроксиметилхиноксалиндиоксид не был официально разрешен для применения в детской практике в связи с потенциальным токсическим действием, продемонстрированным на млекопитающих, ранее неоднократно предпринимались попытки по жизненным показаниям использовать препарат у детей, в том числе раннего возраста, однако анализировать данный опыт крайне затруднительно, так как отсутствуют подробные развернутые публикации и соответствующие контролируемые исследования [3].

**Цель исследования** — продемонстрировать эффективность системного применения гидроксиметилхиноксалиндиоксида (0,5 % раствор диоксида) у детей с прогрессирующими на фоне аплазии кроветворения инфекционными осложнениями, вызванными полирезистентными возбудителями — *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

#### Материалы и методы

В ретроспективное описательное исследование были включены 16 пациентов, получавших терапию в период с ноября 2018 г. по ноябрь 2020 г. на базе отделений трансплантации костного мозга и гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, а также детского отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Основным критерием включения пациентов в исследование являлось назначение 0,5 % раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксида в составе комбинированной антибактериальной терапии в случае верифицированной грамотрицательной инфекции. Медиана возраста пациентов составила 5 лет (6 месяцев — 16 лет), из них мальчиков — 11 (69 %), девочек — 5 (31 %). По нозологиям больные распределялись следующим образом: 2 (12,5 %) пациента

с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, 3 (19 %) с идиопатической апластической анемией, 2 (12,5 %) с солидными опухолями, 7 (43,5 %) с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 2 (12,5 %) с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Верификация возбудителя и микробиологический контроль инфекционного процесса проводились микроскопическим методом после культивирования на питательных средах биологических жидкостей (кровь, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), отделяемое ран), мазков со слизистых полости рта и кала.

Посевы крови в целях верификации возбудителя проводились ежедневно при возникновении фебрильной лихорадки. Посевы со слизистых полости рта контролировались 1 раз в 2 нед до полной элиминации патогенной флоры. Посевы кала производились еженедельно при сохранении диареи, при разрешении энтеропатии контроль патогенных микроорганизмов проводился на чаше 1 раза в месяц.

Микробиологические посевы крови производились во флаконы ВАСТЕС (Bacten Dickinson, США). БАЛ после предварительного нанесения на 2 чашки с агаром Чапека-Докса инкубировался в течение 10 сут: одна — при комнатной температуре, 2-я — в термостате при 37 °C.

Дальнейшая культивация биологических сред проводилась на питательных средах: кровяной агар с инкубацией при 35 °C, Эндо агар (МакКонки агар), хромогенная среда Uriselect с последующей идентификацией микроорганизма путем масс-спектрометрии. Оценка чувствительности проводилась с помощью микробиологического анализатора PHOENIX на панели, соответствующей виду микроорганизма. Анализ длился от 12 до 24 ч.

На момент манифестации инфекционных осложнений у всех пациентов регистрировалась аплазия кроветворения, которая у 10 (62,5 %) пациентов была ассоциирована с течением посттрансплантационного периода после выполненной ТГСК, у 6 (37,5 %) больных агранулоцитоз был обусловлен предшествующей ПХТ в рамках протоколов лечения основного заболевания гематологического или онкологического профиля. У пациентов с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями констатирована ремиссия на момент течения инфекционного процесса, потребовавшего назначения 0,5 % раствора гидроксиметилхиноксалиндиоксида. У всех детей выявлен по меньшей мере один очаг инфекции с верифицированным грамотрицательным возбудителем, прогрессия инфекционных осложнений протекала на фоне комбинированной антибактериальной терапии (таблица). У 11 пациентов была зафиксирована бактериемия, в 4 случаях, ассоциированная с *Pseudomonas aeruginosa*, у 5 больных — с *Klebsiella pneumoniae*, у 1 — с *Enterobacter cloacae*, у 1 — с *Stenotrophomonas maltophilia*. Поражение слизистой оболочки полости рта синегнойной этиологии отмечалось у 6 пациентов, у 1 из них инфекционное поражение осложнилось глубоким некрозом



(рис. 1, 2), у 1 больного поражение слизистых полости рта ассоциировано с *Klebsiella pneumoniae*. У 4 пациентов наблюдались язвенно-некротические изменения промежности, в 3 случаях вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, в 1 — *Klebsiella pneumoniae* (рис. 3, 4). Энтероколит с колонизацией кишечника *Klebsiella pneumoniae* диагностирован у 5 больных, *Pseudomonas aeruginosa* — у 1 пациента. Инфекционно-септические отсевы в мышцах и подкожно-жировой клетчатке на фоне течения грамотрицательной инфекции (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*) отмечались у 6 больных (рис. 5, 6).



