

Лечение тяжелых инфекционных осложнений, вызванных *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, у детей со злокачественными новообразованиями кроветворной системы: опыт НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Н.В. Сидорова¹, Е.Б. Мачнева^{1,2}, Т.Т. Валиев¹, И.О. Костарева^{1,3}, Т.З. Алиев¹, А.Ю. Елфимова¹,
Ю.В. Лозован¹, Т.Ю. Павлова¹, Ю.С. Коркина⁴, Т.В. Горбунова¹, З.В. Григорьевская¹,
И.Н. Петухова¹, Н.Ю. Епифанова¹, К.И. Киргизов¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²Обособленное структурное подразделение Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117; ³ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»

Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ⁴ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 11

Контактные данные: Наталья Валерьевна Сидорова valerevna25@mail.ru

Введение. Тактика терапии бактериальных инфекций у пациентов со злокачественными заболеваниями кроветворной системы на этапе полихимиотерапии (ПХТ) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) до настоящего момента не имеет четко сформулированного протокола. Разработанные в настоящее время рекомендации отдельных групп специалистов по изучению проблем антибиотикотерапии, таких как EMBT, NCCN, ECIL, Sepsis-3, зачастую не включают всего спектра клинических факторов риска развития тяжелых осложнений, обусловленных именно *Klebsiella pneumoniae*, обладающей множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

Цель исследования — демонстрация опыта НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОИГ), в рамках которого выбор антибактериальной терапии проводился с учетом спектра микроорганизмов, выявленных у пациента перед этапом противоопухолевой терапии, а также данных о МЛУ микроорганизмов, обнаруженных у детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО) крови на фоне фебрильной нейтропении (ФН) на этапах ПХТ и ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включены 5 пациентов, которым проводили ПХТ либо ТГСК по поводу ЗНО кроветворной системы с октября 2019 г. по октябрь 2020 г. в НИИ ДОИГ с доказанной колонизацией *Klebsiella pneumoniae* с МЛУ.

Результаты. У 5 пациентов со ЗНО кроветворной системы с индуцированной аплазией кроветворения и в иммуносупрессивном статусе после ПХТ и на этапе ТГСК доказана колонизация *Klebsiella pneumoniae* с МЛУ. Принимая во внимание высокий риск летального исхода, данным больным требуется ранняя инициация терапии антибактериальными препаратами «резерва» вне текущих стандартных протоколов эмпирической антибактериальной терапии при развитии у них ФН. Наш опыт показал, что зачастую базовые протоколы могут быть неадекватными тяжести состояния таких пациентов в конкретный промежуток времени.

Выводы. Суммируя наш ограниченный опыт можно сделать вывод о необходимости дополнительного изучения и выделения факторов риска развития тяжелых инфекционных осложнений, обусловленных *Klebsiella pneumoniae* с МЛУ, у пациентов на этапе ПХТ и ТГСК, и создания алгоритмов ведения такой группы крайне сложных пациентов.

Ключевые слова: злокачественные заболевания кроветворной системы, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, *Klebsiella pneumoniae*, множественная лекарственная устойчивость, цефтазидим/авибактам

Для цитирования: Сидорова Н.В., Мачнева Е.Б., Валиев Т.Т., Костарева И.О., Алиев Т.З., Елфимова А.Ю., Лозован Ю.В., Павлова Т.Ю., Коркина Ю.С., Горбунова Т.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Епифанова Н.Ю., Киргизов К.И. Лечение тяжелых инфекционных осложнений, вызванных *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью, у детей со злокачественными новообразованиями кроветворной системы: опыт НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):61–72.

Treatment of severe infectious complications caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in children with malignant neoplasms of the hematopoietic system: experience of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

N.V. Sidorova¹, E.B. Machneva^{1,2}, T.T. Valiev¹, I.O. Kostareva^{1,3}, T.Z. Aliev¹, A.Yu. Elfimova¹, Yu.V. Lozovan¹, T.Yu. Pavlova¹, Yu.S. Korkina⁴, T.V. Gorbunova¹, Z.V. Grigorievskaya¹, I.N. Petukhova¹, N.Yu. Epifanova¹, K.I. Kirgizov¹
¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 119571, Russia; ³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia; ⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Introduction. So far there has been no clear protocol on the treatment of bacterial infections in hematopoietic cancer patients undergoing polychemotherapy (PCT) and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Guidelines available from antibiotic therapy panels such as EMBT, NCCN, ECIL, Sepsis-3 often fail to cover the entire spectrum of clinical risk factors of severe complications caused specifically by multiresistant *Klebsiella pneumoniae*.

The aim of the study — is to showcase the clinical experience of demonstration of the experience of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center with respect to adjusting antibacterial therapy for the spectrum of microorganisms found in the patient before the onset of antitumor therapy, and for the multiresistant microorganism findings in patients with blood cancers and febrile neutropenia (FN) undergoing PCT and HSCT.

Materials and methods. The study involved five patients undergoing either PCT or HSCT for hematopoietic cancers at Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology in October 2019 — October 2020, multiresistant *Klebsiella pneumoniae* colonies found in each case.

Results. Five patients with hematopoietic cancers and induced bone marrow aplasia were found to have multiresistant *Klebsiella pneumoniae* colonies on top of post-PCT/HSCT immunosuppression. Given high risk of death, these patients need early antibacterial therapy with reserve antibiotics outside standard empirical antibacterial treatment protocols should they develop FN. The Center's practices have shown that baseline protocols are often inadequate to the severity of these patients' conditions in a certain timeframe.

Conclusions. To sum up the Center's limited experience, the finding is that additional research is required into the factors of risk of severe multiresistant *Klebsiella pneumoniae* infections in patients undergoing PCT and HSCT; algorithms must be developed for the treatment of patients in such a critical condition.

Key words: malignant diseases of the hematopoietic system, hematopoietic stem cell transplantation, *Klebsiella pneumoniae*, multidrug resistance, ceftazidime/avibactam

For citation: Sidorova N.V., Machneva E.B., Valiev T.T., Kostareva I.O., Aliev T.Z., Elfimova A.Yu., Lozovan Yu.V., Pavlova T.Yu., Korkina Yu.S., Gorbunova T.V., Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Epifanova N.Yu., Kirgizov K.I. Treatment of severe infectious complications caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in children with malignant neoplasms of the hematopoietic system: experience of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):61–72.

Информация об авторах

Н.В. Сидорова: заведующая отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valerevna25@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3797-5808>, SPIN-код: 7729-5713

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, 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>, SPIN-код: 6143-8644

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-код: 9802-8610

И.О. Костарева: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, младший научный сотрудник отдела оптимизации лечения и профилактики осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

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.Ю. Елфимова: 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: yelfimova.anna@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8143-5791>

Ю.В. Лозован: врач-педиатр отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: lyuriimd@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0600-8962>

Т.Ю. Павлова: врач-детский онколог детского отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: md.pavlovaty@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

Ю.С. Коркина: врач-ординатор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: juliaskomorokhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>

Т.В. Горбунова: к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: wasicsol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687

З.В. Григорьевская: д.м.н., заведующая микробиологической лабораторией НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: zlatadoc@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>

И.Н. Петухова: д.м.н., ведущий научный сотрудник микробиологической лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: irinapet@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3077-0447>

Н.Ю. Епифанова: д.м.н., врач-клинический фармаколог, заведующая отделением клинической фармакологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: ne_nato2007@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8198-7131>
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>, SPIN-код: 3803-6370

Information about the authors

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>, SPIN-code: 7729-5713

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, 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>, SPIN-code: 6143-8644