Рис. 1. Язвенно-некротическое поражение слизистой полости рта этиологии *Pseudomonas aeruginosa*

Fig. 1. Ulcerative necrotic lesion of the oral mucosa etiology of *Pseudomonas aeruginosa*



Рис. 2. Воспалительные изменения слизистой полости рта и красной каймы губ этиологии *Pseudomonas aeruginosa*

Fig. 2. Inflammatory changes in the mucosa of the mouth and lip of etiology of *Pseudomonas aeruginosa*



Рис. 3. Поражение мягких тканей промежности этиологии *Klebsiella pneumoniae*

Fig. 3. Soft tissue damage of perineum of etiology of *Klebsiella pneumoniae*



Рис. 4. Инфекционно-септические отсевы в мягкие ткани кожи мошонки, ассоциированные с *Pseudomonas aeruginosa*

Fig. 4. Infectious-septic screenings in the soft tissues of the skin of the scrotum associated with *Pseudomonas aeruginosa*

Плевропневмония, ассоциированная с *Pseudomonas aeruginosa*, подтверждена лабораторно-инструментальными исследованиями у 4 пациентов. У 1 ребенка по данным компьютерной томографии были обнаружены множественные абсцессы синегнойной этиологии в печени, селезенке, поджелудочной железе, почках, лимфатических узлах. Инфекция мягких тканей в месте клапана вентрикулоперитонеального шунта (рис. 7) этиологии *Pseudomonas aeruginosa* с последующим распространением в ликворное пространство с развитием воспалительных явлений мозговых оболочек отмечалось у 1 пациента. Этиология инфекционных осложнений у пациентов представлена на рис. 8 и в таблице.



Рис. 5. Инфекционно-септические отсеы в подкожно-жировую клетчатку стопы на фоне течения граммотрицательной инфекции (*Pseudomonas aeruginosa*)

Fig. 5. Infectious-septic screenings in the subcutaneous fat of the foot against the background of the current of a gram-negative infection (*Pseudomonas aeruginosa*)



Рис. 6. Инфекционно-септические отсеы в подкожно-жировую клетчатку на фоне течения септицемии (*Pseudomonas aeruginosa*)

Fig. 6. Infection-septic screenings in the subcutaneous fat cell against the background of septicemia (*Pseudomonas aeruginosa*)

Терапия раствором гидроксиметилхиноксалиндиоксида всем пациентам была назначена по витальным показаниям в связи с клинической прогрессией инфекционного процесса на фоне комбинированной антибактериальной терапии, в части случаев лабораторно подтверждена полирезистентность возбудителей. Согласно данным медицинской литературы, использовали 0,5 % раствор гидроксиметилхиноксалиндиоксида в суточной дозе не более 10 мг/кг, разделенной на 2–3 введения. Перед



Рис. 7. Инфекционно-септический отсеы в мягкие ткани в области клапана вентрикулоперитонеального шунта этиологии *Pseudomonas aeruginosa*

Fig. 7. Infection-septic screenings in the soft tissues in the area of the ventriculoperitoneal shunt of etiology of *Pseudomonas aeruginosa*

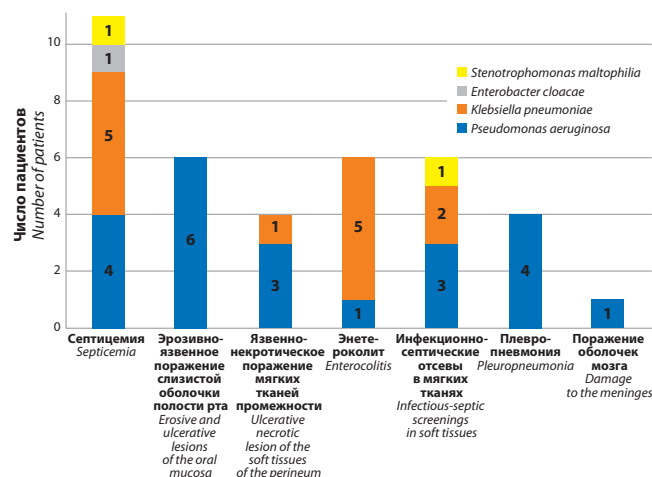


Рис. 8. Этиология инфекционных осложнений пациентов, получавших терапию 0,5 % диоксидином

Fig. 8. Etiology of infectious complications of patients treated with 0.5 % dioxidine

применением гидроксиметилхиноксалиндиоксида развели стерильным изотоническим физиологическим раствором до концентрации 0,1–0,2 %, вводили внутривенно в виде часовой инфузии. Медиана продолжительности терапии составила 13 (5–50) сут.

Информированное согласие на проведение терапии диоксидином получено у всех пациентов или их законных представителей. Проведение исследования с этическим комитетом не согласовывалось.



Инициальные характеристики пациентов, получавших терапию 0,5 % диоксидином, и инфекционных осложнений (начало)  
Patients' initial characteristic treated with 0.5 % dioxidine and infectious complications (beginning)

Возраст пациента Patient age	Диагноз Diagnosis	Инфекционные осложнения Infectious complications	Предшествующая анти-бактериальная терапия Previous antibiotic therapy	Длительность применения диоксидина Duration of dioxidine use
16 лет 16 years	Апластическая анемия, после ТГСК Aplastic anemia, after HSCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сепсис этиологии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Sepsis of the etiology of Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>Инфекционно-септические отсеы в мягкие ткани, воспалительные изменения в левом тазобедренном и коленном суставах (в посеве с отсеов <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) <i>Infectious-septic screenings in soft tissues, inflammatory changes in the left hip and knee joints (in culture from screenings of Pseudomonas aeruginosa)</i></li> <li>Левосторонний плеврит <i>Left-sided pleurisy</i></li> <li>Тонзиллит этиологии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Tonsillitis of the etiology of Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меропенем <i>Meropenem</i></li> <li>Колистиметат натрия <i>Colistimethate sodium</i></li> </ul>	18 дней 18 days
5 лет 5 years	Апластическая анемия, после ТГСК Aplastic anemia, after HSCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Двусторонняя полисегментарная пневмония, плеврит (посев БАЛ — <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) <i>Bilateral polysegmental pneumonia, pleurisy (culture of bronchoalveolar lavage (BAL) — Pseudomonas aeruginosa)</i></li> <li>Множественные абсцессы в печени, селезенке, поражение поджелудочной железы, почек <i>Multiple abscesses in the liver, spleen, damage to the pancreas, kidneys</i></li> <li>Инфекционно-септические отсеы в мягкие ткани, очаг на внутренней поверхности левой стопы с формированием абсцесса на фоне трансфузий донорских гранулоцитов (в мазке верифицирована <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) <i>Infectious-septic screenings into soft tissues, a focus on the inner surface of the left foot with the formation of an abscess against the background of transfusion of donor granulocytes (Pseudomonas aeruginosa was verified in the smear)</i></li> <li>Некротические изменения слизистых полости рта, гингивит, в мазке верифицирована <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Necrotic changes in the oral mucosa, gingivitis, Pseudomonas aeruginosa was verified in the smear</i></li> <li>Лимфаденит <i>Lymphadenitis</i></li> <li>Энтероколит до II степени с колонизацией кишечника <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterocolitis up to II degree with colonization of the intestine by Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меропенем <i>Meropenem</i></li> <li>Колистиметат натрия <i>Colistimethate sodium</i></li> <li>Цефтазидим + авиабактам <i>Ceftazidime + avibactam</i></li> <li>Цефтолозан + тазобактам <i>Ceftolozane + tazobactam</i></li> </ul>	48 дней 48 days
15 лет 15 years	ОМЛ, после ТГСК AML, after HSC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Энтероколит IV степени с колонизацией кишечника <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterocolitis IV degree with colonization of the intestine Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>Сепсис, ассоциированный с транслокацией кишечной флоры на фоне пареза кишечника <i>Sepsis associated with translocation of intestinal flora against the background of intestinal paresis</i></li> <li>Орофарингеальный мукозит до IV степени <i>Oropharyngeal mucositis up to IV degree</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меропенем <i>Meropenem</i></li> <li>Колистиметат натрия <i>Colistimethate sodium</i></li> <li>Тигециклин <i>Tigecycline</i></li> <li>Метронидазол <i>Metronidazole</i></li> </ul>	10 дней 10 days
5 лет 5 years	ОМЛ AML	<ul style="list-style-type: none"> <li>Септицемия, ассоциированная с <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Septicemia associated with Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>Некротизирующая инфекция мягких тканей ротовой полости и шеи: мукозит, стоматит, глоссит, эзофагит <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Necrotizing infection of the soft tissues of the mouth and neck: mucositis, stomatitis, glossitis, esophagitis Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>Лимфаденопатия <i>Lymphadenopathy</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меропенем <i>Meropenem</i></li> <li>Колистиметат натрия <i>Colistimethate sodium</i></li> <li>Цефтазидим + авиабактам <i>Ceftazidime + avibactam</i></li> </ul>	8 дней 8 days