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-code: 9802-8610

I.O. Kostareva: 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, Researcher Department of Treatment Optimization and Prophylaxis of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Associated Complications at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

T.Z. Aliev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at 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.Yu. Elfimova: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yelfimova.anna@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8143-5791>

Yu.V. Lozovan: Pediatrician Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lyuriimd@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0600-8962>

T.Yu. Pavlova: Pediatric Oncologist Children's Department of Hemoblastosis Chemotherapy of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: md.pavlovaty@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4999-5195>

Yu.S. Korkina: Resident of the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: juliaskomorokhova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Surgical Department No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: wasicsol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-code: 9740-3687

Z.V. Grigorievskaya: Dr. of Sci. (Med.), Head of Microbiologic Laboratory of the Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zlatadoc@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>

I.N. Petukhova: Dr. of Sci. (Med.), Leading researcher of Microbiologic Laboratory of the Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: irinapet@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3077-0447>

N.Yu. Epifanova: Dr. of Sci. (Med.), Clinical Pharmacologist, Head of the Department of Clinical Pharmacology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ne_nato2007@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8198-7131>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at 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>, SPIN-code: 3803-6370

Вклад авторов

Н.В. Сидорова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

Е.Б. Мачнева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка списка литературы

Т.Т. Валиев, И.О. Костарева, Т.З. Алиев, А.Ю. Елфимова, Ю.В. Лозован, Т.Ю. Павлова, Ю.С. Коркина, Т.В. Горбунова: анализ полученных данных, изучение разных групп пациентов

З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова: предоставление лабораторных данных, предоставление данных о технических особенностях процедуры

Н.Ю. Епифанова, К.И. Киргизов: научное редактирование статьи

Authors' contributions

N.V. Sidorova: article design development, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

E.B. Machneva: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references

T.T. Valiev, I.O. Kostareva, T.Z. Aliev, A.Yu. Yelfimova, Yu.V. Lozovan, T.Yu. Pavlova, Yu.S. Korkina, T.V. Gorbunova: analysis of the data obtained, analysis of different groups of patients

Z.V. Grigorievskaya, I.N. Petukhova: provision of laboratory data, provision of data on the technical features of the procedure

N.Yu. Epifanova, K.I. Kirgizov: scientific edition 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.

Введение

Лечение детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО) кроветворной системы на современном этапе включает в себя такие агрессивные опции, как

интенсивная полихимиотерапия (ПХТ), аутологичная (ауто-ТГСК) или аллогенная (алло-ТГСК) трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Несмотря на внедрение иммунотерапии, лечебные

подходы на основе химерного антигенного рецептора (CAR) и других инновационных технологий, ПХТ и ТГСК еще долгое время будут единственными методами радикального излечения большого спектра ЗНО у детей [1, 2].

Несмотря на развитие методов сопроводительного лечения, возможности интенсификации режимов ПХТ существенно ограничены за счет развития у пациентов жизнеугрожающих (в частности, инфекционных) осложнений. Тяжелые бактериальные инфекции считаются 2-й по частоте причиной смерти у пациентов со ЗНО системы крови, уступая только рецидивам и прогрессии основного заболевания [3–5]. Еще более драматичной ситуация становится при нарушении тайминга терапии в связи с развитием указанных осложнений, что в свою очередь может приводить к формированию устойчивости популяции опухолевых клеток к проводимому лечению [5].

Для понимания и прогнозирования инфекционных осложнений у пациентов со ЗНО требуется учитывать имеющиеся факторы риска, способствующие развитию тяжелых бактериальных инфекций, к которым относятся индуцированная аплазия кроветворения, формирование «входных ворот» для инфекции как за счет повреждения слизистых и кожных покровов, так и за счет наличия у пациента установленных центрального венозного катетера (ЦВК), гастростомы, трахеостомы и др. Кроме того, к факторам риска следует отнести длительную иммуносупрессивную и предшествующую нерациональную противомикробную терапию и дефекты ухода за больным. Эти факторы, по данным ряда исследований, проведенных в стационарах онкогематологического профиля, не зависят от сроков выполнения и количества блоков ПХТ, но значительно ухудшают прогноз у пациентов в целом [4–6].

Классические представления о терапии инфекционных осложнений диктуют необходимость верификации микробного агента и локуса, однако у больных с индуцированной аплазией кроветворения зачастую не удается четко верифицировать ни агент, ни локус [7, 8]. Несмотря на это, пациентам группы риска развития инфекционных осложнений показано проведение эмпирической антимикробной терапии с учетом наиболее часто выделяемых микроорганизмов. Так, на основании имеющихся международных исследований, в которых проводился сравнительный анализ этиологии бактериемии в периоды 1991–1996 гг. и 2006–2010 гг., имеет место увеличение доли грамотрицательных бактерий в спектре инфекционных агентов. В том числе из года в год неуклонно растет увеличение штаммов, обладающих множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [9].

Частота развития грамотрицательных инфекций у детей со ЗНО при проведении ПХТ и ТГСК значительно варьирует и составляет от 7 до 70 % в зависимости факторов риска [4, 6, 10, 11]. Из них до трети пациентов умирают от этих инфекционных осложнений [5, 6, 12].

По данным международных исследований были выделены наиболее «проблемные» микроорганизмы, которые при наличии у них МЛУ повышают риск летального исхода на этапе интенсивной ПХТ и ТГСК. К ним относятся *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и некоторые другие микроорганизмы. В результате их селекции и распространения все чаще регистрируются штаммы *E.coli* и *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, резистентные к бета-лактамам антибиотикам за счет продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС или ESBP), а также мульти- и панрезистентные штаммы [13, 14].

Наиболее тяжело протекают инфекции у детей после ТГСК, связанные с *K. pneumoniae* с МЛУ, которые встречаются с частотой от 2 до 18 % [2, 4–6, 11, 12], смертность при этом достигает 60 % [5, 6, 12, 14, 15]. Неблагоприятный исход возникает вследствие колонизации с последующим развитием катетер-ассоциированной инфекции кровотока микроорганизмом, обладающим МЛУ [4].

Зачастую механизм проникновения патогена в системный кровоток у пациентов на этапе ПХТ и ТГСК обусловлен транслокацией микрофлоры через поврежденную стенку кишки. В связи с этим имеются данные о высоком риске инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными микроорганизмами с МЛУ, которые ранее были получены при посеве кала. В большинстве исследований указано, что колонизация микроорганизмами с МЛУ является важным фактором риска летальности, связанной с лечением пациентов на этапе ПХТ и ТГСК [10, 16, 17].

Предшествующий анамнез грамотрицательной инфекции напрямую связан с неудовлетворительными исходами лечения. Особенно это проявляется в случае ТГСК [10]. Однако есть и противоречивые данные, например, продемонстрированные в исследовании A. Forcina et al. (2017), указывающие на то, что предшествующая ТГСК колонизация грамотрицательной микрофлорой с МЛУ не оказывает значимого влияния на общую выживаемость, трансплантат-ассоциированную летальность или связанную с инфекцией летальность при ТГСК [18]. Тем не менее большинство ученых рекомендуют при выборе эмпирической антибактериальной терапии у пациентов на этапах ПХТ или ТГСК учитывать результаты микробиологических исследований ректальных мазков, анализов кала, мазков из зева, носоглотки, проводимых до начала этапа терапии [19]. Дополнительно принимается во внимание информация о госпитальной микрофлоре и спектре МЛУ в конкретном стационаре. Учитывая эти данные, в случае развития у пациента тяжелой фебрильной нейтропении (ФН) при выборе антимикробной терапии возможно избежать неадекватного назначения препаратов, которое не только ухудшает результаты лечения, но и способствует дальнейшему формированию лекарственной устойчивости микроорганизмов.