Инициальные характеристики пациентов, получавших терапию 0,5 % диоксидином, и инфекционных осложнений (продолжение)  
Patients' initial characteristic treated with 0.5 % dioxidine and infectious complications (continuation)

Возраст пациента Patient age	Диагноз Diagnosis	Инфекционные осложнения Infectious complications	Предшествующая анти- бактериальная терапия Previous antibiotic therapy	Длительность применения диоксидина Duration of dioxidine use
6 месяцев 6 months	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, после ТГСК Severe combined immune deficiency, after HSCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сепсис этиологии <i>Klebsiella pneumoniae</i> Sepsis etiology of <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>Энтероколит III степени с колонизацией кишечника <i>Klebsiella pneumoniae</i> Enterocolitis III degree with colonization of the intestine <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>Воспаление мягких тканей промежности, в мазке верифицирована <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Inflammation of the soft tissues of the perineum, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> was verified in the smear</li> <li>Двусторонняя интерстициальная пневмония, в БАЛ выявлена <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Bilateral interstitial pneumonia, BAL fluid revealed <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меропенем Meropenem</li> <li>Амикацин Amikacin</li> <li>Колистиметат натрия Colistimethate sodium</li> <li>Цефтазидим + авиабактам Ceftazidime + avibactam</li> </ul>	18 дней 18 days
4 года 4 years	Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, после ТГСК Juvenile myelomonocytic leukemia, after HSCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Орофарингеальный мукозит до III–IV степени, ларинготрахеит, хейлит, ассоциированные с <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Oropharyngeal mucositis up to III–IV degree, laryngotracheitis, cheilitis associated with <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меропенем Meropenem</li> <li>Колистиметат натрия Colistimethate sodium</li> </ul>	14 дней 14 days
11 лет 11 years	ОЛЛ, после ТГСК ALL after HSCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сепсис, септический шок Sepsis, septic shock</li> <li>Орофарингеальный мукозит до III–IV степени, эзофагит. В мазке из зева верифицирована <i>Klebsiella pneumoniae</i> Oropharyngeal mucositis up to III–IV degree, esophagitis. <i>Klebsiella pneumoniae</i> verified in throat swab</li> <li>Нейтропенический энтероколит до II степени с колонизацией кишечника <i>Klebsiella pneumoniae</i> Neutropenic enterocolitis up to II degree with colonization of the intestine <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меропенем Meropenem</li> <li>Колистиметат натрия Colistimethate sodium</li> <li>Цефтазидим + авиабактам Ceftazidime + avibactam</li> </ul>	17 дней 17 days
6 лет 6 years	Апластическая анемия Aplastic anemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Септицемия, ассоциированная с <i>Enterobacter cloacae</i> Septicemia associated with <i>Enterobacter cloacae</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меропенем Meropenem</li> <li>Колистиметат натрия Colistimethate sodium</li> </ul>	7 дней 7 days
11 лет 11 years	Медуллобластома, после аутологичной ТГСК Medulloblastoma, after autologous HSCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Инфицирование мягких тканей в области стояния вентрикулоперитонеального шунта — <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infection of soft tissues in the area of standing ventriculoperitoneal shunt — <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>Воспаление оболочек мозга, высев из ликвора — <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Inflammation of the meninges, culture from cerebrospinal fluid — <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меропенем Meropenem</li> <li>Амикацин Amikacin</li> <li>Колистиметат натрия Colistimethate sodium</li> </ul>	15 дней 15 days
7 лет 7 years	ОЛЛ, после ТГСК ALL after HSCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сепсис, ассоциированный с <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Sepsis associated with <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></li> <li>Инфекционно-септические отсеы в мягкие ткани Infectious-septic screenings in soft tissues</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меропенем Meropenem</li> <li>Колистиметат натрия Colistimethate sodium</li> </ul>	7 дней 7 days