В России исследования по изучению опыта применения антибактериальных препаратов резерва в случае МЛУ у детей со ЗНО крайне ограничены, в связи с чем существует потребность в систематизации имеющегося опыта.

Цель данного исследования — демонстрация опыта НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООиГ), в рамках которого выбор антибактериальной терапии проводился с учетом спектра микроорганизмов, выявленных у пациента перед лечебным этапом, а также спектра МЛУ, который был обнаружен у детей со ЗНО крови на фоне нейтропении на этапах ПХТ и ТГСК.

Материалы и методы

В исследование включены 5 пациентов, которые проходили лечение в НИИ ДООиГ с октября 2019 г. по октябрь 2020 г. по поводу ЗНО кроветворной системы: 3 больных по поводу острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), 1 — миелодиспластического синдрома (МДС), и еще 1 — острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Возраст детей — от 6 до 16 лет, из них 4 девочки, 1 мальчик. Пациенты находились на разных этапах терапии основного заболевания: 3 — после алло-ТГСК, 2 — после курсов химиотерапии. У всех больных после ПХТ длительно отмечался агранулоцитоз. До начала терапии всем пациентам проводилась иден-

тификация возможной колонизации возбудителями с МЛУ в рамках скринингового обследования перед началом основного этапа лечения — у 3 детей была выявлена *K. pneumoniae* с МЛУ. Трое пациентов имели сопутствующие заболевания, потенциально повышающие риски осложнений в процессе терапии ЗНО: у 1 ребенка диагностирован хронический персистирующий гепатит G, у 1 — первичный склерозирующий холангит и неспецифический язвенный колит в стадии ремиссии и у 1 — вторичная кардиомиопатия. Все больные в рамках своего этапа лечения ЗНО получали химиотерапевтические препараты в различных комбинациях. Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Результаты

У всех пациентов на разных сроках после проведения основного этапа терапии отмечалось развитие инфекционных осложнений различной степени тяжести, в том числе пневмонии, ФН, энтероколита, орофарингеального мукозита. Вследствие этого оперативно проводился микробиологический скрининг возможных очагов инфекции — посевы биологических сред (кала, мокроты, крови, мазков со слизистых и кожи). Характеристика инфекционного статуса и исходы лечения пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Таблица 1. Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1. Initial characteristics of patients included in the study

№ пациента Patient No.	Возраст на момент начала терапии, годы Age at the time of therapy, years	Пол Gender	Основной диагноз Diagnosis	Сопутствующий диагноз Comorbidities	Основной этап терапии Stage of therapy	Применявшиеся химиотерапевтические препараты Chemotherapy agents
1	16	Ж F	ОМЛ, M2 <i>Acute myeloid leukemia, M2</i>	—	Алло-ТГСК от частично (9/10) HLA-совместимого неродственного донора <i>Allo-HSCT from HLA mismatch (9/10) unrelated donor</i>	Треосульфам, флударабин <i>Treosulfan, Fludarabine</i>
2	14	Ж F	ОЛЛ из предшественников Т-клеток <i>Acute lymphoblastic leukemia from T-cell precursors</i>	Хронический гепатит G <i>Chronic hepatitis G</i>	Гаплоидентичная ТГСК <i>Haploidentical HSCT</i>	Треосульфам, циклофосфамид, бортезомиб <i>Treosulfan, Cyclophosphamide, Bortezomib</i>
3	6	Ж F	МДС <i>Myelodysplastic syndrome</i>	Первичный склерозирующий холангит. Неспецифический язвенный колит <i>Primary sclerosing cholangitis. Ulcerative colitis</i>	Специфическая терапия МДС <i>Therapy for myelodysplastic syndrome</i>	Децитабин <i>Decitabine</i>
4	16	М	ОМЛ, M2 <i>Acute myeloid leukemia, M2</i>	Вторичная кардиомиопатия <i>Secondary cardiomyopathy</i>	Алло-ТГСК от HLA-идентичного родственного донора <i>Allo-HSCT from an HLA-identical related donor</i>	Треосульфам, мелфалан <i>Treosulfan, Fludarabine, Melphalan</i>
5	14	Ж F	ОМЛ, M1 <i>Acute myeloid leukemia, M1</i>	—	ПХТ при рецидиве ОМЛ <i>Treatment of relapse AML</i>	Флударабин, цитарабин, митоксантрон <i>Fludarabine, Cytarabine, Mitoxantrone</i>

Таблица 2. Инфекционный статус пациентов до и после начала основного этапа терапии

Table 2. Infectious status of patients before and after starting therapy

№ пациента Patient No.	До начала терапии Before starting therapy	После начала терапии After starting therapy							Исход Outcome
	Результаты микробиологического исследования Microbiological test results	Результаты микробиологического исследования Microbiological test results	Неинфекционные осложнения Non-infectious complications	Пневмония Pneumonia	Энтероколит Enterocolitis	Мукозит Mucositis	ФН Febrile neutropenia	Повышение уровней С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) Increased levels of C-reactive protein and procalcitonin	
1	Отрицательные Negative	<i>K. pneumoniae</i> (мокрота, кожа промежности, кал) <i>K. pneumoniae</i> (sputum, anus, feces)	РТПХ IV степени GVHD Grade IV	+	+	+	+	—	Смерть через 12 мес после ТГСК от инфекционных осложнений Death 12 months after HSCT from infectious complications
2	<i>K. pneumoniae</i> (мокрота) <i>K. pneumoniae</i> (sputum)	<i>K. pneumoniae</i> (мокрота) <i>K. pneumoniae</i> (sputum)	РТПХ IV степени GVHD Grade IV	—	+	+	+	+	Смерть через 2 мес после ТГСК от инфекционных осложнений Death 2 months after HSCT from infectious complications
3	Отрицательные Negative	<i>K. pneumoniae</i> (мокрота) <i>K. pneumoniae</i> (sputum)	Не было Was not	+	—	—	+	+	Жив, терапия продолжается Alive, treatment continued
4	<i>K. pneumoniae</i> (кожа промежности, кал) <i>K. pneumoniae</i> (anus, feces)	<i>K. pneumoniae</i> (кожа промежности, кал) <i>K. pneumoniae</i> (anus, feces)	Не было Was not	—	+	+	+	—	Жив через 12 мес от ТГСК, ремиссия по основному заболеванию Alive 12 months from HSCT, remission
5	<i>K. pneumoniae</i> (кожа промежности, кал) <i>K. pneumoniae</i> (anus, feces)	<i>K. pneumoniae</i> (кожа промежности, кал) <i>K. pneumoniae</i> (anus, feces)	Не было Was not	+	+	—	+	+	Жив, терапия продолжается Alive, treatment continued

У части пациентов были верифицированы возбудители с МЛУ. Данные, полученные при культуральном исследовании из вероятных очагов инфекции, представлены в табл. 3.

Помимо бактериологического исследования при развитии клинически значимых инфекционных осложнений всем пациентам выполнялся контроль показателей общего анализа крови и провоспалительных маркеров — СРБ и ПКТ.