Инициальные характеристики пациентов, получавших терапию 0,5 % диоксидином, и инфекционных осложнений (окончание)  
Patients' initial characteristic treated with 0.5 % dioxidine and infectious complications (end)

Возраст пациента Patient age	Диагноз Diagnosis	Инфекционные осложнения Infectious complications	Предшествующая анти- бактериальная терапия Previous antibiotic therapy	Длительность применения диоксидина Duration of dioxidine use
3 года 3 years	ОЛЛ, после ТГСК ALL after HSCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сепсис этиологии <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Sepsis etiology of Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>Инфекционно-септические отсеы в мягкие ткани <i>Infectious-septic screenings in soft tissues</i></li> <li>Энтероколит II–III степени с колонизацией кишечника <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterocolitis II–III degree with colonization of the intestine Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>Воспаление мягких тканей промежности, ассоциированное с <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Inflammation of the soft tissue of the perineum associated with Klebsiella pneumoniae</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меропенем <i>Meropenem</i></li> <li>Амикацин <i>Amikacin</i></li> <li>Колистиметат натрия <i>Colistimethate sodium</i></li> <li>Цефтазидим + авиабактам <i>Ceftazidime + avibactam</i></li> </ul>	38 дней 38 days
6 месяцев 6 months	Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, после ТГСК Severe combined immune deficiency, after HSCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Двусторонняя полисегментарная пневмония смешанной этиологии (в БАЛ – положительная культура <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) <i>Bilateral polysegmental pneumonia of mixed etiology (in BAL – positive culture of Pseudomonas aeruginosa)</i></li> <li>Энтероколит III степени с колонизацией кишечника <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterocolitis III degree with colonization of the intestine by Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>Воспаление мягких тканей промежности этиологии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Inflammation of the soft tissues of the perineum etiology of Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меропенем <i>Meropenem</i></li> <li>Амикацин <i>Amikacin</i></li> <li>Колистиметат натрия <i>Colistimethate sodium</i></li> <li>Левифлоксацин <i>Levofloxacin</i></li> </ul>	10 дней 10 days
5 лет 5 years	Нейробластома, после аутологичной ТГСК Neuroblastoma, after autologous HSCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Септицемия <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Septicemia of Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>Колонизация кишечника <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (положительная культура в отделяемом из илеостомы) <i>Colonization of the intestine of Pseudomonas aeruginosa (positive culture in the discharge from the ileostomy)</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меропенем <i>Meropenem</i></li> <li>Амикацин <i>Amikacin</i></li> <li>Колистиметат натрия <i>Colistimethate sodium</i></li> </ul>	12 дней 12 days
12 лет 12 years	Вторичный ОМЛ Secondary AML	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сепсис этиологии <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Sepsis etiology of Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>Инфекционно-септические отсеы в мягкие ткани <i>Infectious-septic screenings in soft tissues</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меропенем <i>Meropenem</i></li> <li>Амикацин <i>Amikacin</i></li> <li>Колистиметат натрия <i>Colistimethate sodium</i></li> <li>Цефтазидим + авиабактам <i>Ceftazidime + avibactam</i></li> </ul>	5 дней 5 days
5 лет 5 years	ОМЛ AML	<ul style="list-style-type: none"> <li>Орофарингеальный мукозит III степени, хейлит, эзофагит с верификацией <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Oropharyngeal mucositis III degree, cheilitis, esophagitis with verification Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меропенем <i>Meropenem</i></li> <li>Колистиметат натрия <i>Colistimethate sodium</i></li> </ul>	7 дней 7 days
3 года 3 years	Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз Juvenile myelomonocytic leukemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Правосторонняя плевропневмония, в БАЛ – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Right-sided pleuropneumonia, BAL – Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>Инфекционно-септические отсеы <i>Infectious-septic screenings</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Меропенем <i>Meropenem</i></li> <li>Амикацин <i>Amikacin</i></li> <li>Колистиметат натрия <i>Colistimethate sodium</i></li> </ul>	14 дней 14 days