У пациента № 1 после алло-ТГСК в связи с развитием стероидрефрактерной хронической тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), гипофункцией трансплантата требовалась массивная иммуносупрессивная терапия. На фоне эскалации иммуносупрессивной терапии и персистенции *K. pneumoniae* с МЛУ (см. табл. 3) отмечалось развитие инфекционных осложнений: ФН, двусторонней пневмонии, орофарингеального мукозита, энтероко-

лита II степени. На фоне стартовой комбинации антибактериальной терапии — меропенем, ванкомицин, амикацин, вориконазол — состояние без существенной динамики, отмечалось некоторое уменьшение интенсивности лихорадки. Смена антибактериальной терапии через 96 ч от начала лихорадки: отмена меропенема, амикацина. Учитывая данные о колонизации кишечника и верхних дыхательных путей *K. pneumoniae* с МЛУ (см. табл. 3), назначен комбинированный препарат, включающий цефтазидим и ингибитор бета-лактамаз авибактам, который эффективно подавляет бета-лактамазы А, С и частично D (ОХА-48) типов, но не активен в отношении металло-бета-лактамаз (В-типа) [20–23]. Определение генов продукции карбапенемаз у данного и всех остальных пациентов на момент исследования в клинике не проводилось.

На фоне назначения цефтазидима/авибактама в дозировке 2,5 г каждые 8 ч (масса тела пациента 50 кг,

Таблица 3. Выявленные в очагах инфекции у пациентов возбудители и их чувствительность к антибиотикам

Table 3. Identified pathogens in patients and their sensitivity to antibiotics

Антибиотико- грамма <i>Antibiogram</i>	Пациент № 1 <i>Patient No. 1</i>		Пациент № 2 <i>Patient No. 2</i>	Пациент № 3 <i>Patient No. 3</i>		Пациент № 4 <i>Patient No. 4</i>	Пациент № 5 <i>Patient No. 5</i>
	<i>K. pneumoniae</i>		<i>K. pneumoniae</i> (мокрота) <i>K. pneumoniae</i> (sputum)	<i>K. pneumoniae</i> (мокрота) <i>K. pneumoniae</i> (sputum)	<i>Proteus vulgaris</i> (кожа промежности, кал) <i>Proteus vulgaris</i> (anus, feces)	<i>K. pneumoniae</i> (кожа промежности, кал) <i>K. pneumoniae</i> (anus, feces)	<i>K. pneumoniae</i> (кожа промежности, кал) <i>K. pneumoniae</i> (anus, feces)
	Мокрота <i>Sputum</i>	Кожа промежности, кал <i>Anus, feces</i>					
Азтреонам <i>Aztreonam</i>	R (>=64)	R (>64)	R (>16)	R (>16)	—	R (>=64)	R (>=64)
Амикацин <i>Amikacin</i>	R (>=64)	S (4)	R (>32)	R (>32)	R (32)	R (16)	R (32)
Ампициллин <i>Ampicillin</i>	R (>=32)	R (>=32)	R (>16)	R (>16)	R (>16)	R (>32)	R (>16)
Амоксициллин/ клавулановая кислота <i>Amoxicillin/ clavulanic acid</i>	R (>=32)	R (>=32)	R (>32)	R (>16)	R (>32)	R (>32)	R (>32)
Гентамицин <i>Gentamicin</i>	S (2)	S (<=1)	R (>8)	R (>8)	R (4)	R (>16)	R (4)
Имипенем <i>Imipenem</i>	R (8)	R (8)	S (<=1)	S (<=1)	R (>8)	R (>8)	R (>8)
Колистин <i>Colistin</i>	R (>=16)	R (>=16)	—	—	S (<=1)	S (<=0,5)	S (<=1)
Меропенем <i>Meropenem</i>	I* (8)	R (>=16)	S (<=1)	S (<=1)	R (>8)	R (>16)	R (>8)
Триметоприм/ сульфаметок- сазол <i>Trimethoprim/ sulfamethoxazole</i>	R (>=320)	R (>=320)	R (>2/38)	R (>2/38)	R (>8/152)	R (>320)	R (>8/152)
Фосфомицин <i>Fosfomycin</i>	R (>=256)	R (>=256)	—	—	—	R (>256)	R (>256)
Пиперацillin/ тазобактам <i>Piperacillin/ tazobactam</i>	—	—	R (>64)	R (>64)	S (>4)	—	S (>4)
Цефазолин <i>Cefazolin</i>	R (>=64)	R (>=64)	R (>16)	R (>16)	—	R (>64)	—
Цефепим <i>Cefepim</i>	R (>=64)	R (>=64)	R (>16)	R (>16)	R (>16)	R (>64)	R (>16)
Цефотаксим <i>Cefotaxime</i>	R (>=64)	R (>=64)	R (>32)	R (>32)	R (>32)	R (>64)	R (>32)
Цефтазидим <i>Ceftazidime</i>	R (>=64)	R (>=64)	R (>16)	R (>16)	R (>16)	R (>16)	R (>16)
Ципрофлоксацин <i>Ciprofloxacin</i>	R (>=4)	R (>=64)	R (>2)	R (>2)	R (>1)	R (>2)	R (>1)
Цефтазидим/ авибактам <i>Ceftazidime/ avibactam</i>	—	—	—	S**	S (1/4)	S**	S (1/4)

Примечание. В скобках указаны значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) антибиотиков, интерпретированные в соответствии с критериями EUCAST 2020 г. Критерии чувствительности *K. pneumoniae* к тигециклину в таблицах EUCAST 2020 отсутствуют. В нашем исследовании МПК тигециклина штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов № 2 и № 3, составляла <=1 мкг/мл. Определения чувствительности изолятов, выделенных от пациентов № 1, № 4 и № 5, не производилось.

* — обозначение “I” соответствует зоне неопределенности (ранее — промежуточной чувствительности к антибиотикам); ** — данные антибиотикочувствительности получены диско-диффузионным методом.

Note. The values in parentheses indicate the minimum inhibitory concentrations (MIC) of antibiotics, interpreted according to the EUCAST 2020 criteria. There are no criteria for the susceptibility of *K. pneumoniae* to tigecycline in the EUCAST 2020 tables. In our study, the minimum inhibitory concentration of tigecycline of *K. pneumoniae* strains isolated from patients No. 2 and No. 3 was <= 1 µg/ml. Determination of the sensitivity of isolates isolated from patients No. 1, No. 4 and No. 5 was not performed.

* — the designation “I” corresponds to the uncertainty area (previously — an intermediate sensitivity to antibiotics); ** — data obtained antibiotic susceptibility disk diffusion method.

из расчета 62,5 мг/кг/8 ч) отмечалась нормализация температуры, купирование клинических проявлений инфекционных очагов, в динамике — санация возбудителя из мокроты. Несмотря на купирование проявлений энтероколита, в микробиологических исследованиях кала регулярно регистрировалась колонизация ранее выявленным штаммом *K. pneumoniae* с МЛУ. На рис. 1 представлена динамика клинических и лабораторных показателей пациента № 1 на фоне коррекции антибиотикотерапии.