## Результаты и обсуждение

В нашем исследовании на фоне терапии диоксидином у всех 16 пациентов отмечено полное купирование фульминантно развивающихся инфекционно-септических процессов, обусловленных полирезистентными микроорганизмами. Эрадикация возбудителя подтверждена у всех наблюдаемых детей по данным микробиологического исследования. Однако у пациентов с поражением желудочно-кишечного тракта сохранялась колонизация кишечника патогенными микроорганизмами после клинического разрешения энтероколита в течение всего периода наблюдения в стационаре. Примечательно, что длительный период применения гидроксиметилхиноксалиндиоксида в терапии гнойно-воспалительных процессов в клинической практике не отразился на эффективности данного препарата, следовательно, резистентность микроорганизмов к нему практически не развивается. Это подтверждает результат многоцентрового исследования (2011 г.), продемонстрировавшего, что гидроксиметилхиноксалиндиоксид в терапевтических концентрациях активен в отношении 93 % исследованных штаммов микроорганизмов [1, 4, 7].

Диоксидин при системном введении хорошо проникает в различные органы и ткани, через 1–2 ч достигается концентрация в сыворотке крови, близкая к максимальной, которая определяется на протяжении 10 ч в концентрациях ниже минимальных ингибирующих для большинства чувствительных микроорганизмов при определении минимальной подавляющей концентрации в условиях аэробно-за. Экскреция гидроксиметилхиноксалиндиоксида происходит путем клубочковой фильтрации, в меньшей степени выводится экстраренально. Препарат не кумулирует при повторных введениях. В течение 6 ч после его внутривенного введения в моче выявляются высокие концентрации гидроксиметилхиноксалиндиоксида [2, 3, 8]. Несмотря на использование препарата в клинической практике более 40 лет, фармакокинетика в организме человека изучена не в полном объеме.

Рекомендованная суточная доза препарата при системном применении не должна превышать 10 мг/кг, разделенная на 2–3 приема, вводится пролонгированной инфузией (30 мин – 2 ч). Строгое соблюдение дозового режима и правильное введение гидроксиметилхиноксалиндиоксида значительно снижает частоту возникновения побочных реакций, вплоть до полного их отсутствия [3].

Основные нежелательные реакции, зафиксированные при системном применении: головная боль, ознобы, диспепсические явления, аллергические кожные реакции, иногда судорожные сокращения мышц, в основном икроножных. Частота развития этих реакций отмечена в среднем у 7–10 % больных, в основном зависела от дозировки и от индивидуальной чувствительности пациента к действующему веществу. В ряде случаев отмечено появление пиг-

ментных пятен, обусловленных возникновением повышенной индивидуальной чувствительности к ультрафиолетовому излучению под действием препаратов группы хиноксалина [2, 3].

Одним из наиболее серьезных токсических осложнений, установленным при внутривенном применении гидроксиметилхиноксалиндиоксида, является повреждающее действие на надпочечники, продемонстрированное в эксперименте на млекопитающих. При использовании диоксидина в дозе в 10 раз превышающей терапевтическую для человека (100 мг/кг) провоцировалось развитие дистрофических изменений в корковом слое надпочечников в виде деструктивных изменений, вплоть до потери клеточной структуры пучковой зоны, с последующим торможением синтеза глюкокортикоидных гормонов. Данный эффект дозозависимый, в связи с чем передозировка препарата повлечет нежелательные явления, обусловленные адреналовой токсичностью, что требует немедленной отмены препарата и соответствующей заместительной гормонотерапии. При нарушении почечной функции дозу препарата необходимо редуцировать в целях профилактики развития данного побочного эффекта, недостаточность функции надпочечников в анамнезе является абсолютным противопоказанием к применению диоксидина [2]. Канцерогенные свойства отсутствовали даже при длительном опыте (1,5–2 года) приема препарата [2, 3].

Учитывая отсутствие удовлетворяющих современным критериям доказательных данных по безопасности парентерального введения диоксидина, несмотря на очевидный положительный опыт его использования, внутривенное применение препарата рассматривается в качестве резервного противомикробного средства. Большой клинический опыт, накопленный во взрослой практике, показал, что при строгом соблюдении показаний к применению и дозировок препарат является эффективным средством в терапии наиболее тяжелых форм аэробной и смешанной анаэробной инфекции, особенно при резистентности возбудителей к другим антибактериальным препаратам [1, 2, 9].

Описанные результаты мультицентрового исследования [7] свидетельствуют о целесообразности и необходимости применения гидроксиметилхиноксалиндиоксида в качестве антимикробного препарата для терапии наиболее тяжелых форм бактериальных инфекций, что согласуется и с опытом применения диоксидина в нашем исследовании.

Во взрослой практике системное использование гидроксиметилхиноксалиндиоксида проводилось по жизненным показаниям при тяжелых генерализованных формах инфекции, а также при неэффективности или непереносимости других антибактериальных средств. Он применялся как в монотерапии, так и комбинированно с другими противомикробными препаратами [2, 7].



### Заключение

Анализируя данные медицинской литературы и результаты нашего исследования, 0,5 % раствор гидроксиметилхиноксалиндиоксида следует рассматривать как препарат резерва для лечения наиболее тяжелых форм инфекций различной локализации, вызванных полирезистентными штаммами анаэробных и аэробных микроорганизмов, в частности, у пациентов гематологического и трансплантационного профиля с аплазией кроветворения при неэффективности предшествующей комбинированной противомикробной терапии. Своевременное назначение, соблюдение дозировки и техники введения препарата могут существенно снизить летальность у детей с фульминантными генерализованными инфекционными процессами. Как уже было отмечено выше,