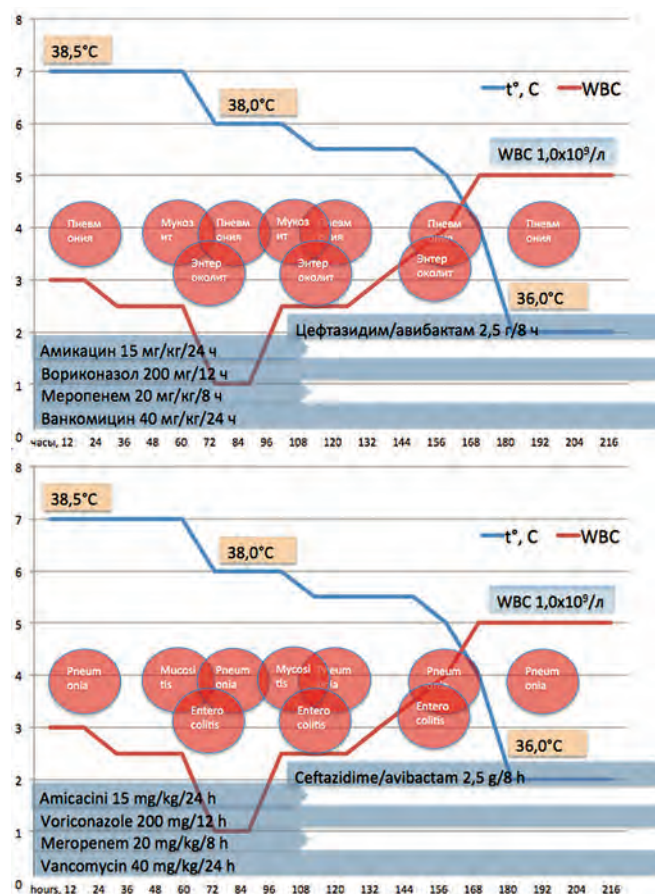


Рис. 1. Динамика клинко-лабораторного ответа пациента № 1 на антимикробную терапию. WBC (англ. сокращение от White blood cells) — лейкоциты

Fig. 1. Dynamics of the clinical and laboratory response of patient No. 1 to antimicrobial therapy. WBC (English abbreviation from White blood cells) — leukocytes

Тяжелые инфекционные осложнения у пациента № 2 манифестировали так же, как и у пациента № 1, на фоне эскалации иммуносупрессивной терапии в связи со стероидрефрактерным течением тяжелой острой РТПХ. Отмечалось развитие ФН, орофарингеального мукозита, энтероколита. На фоне комбинированной эмпирической антимикробной терапии амикацином, меропенемом, линезолидом, каспофунгином наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения кратности и интенсивности эпизодов лихорадки, однако в дальнейшем отмечалось усиление проявлений энтероколита, мукозита, повышение уровня ПКТ до 5 нг/мл, лихорадка приобрела рефрактерный характер. Учитывая неэффективность проводимой

терапии, данные микробиологических исследований (см. табл. 3), была произведена смена антимикробных препаратов: отмена меропенема, амикацина и назначение колистиметата натрия, цефтазидима/авибактама, амфотерицина В. Смена терапии привела к положительной динамике в виде снижения уровня ПКТ, редукции проявлений энтероколита, нормализации температуры тела. Однако в связи с сочетанным характером и тяжестью посттрансплантационных осложнений, включавших острую РТПХ IV степени, инфекционные осложнения с множественными очагами, гипофункцию трансплантата, не удалось предотвратить развитие у пациента синдрома системного воспалительного ответа с тенденцией к гипотензии, снижением темпов диуреза, генерализованным отеком, что привело к смерти на день +78 от алло-ТГСК на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности. Динамика клинко-лабораторного ответа пациента на антимикробную терапию представлена на рис. 2.

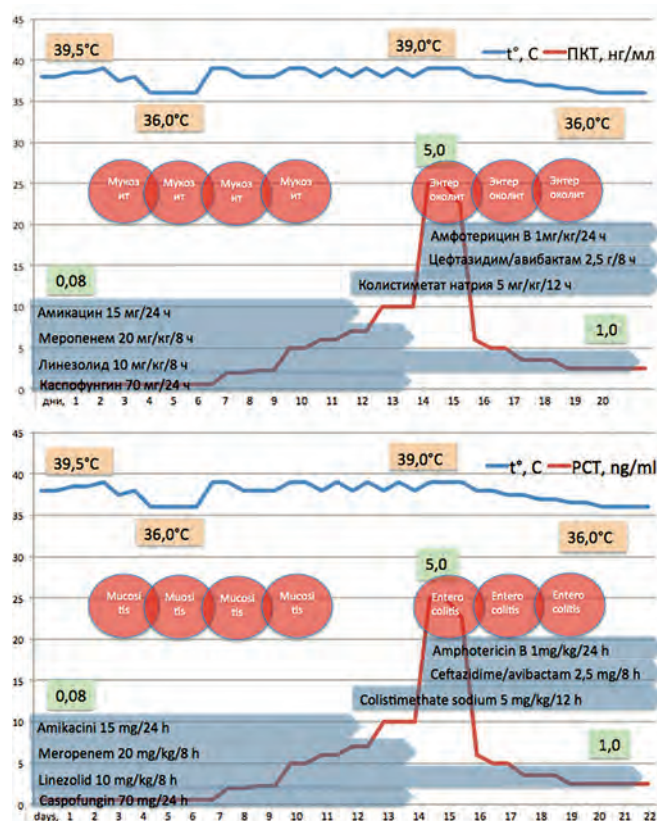


Рис. 2. Динамика клинко-лабораторного ответа пациента № 2 на антимикробную терапию

Fig. 2. Dynamics of the clinical and laboratory response of patient No. 2 to antimicrobial therapy

Инфекционные осложнения у пациента № 3 манифестировали на фоне выраженного угнетения костного мозга и высокой степени иммуносупрессии вследствие основного заболевания и проводимой химиотерапии с фебрильной лихорадкой, двусторонней пневмонией без ответа на проводимую стандартную эмпирическую антимикробную терапию в составе: меропенем, ванкомицин, полимиксин В,

вориконазол, валацикловир. В связи с сохранением рефрактерной лихорадки, сопровождающейся нарастанием провоспалительных маркеров (СРБ до 143,5 мг/л, ПКТ до 1,04 нг/мл), а также по результатам микробиологических исследований (в посевах мокроты выявлен рост *K. pneumoniae* с МЛУ, в кале — *Proteus vulgaris*, см. табл. 3) пациенту был назначен цефтазидим/авибактам внутривенно в дозировке 1,25 г каждые 8 ч (масса тела пациента 20 кг, из расчета 62,5 мг/кг/8 ч), проведена отмена меропенема. На фоне терапии через 24 ч снизились кратность и интенсивность лихорадки, а через 96 ч отмечена тенденция к снижению провоспалительных маркеров (рис. 3).

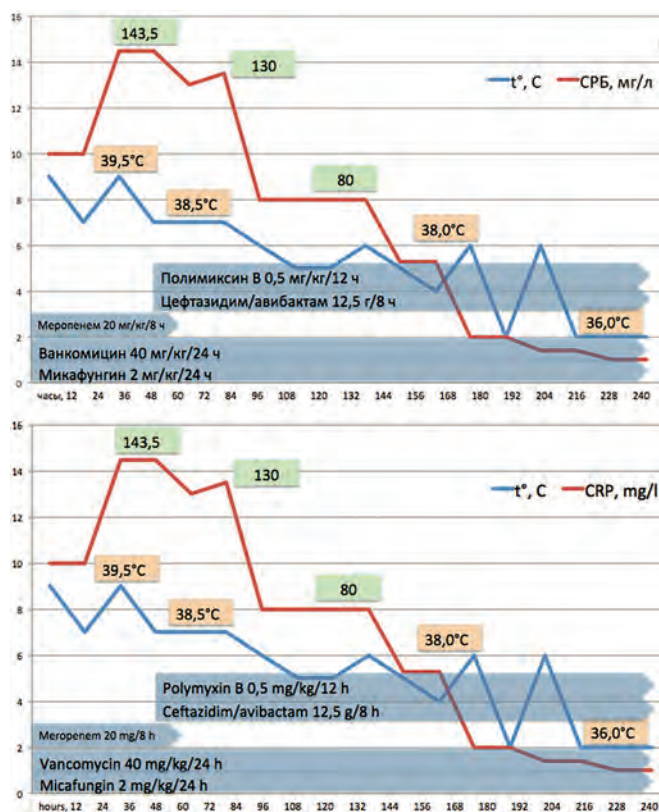


Рис. 3. Динамика клинико-лабораторного ответа пациента № 3 на антимикробную терапию

Fig. 3. Dynamics of the clinical and laboratory response of patient No. 3 to antimicrobial therapy

У пациента № 4 перед выполнением алло-ТГСК выявлена колонизация кала *K. pneumoniae* с МЛУ (см. табл. 3) без клинических проявлений. Ребенок получал стандартную схему деконтаминации кишечника препаратом рифаксимин. В раннем посттрансплантационном периоде регистрировалось развитие инфекционных осложнений: энтероколита I степени, мукозита I степени, ФН, без повышения уровня провоспалительных маркеров. Терапия включала стартовую комбинацию препаратов: меропенем, амикацин, линезолид и характеризовалась развитием полного эффекта в течение 24 ч (рис. 4). После восстановления лейкопоза и редукции всех клинически значимых инфекционных очагов в нескольких последовательных микробиологических исследованиях кала сохра-

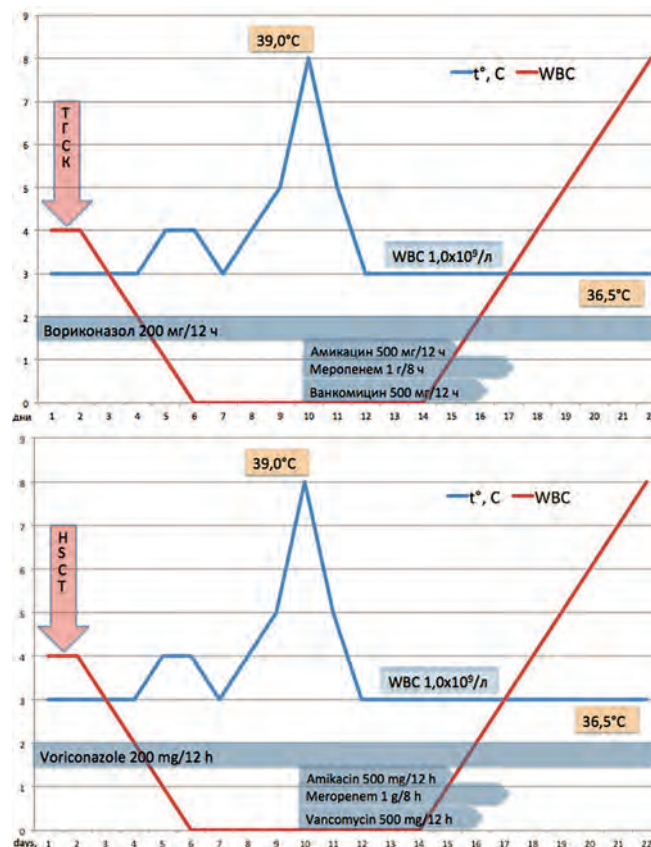


Рис. 4. Динамика клинико-лабораторного ответа пациента № 4 на антимикробную терапию

Fig. 4. Dynamics of the clinical and laboratory response of patient No. 4 to antimicrobial therapy

нялась колонизация *K. pneumoniae* с МЛУ без клинических проявлений.

В анамнезе пациента № 5 с рецидивом ОМЛ после гаплоидентичной ТГСК имел место эпизод сепсиса с верификацией *K. pneumoniae* с МЛУ в гемокультуре, а также наблюдалась продолжительная колонизация *K. pneumoniae* с МЛУ в желудочно-кишечном тракте по результатам микробиологических исследований кала и мазков с кожи промежности, которая сохранялась перед этапом противорецидивного блока ПХТ. При этом очагов инфекции у пациента клинически не определялось. После проведения противорецидивного курса на 7-й день у больного манифестировала ФН без повышения провоспалительных маркеров, без клинически определяемых очагов инфекции. Эмпирически была начата терапия пиперациллином/тазобактамом с временным положительным эффектом в виде нормализации температуры тела, однако в течение последующих 2 дней отмечалась отрицательная динамика в состоянии пациента, увеличение кратности и интенсивности лихорадки, появление диарейного синдрома, повышение провоспалительных маркеров (СРБ максимально до 303,2 мг/кг, ПКТ до 1,05 нг/мл), патогномоничные признаки развития пневмонии по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. В связи с этим и с учетом результатов микробиологического скрининга (см. табл. 3) больному выполнена смена антибактериальной терапии: отме-

на пиперациллина/тазобактама и назначение цефтазидима/авибактама, ванкомицина. На фоне данной комбинации препаратов отмечалась положительная динамика в течении инфекционного процесса у пациента, снижение интенсивности и кратности лихорадки, уменьшение уровня провоспалительных маркеров (рис. 5), разрешение диарейного синдрома. Учитывая глубокую аплазию кроветворения, продолжительность терапии составила 14 дней. При динамическом микробиологическом обследовании в дальнейшем колонизации *K. pneumoniae* с МЛУ не определялось.

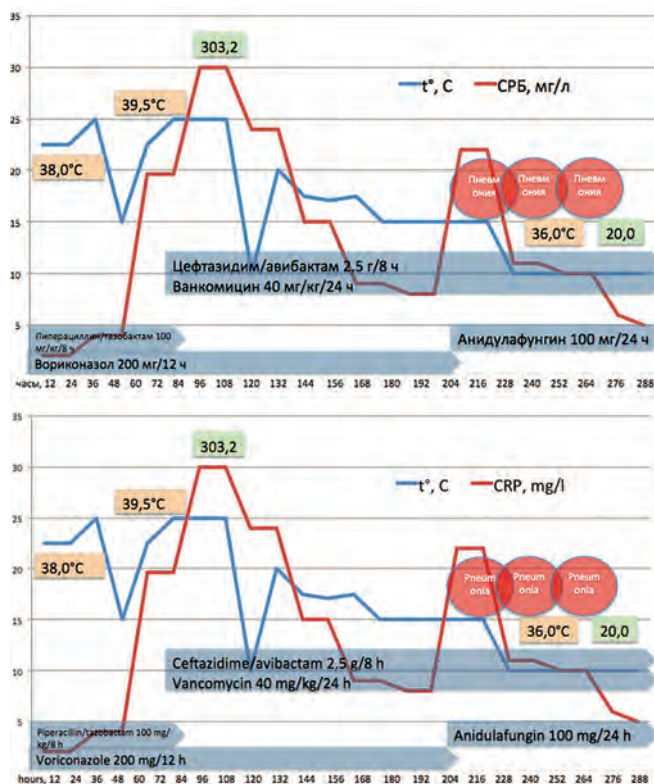


Рис. 5. Динамика клинико-лабораторного ответа пациента № 5 на антимикробную терапию

Fig. 5. Dynamics of the clinical and laboratory response of patient No. 5 to antimicrobial therapy

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют высокую важность формирования представления о риске развития инфекций, обусловленных микроорганизмами с МЛУ, у пациентов после интенсивной ПХТ и ТГСК.

В представленном материале показано, что у пациентов со ЗНО кроветворной системы с индуцированной аплазией кроветворения и в иммуносупрессивном статусе после ПХТ и на этапе ТГСК с доказанной колонизацией *K. pneumoniae* могут развиваться тяжелые жизнеугрожающие инфекционные осложнения. Учитывая длительное использование антибиотиков в анамнезе, эти больные находятся в группе высокого риска по развитию инфекций, связанных с микроорганизмами, имеющими МЛУ.

Принимая во внимание высокий риск летального исхода, данным пациентам требуется ранняя ини-

циация терапии антибактериальными препаратами «резерва» вне текущих стандартных протоколов эмпирической антибактериальной терапии при развитии у них ФН. Наш опыт показал, что зачастую базовые протоколы могут быть неадекватными тяжести состояния данных больных в конкретный промежуток времени.