токсические осложнения (поражения надпочечников) и побочные явления при инвазивном применении диоксида часто дозозависимы, при строгом соблюдении рекомендаций по дозированию и технике введения препарата побочные реакции отмечаются значительно реже или отсутствуют. В нашем исследовании у пациентов развития нежелательных реакций отмечено не было. Опыт нашей клиники продемонстрировал целесообразность применения 0,5 % раствор гидроксиметилхиноксалиндиоксида для внутривенного введения у детей с жизнеугрожающими фульминантными инфекционными осложнениями на фоне аплазии кроветворения, вызванными полирезистентными возбудителями, такими как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Дедова М.Г. Возможности местной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. Русский медицинский журнал 2015;6:346–9. [Nikifirova G.N., Svistushkin V.M., Dedova M.G. Possibilities of local treatment of infectious and inflammatory diseases of LOR organs. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2015;6:346–9. (In Russ.).]
2. Падейская Е.Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции. Инфекции и антимикробная терапия 2001;3(5):150–5. [Padeyskaya E.N. Antibacterial preparation of dioxidine: features of biological action and importance in the treatment of various forms of purulent infection. Infektsii i antimikrobnaya terapiya = Infections and Antimicrobial Therapy 2001;3(5):150–5. (In Russ.).]
3. Падейская Е.Н. Антимикробные препараты в ряду производных сульфаниламида, диаминопириимидина, 5-нитроимидазола ди-N-оксихиноксалина. Русский медицинский журнал 1997;21:1–6. [Padeyskaya E.N. Antimicrobial drugs among derivatives of sulfanilamide, diaminopyrimidine, 5-nitroimidazole di-N-oxychinoxalin. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 1997;21:1–6. (In Russ.).]
4. Попов Д.А., Анучкина Н.М., Терентьев А.А., Костюк Г.В., Блатун Л.А., Русанова Е.В., Александрова И.А., Пхакадзе Т.Я., Богомолова Н.С., Терехова Л.П. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе. Антибиотики и химиотерапия 2013;58:3–4. PMID: 24640151. [Popov D.A., Anuchkina N.M., Terentiev A.A., Kostuk G.V., Blatun L.A., Rusanova E.V., Alexandrova I.A., Pchakadze T.Ya., Bogomolova N.S., Terekhova L.P. Dioxidine: antimicrobial activity and prospects for clinical use at the current stage. Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy 2013;58:3–4. (In Russ.).]
5. Дурнев А.Д., Дубовская О.Ю., Нигарова Э.А., Середенин С.Б. Роль свободных радикалов кислорода в механизме мутагенного действия диоксида. Химико-фармацевтический журнал 1989;23(11):1289–91. [Durnev A.D., Dubrovskaya O.Yu., Nigarova E.A., Seredenin S.B. The role of free oxygen radicals in the mutagenic action mechanism of dioxidine. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Chemical and Pharmaceutical Journal 1989;23(11):1289–91. (In Russ.).]
6. Suter W., Russelet A., Knüsel F. Mode of Action of Quindoxin and Substituted quinoxaline-di-N-oxides on *Escherichia Coli*. Antimicrob Agents Chemother 1978;13(5):770–83. doi: 10.1128/aac.13.5.770.
7. Отчет о результатах оценки активности *in vitro* антимикробного препарата диоксидин на базах НЦССХ им. А.Н. Бакулева, при участии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, НИИ хирургии им. А.В. Вишневского, ЦИТО им. Н.Н. Приорова, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. [A report on the results of the evaluation of the activity *in vitro* of an antimicrobial preparation of dioxidine on the bases of the National Centre of Medicine of A.N. Bakulev, with the participation of the Research Institute of Neurosurgery named after Acad. N.N. Burdenko, Research Institute of Surgery named after A.V. Vishnevsky, CITO named after N.N. Priorov, MONIKI named after M.F. Vladimirovskiy. (In Russ.).]
8. Падейская Е.Н., Шипилова Л.Д., Буданова Л.И. Фармакокинетика диоксида, проникновение препарата в органы и ткани при однократном и повторном введении. Химико-фармацевтический журнал 1983;6:667–71. [Padeyskaya E.N., Shipilova L.D., Budanova L.I. Pharmacokinetic dioxidine, penetration of the drug into organs and tissues at a single and repeated injection. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Chemical and Pharmaceutical Journal 1983;6:667–71. (In Russ.).]
9. Мезенцева А.В., Ольхова Л.В., Мачнева Е.Б., Константинова В.В., Буря А.Е., Николаева Ю.А., Филина О.А., Пристанкова Е.А., Пурбуева Б.Б., Финк О.С., Антошин М.М., Скоробогатова Е.В. Терапия фульминантных инфекционных осложнений, вызванных грамотрицательными возбудителями, у пациентов с индуцированной аплазией кроветворения. Педиатрия 2020;99(4):252–7. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-252-257. [Mezentseva A.V., Olkhova L.V., Machneva E.B., Konstantinova V.V., Burya A.E., Nikolaeva Yu.A., Filina O.A., Pristanskova E.A., Purbueva B.B., Fink O.S., Antoshin M.M., Skorobogatova E.V. Treatment of fulminant infectious complications caused by gram-negative agents in patients with aplasia-induced hemorrhaging. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky 2020;99(4):252–7. (In Russ.).]

Статья поступила в редакцию: 14.12.2020. Принята в печать: 20.02.2021.

Article was received by the editorial staff: 14.12.2020. Accepted for publication: 20.02.2021.