Помимо адекватного выбора препаратов важную роль играет своевременность начала терапии, описанная в ряде исследований. Так, фактор «золотого часа», который включен в протокол Sepsis-3, принятый Обществом критической медицины (Society of Critical Care Medicine) в 2016 г. и Европейским обществом интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine) [24], мог оказать драматическое влияние на исход терапии у пациента № 2, которому эффективная противoinфекционная терапия была начата позже ввиду кратковременного клинического ответа на стандартную эмпирическую комбинацию антибиотиков для лечения ФН [24–27]. В посттрансплантационном периоде в клиническом примере № 4 не было клинических проявлений тяжелого энтероколита, что не привело к развитию системного инфекционного синдрома, несмотря на предшествующую колонизацию *K. pneumoniae* с МЛУ. Это свидетельствует в пользу того, что для развития системного инфекционного процесса даже у пациентов на этапе ПХТ или ТГСК необходимы дополнительные факторы, такие как РТПХ, тяжелый мукозит или другой очаговый инфекционный процесс, либо клинические проявления синдрома системного воспалительного ответа [28]. Опыт терапии пациентов в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева показал, что колонизация *K. pneumoniae* с МЛУ может являться причиной развития тяжелого системного инфекционного синдрома на любом этапе терапии или до ее начала как в ранние, так и в отдаленные сроки после ПХТ или ТГСК, что подтверждено и в ряде других исследований [10]. Эффективность стандартных протоколов эмпирической антибактериальной терапии по нашему опыту отмечена лишь в 1 случае у пациента № 4, у которого после алло-ТГСК не было клинических проявлений тяжелого мукозита, энтероколита или иных факторов риска, а также не определялись биохимические маркеры системного воспалительного ответа. В ситуации, когда мы регистрировали данные факторы, стандартная схема эмпирической антибактериальной терапии не оказала положительного влияния на инфекционные осложнения, и потребовалось назначение комбинации антибиотиков с максимально широким спектром активности. Одновременное применение нескольких антибиотиков, эффективных в отношении *K. pneumoniae* с МЛУ, таких как колистиметат натрия, полимиксин В, тигециклин, у пациентов онкологического профиля описано в ряде публикаций [19, 29]. По нашим данным, комбинации нескольких препаратов, активных против грамотрицательных бактерий, оказались эффективными в отношении инфекционного процесса у пациентов № 2 и № 3.

В качестве дополнения к колистиметату натрия у пациента № 2 и полимиксину В у пациента № 3 был назначен препарат цефтазидим/авибактам. В последнее время он рекомендован к применению у пациентов со ЗНО кроветворной системы и все более широко включается в схемы терапии тяжелых госпитальных инфекций, обладающих МЛУ [20–23, 27]. И даже на немногочисленной группе пациентов в нашем обзоре было отмечено, что своевременная смена антибактериальной терапии с включением в комбинации цефтазидима/авибактама, обладающего активностью в отношении полирезистентных карбапенем-резистентных *K. pneumoniae*, оказывала влияние на эффективность терапии, а у пациента № 5 привела к полной эрадикации возбудителя из всех локусов. Из рис. 1 и 5 (пациенты № 1 и № 5) видно, что продолжительность антибактериальной терапии в случае ее эффективности зависит не только от клинических данных, но и от длительности агранулоцитоза. В рекомендациях групп специалистов по изучению инфекционных осложнений (Sepsis-3, ECIL4, IDWP, EBMT, EORTC, ICHS) деэскалация или прекращение комбинированной антибактериальной терапии рекомендованы через несколько дней после получения ответа на терапию и/или клинического улучшения, а также при регистрации санации очага инфекции [30].

Особо требуется выделить необходимость обеспечения доступности препаратов резерва для быстрого

начала антибиотикотерапии. Было показано, что такой препарат, как цефтазидим/авибактам, должен быть доступен в круглосуточном режиме для своевременного назначения пациентам.

Заключение

Исходя из опыта лечения тяжелых инфекционных осложнений, вызванных *K. pneumoniae* с МЛУ, у детей со ЗНО кроветворной системы в НИИ ДООГ показана необходимость рутинного исследования колонизации штаммами, обладающими МЛУ. Однако до настоящего времени не существует четко сформированного протокола оценки и дальнейшей стратегии мониторинга.

Кроме того, до сих пор остается спорным вопрос о том, существует ли зависимость между колонизацией определенным возбудителем и исходом ПХТ и ТГСК и следует ли назначать терапию на основании результатов микробиологических исследований в отсутствие клинических проявлений инфекционного процесса и дополнительных факторов риска. Суммируя наш ограниченный опыт, можно сделать вывод о необходимости дополнительного изучения и выделения факторов риска развития тяжелых инфекционных осложнений, обусловленных *K. pneumoniae* с МЛУ, у пациентов на этапе ПХТ и ТГСК, а также создания алгоритмов ведения такой группы крайне сложных больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Трахтман П.Е., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Киргизов К.И. Итоги двадцатилетнего опыта трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2011;90(4):12–6. [Skorobogatova E.V., Balashov D.N., Trakhtman P.E., Maschan A.A., Rumyantsev A.G., Kirgizov K.I. Results of twenty years of experience in hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2011;90(4):12–6. (In Russ.)].
2. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы и перспективы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015;2(2):28–42. doi: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42. [Afanasiev B.V., Zubarovskaya L.S., Moiseev I.S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: now, problems and prospects. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2015;2(2):28–42. (In Russ.)].
3. Multani A., Allard L.S., Wangjam T., Sica R.A., Epstein D.J., Rezvani A.R., Ho D.Y. Missed diagnosis and misdiagnosis of infectious diseases in hematopoietic cell transplant recipients: an autopsy study. *Blood Adv* 2019;3(22):3602–12. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000634.
4. Ge J., Yang T., Zhang L., Zhang X., Zhu X., Tang B., Wan X., Tong J., Song K., Yao W., Sun G., Sun Z., Liu H. The incidence, risk factors and outcomes of early bloodstream infection in patients with malignant hematologic disease after unrelated cord blood transplantation: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):654. doi: 10.1186/s12879-018-3575-x.
5. Mikulska M., Del Bono V., Bruzzi P., Raiola A. M., Gualandi F., Van Lint M.T., Bacigalupo A., Viscoli C. Mortality after bloodstream infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. *Infection* 2012;40(3):271–8. doi: 10.1007/s15010-011-0229-y.
6. Wang L., Wang Y., Fan X., Tang W., Hu J. Prevalence of Resistant Gram-Negative Bacilli in Bloodstream Infection in Febrile Neutropenia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(45):e1931. doi: 10.1097/MD.0000000000001931.
7. Riccardi N., Rotulo G.A., Castagnola E. Definition of Opportunistic Infections in Immunocompromised Children on the Basis of Etiologies and Clinical Features: A Summary for Practical Purposes. *Curr Pediatr Rev* 2019;15(4):197–206. doi: 10.2174/1573396315666190617151745.
8. Heinz W.J., Buchheidt D., Christopheit M., von Lilienfeld-Toal M., Cornely O.A., Einsele H., Karthaus M., Link H., Mahlberg R., Neumann S., Ostermann H., Penack O., Ruhnke M., Sandherr M., Schiel X., Vehreschild J.J., Weissinger F., Maschmeyer G. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2017;96(11):1775–92. doi: 10.1007/s00277-017-3098-3.
9. Mikulska M., Viscoli C., Orasch C., Livermore D.M., Averbuch D., Cordonnier C., Akova M.; Fourth European Conference on Infections in Leukemia Group (ECIL-4), a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ELN and ESGICH/ESCMID. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2014;68(4):321–31. doi: 10.1016/j.jinf.2013.12.006.
10. Girmenia C., Bertaina A., Piciocchi A., Perruccio K., Algarotti A., Busca A., Cattaneo C., Raiola A.M., Guidi S., Iori A.P., Candoni A., Irrera G., Milone G., Marcacci G., Scimè R., Musso M., Cudillo L., Sica S., Castagna L., Corradini P., Marchesi F., Pastore D., Alessandrino E.P., Annaloro C., Ciceri F., Santarone S., Nassi L., Farina C., Viscoli C., Rossolini G.M., Bonifazi F., Rambaldi A.; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) and Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI). Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation:

- An Italian Prospective Multicenter Survey. Clin Infect Dis 2017;65(11):1884–96. doi: 10.1093/cid/cix690.
11. Martín-Peña A., Aguilar-Guisado M., Espigado I., Parody R., Miguel Cisneros J. Prospective study of infectious complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Transplant 2011;25(3):468–74. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01286.x.
 12. Gomez S., Fynn A.B., Fernanda S., Cecilia V., Sung L. Early bacterial and fungal infection in children receiving allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in Argentina. Pediatr Transplant 2018;22(1). doi: 10.1111/ptr.13070.
 13. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., Boeckh M.J., Ito J.J., Mullen C.A., Raad I.I., Rolston K.V., Young J.A., Wingard J.R.; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2011;52(4):e56–93. doi: 10.1093/cid/cir073.
 14. Averbuch D., Tridello G., Hoek J., Mikulska M., Akan H., Yanez San Segundo L., Pabst T., Özgelik T., Klyasova G., Donnini I., Wu D., Gülbas Z., Zuckerman T., Botelho de Sousa A., Beguin Y., Xhaard A., Bachy E., Ljungman P., de la Camara R., Rascon J., Ruiz Camps I., Vitek A., Patriarca F., Cudillo L., Vrhovac R., Shaw P.J., Wolfs T., O'Brien T., Avni B., Silling G., Al Sabty F., Graphakos S., Sankelo M., Sengeloef H., Pillai S., Matthes S., Melanthiou F., Iacobelli S., Styczynski J., Engelhard D., Cesaro S. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. Clin Infect Dis 2017;65(11):1819–28. doi: 10.1093/cid/cix646.
 15. Forcina A., Baldan R., Marasco V., Cichero P., Bondanza A., Novello M., Piemontese S., Soliman C., Greco R., Lorentino F., Giglio F., Messina C., Carrabba M., Bernardi M., Peccatori J., Moro M., Biancardi A., Nizzero P., Scarpellini P., Cirillo D.M., Mancini N., Corti C., Clementi M., Ciceri F. Control of infectious mortality due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2017;52(1):114–9. doi: 10.1038/bmt.2016.234.
 16. Sadowska-Klasa A., Piekarska A., Prejzner W., Bieniaszewska M., Hellmann A. Colonization with multidrug-resistant bacteria increases the risk of complications and a fatal outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Ann Hematol 2018;97(3):509–17. doi: 10.1007/s00277-017-3205-5.
 17. Scheich S., Lindner S., Koenig R., Reinheimer C., Wichelhaus T.A., Hogardt M., Besier S., Kempf V.A.J., Kessel J., Martin H., Wilke A.C., Serve H., Bug G., Steffen B. Clinical impact of colonization with multidrug-resistant organisms on outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. Cancer 2018;124(2):286–96. doi: 10.1002/cncr.31045.
 18. Forcina A., Lorentino F., Marasco V., Oltolini C., Marcatti M., Greco R., Lupo-Stanghellini M.T., Carrabba M., Bernardi M., Peccatori J., Corti C., Ciceri F. Clinical Impact of Pretransplant Multidrug-Resistant Gram-Negative Colonization in Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2018;24(7):1476–82. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.02.021.
 19. Averbuch D., Cordonnier C., Livermore D.M., Mikulska M., Orasch C., Viscoli C., Gyssens I.C., Kern W.V., Klyasova G., Marchetti O., Engelhard D., Akova M.; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). Haematologica 2013;98(12):1836–47. doi: 10.3324/haematol.2013.091330.
 20. Mazuski J.E., Gasink L.B., Armstrong J., Broadhurst H., Stone G.G., Rank D., Llorens L., Newell P., Pacht J. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. Clin Infect Dis 2016;62(11):1380–9. doi: 10.1093/cid/ciw133.
 21. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018;20(1):24–34. doi: 10.36488/cmac.2018.1.24-34. [Kozlov R.S., Stetsyuk O.U., Andreeva I.V. Ceftazidime-avibactam: new rules for the game against multidrug-resistant gram-negative bacteria. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2018;20(1):24–34. (In Russ.)].
 22. Castón J.J., Lacort-Peralta I., Martín-Dávila P., Loeches B., Tabares S., Temkin L., Torre-Cisneros J., Paño-Pardo J.R. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in hematologic patients. Int J Infect Dis 2017;59:118–23. doi: 10.1016/j.ijid.2017.03.021.
 23. Shaw E., Rombauts A., Tubau F., Padullés A., Càmarà J., Lozano T., Cobo-Sacristán S., Sabe N., Grau I., Rigo-Bonnin R., Dominguez M.A., Carratalà J. Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. J Antimicrob Chemother 2018;73(4):1104–6. doi: 10.1093/jac/dkx496.
 24. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
 25. Satlin M.J., Cohen N., Ma K.C., Gedrimaitė Z., Soave R., Askin G., Chen L., Kreiswirth B.N., Walsh T.J., Seo S.K. Bacteremia due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in neutropenic patients with hematologic malignancies. J Infect 2016;73(4):336–45. doi: 10.1016/j.jinf.2016.07.002.
 26. Mokart D., Slehofer G., Lambert J., Sannini A., Chow-Chine L., Brun J.P., Berger P., Duran S., Faucher M., Blache J.L., Saillard C., Vey N., Leone M. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. Intensive Care Med 2014;40(1):41–9. doi: 10.1007/s00134-013-3148-9.
 27. Orasch C., Averbuch D., Mikulska M., Cordonnier C., Livermore D.M., Gyssens I.C., Klyasova G., Engelhard D., Kern W., Viscoli C., Akova M., Marchetti O.; 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4); joint venture of Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (IDWP-EBMT); Infectious Diseases Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (IDG-EORTC); International Immunocompromised Host Society (ICHS); European Leukemia Net (ELN) and European Study Group on Infections in Immunocompromised Hosts of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESGICH-ESCMID). Discontinuation of empirical antibiotic therapy in neutropenic leukaemia patients with fever of unknown origin is ethical. Clin Microbiol Infect 2015;21(3):e25–7. doi: 10.1016/j.cmi.2014.10.014.
 28. D'Amico F., Soverini M., Zama D., Consolandi C., Severgnini M., Prete A., Pession A., Barone M., Turrone S., Biagi E., Brigidi P., Masetti R., Rampelli S., Candela M. Gut resistome plasticity in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Sci Rep 2019;9(1):5649. doi: 10.1038/s41598-019-42222-w.
 29. Karaikos I., Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. Expert Opin Pharmacother 2014;15(10):1351–70. doi: 10.1517/14656566.2014.914172.
 30. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C., Livermore D.M., Mikulska M., Viscoli C., Gyssens I.C., Kern W.V., Klyasova G., Marchetti O., Engelhard D., Akova M.; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica 2013;98(12):1826–35. doi: 10.3324/haematol.2013.091025. Erratum in: Haematologica 2014;99(2):400. PMID: 24323983.