

Проблема полирезистентной микрофлоры в лечении лимфом у детей

Т.Т. Валиев, Н.В. Матинян, Н.Ю. Епифанова, С.С. Бабелян, Е.В. Захарова,
Т.С. Бельшева, Е.Г. Громова, К.И. Киргизов, В.Г. Поляков, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Основу современных высокоэффективных программ лечения лимфом у детей составляет интенсивная, риск-адаптированная терапия, проведение которой сопровождается развитием глубокой аплазии кроветворения. В условиях миелотоксического агранулоцитоза происходит присоединение инфекционных осложнений, результаты лечения которых зависят от длительности и степени выраженности агранулоцитоза, а также чувствительности возбудителя к противомикробным средствам. Полирезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и др. представляют собой серьезную проблему в комплексной сопроводительной терапии постхимиотерапевтических осложнений, когда даже мультидисциплинарный подход с привлечением детских онкологов/гематологов, микробиологов, клинических фармакологов, хирургов, специалистов по экстракорпоральным методам детоксикации и интенсивной терапии оказывается неэффективным.

Ключевые слова: лимфомы, лечение, сопроводительная терапия, инфекционные осложнения, полирезистентная микрофлора

Для цитирования: Валиев Т.Т., Матинян Н.В., Епифанова Н.Ю., Бабелян С.С., Захарова Е.В., Бельшева Т.С., Громова Е.Г., Киргизов К.И., Поляков В.Г., Варфоломеева С.Р. Проблема полирезистентной микрофлоры в лечении лимфом у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(2):108–16.

A problem of multi-drug resistant infectious in pediatric lymphoma treatment

T.T. Valiev, N.V. Matinyan, N.Yu. Epifanova, S.S. Babelyan, E.V. Zakharova,
T.S. Belysheva, E.G. Gromova, K.I. Kirgizov, V.G. Polyakov, S.R. Varfolomeeva

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

The basis of modern high-effective therapeutic programs for pediatric lymphomas is an intensive, risk-adopted therapy, which complicated with myelosuppression. In myelotoxic agranulocytosis condition infectious complications are often and its treatment results depend on duration and level of agranulocytosis, and sensitivity of microorganism to antimicrobial agents. Multi-drug resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and etc. are a serious problem in supportive care of postchemotherapy complications, when even multidisciplinary approach with pediatric oncologists/hematologists, microbiologists, clinical pharmacists, surgeons, specialists in extracorporeal blood purification modalities and intensive care are ineffective.

Key words: lymphomas, treatment, supportive care, infectious complications, multi-drug-resistant infectious

For citation: Valiev T.T., Matinyan N.V., Epifanova N.Yu., Babelyan S.S., Zakharova E.V., Belysheva T.S., Gromova E.G., Kirgizov K.I., Polyakov V.G., Varfolomeeva S.R. A problem of multi-drug resistant infectious in pediatric lymphoma treatment. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(2):108–16.

Информация об авторах

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>

Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, SPIN-код: 9829-6657

Н.Ю. Епифанова: д.м.н., заведующая отделением клинической фармакологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: ne_nato2007@mail.ru

С.С. Бабелян: к.м.н., врач-детский онколог детского отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: stepan.babelyan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8072-9173>

Е.В. Захарова: к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_zaharova_61@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2790-6673>

Т.С. Бельшева: д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Е.Г. Громова: д.м.н., врач отделения реанимации и интенсивной терапии № 1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: e_gromova05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4633-8301>

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>

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургическим № 1, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

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 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: timurvaliev@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1469-2365

N. V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: n9031990633@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-7805-5616, SPIN-code: 9829-6657

N. Yu. Epifanova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Pharmacology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ne_nato2007@mail.ru

S. S. Babelyan: Cand. of Sci. (Med.), 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 the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: stepan.babelyan@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8072-9173

E. V. Zakharova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Department of Radiology 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: elena_zakharova_61@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2790-6673

T. S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; https://orcid.org/0000-0001-5911-553X

E. G. Gromova: Dr. of Sci. (Med.), Doctor of the Department of Reanimation and Intensive Care No. 1 of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: e_gromova05@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-4633-8301

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

V. G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Surgery Department No. 1, Advisor to the Director 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: vgp-04@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8096-0874, SPIN-code: 8606-3120

S. R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director 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: s.varfolomeeva@ronc.ru; https://orcid.org/0000-0001-6131-1783

Вклад авторов

T. T. Валиев, Н. В. Матинян, Н. Ю. Епифанова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, научное редактирование статьи

T. С. Бельшева, С. С. Бабелян, Е. В. Захарова, Е. Г. Громова: предоставление и анализ клинического материала, описание клинического случая, анализ полученных данных

К. И. Киргизов, В. Г. Поляков, С. Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

T. T. Valiev, N. V. Matinyan, N. Yu. Epifanova: article design development, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, scientific edition of the article

T. S. Belysheva, S. S. Babelyan, E. V. Zakharova: presentation and analysis of clinical data, description of the clinical case, analysis of the data obtained

K. I. Kirgizov, V. G. Polyakov, S. R. Varfolomeeva: article design development, 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.

Актуальность

Современные достижения химиотерапии (ХТ) и сопроводительного лечения позволили получить показатели многолетней выживаемости детей с неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина, превышающие 90 % [1, 2]. Тем не менее проблема токсичности проводимой терапии и сопутствующих инфекционных осложнений (ИО) является весьма актуальной, поскольку может стать причиной летального исхода. При анализе спектра идентифицируемых возбудителей ИО при лимфомах оказалось, что бактериальная природа ИО подтверждена в 80,6 %, вирусная – в 11,1 %, грибковая – 8,3 % [3]. Несмотря на весь комплекс проводимой сопроводительной терапии, включающей эмпирическое (а при микробиологическом подтверждении – этиотропное) назначение антимикробных препаратов, летальность при развитии сепсиса составляет 27 % и этот показатель повышается в условиях лейко- и нейтропении, при проведении инотропной поддержки, искусственной вентиляции легких и заместительной почечной терапии [4]. При восстановлении показателей нейтрофилов и лейкоцитов периферической крови вероятность купирования ИО достоверно повышается, но

септический процесс запускает каскад цитокиновых реакций, высвобождение эндотоксинов, которые тормозят восстановление лейкоцитов. По мере увеличения длительности лейкопении и агранулоцитоза повышается риск летальности от ИО [5].

Не менее важной проблемой терапии ИО, развившихся на фоне нейтропении в постхимиотерапевтическом периоде, является чувствительность возбудителя к противомикробным средствам. В настоящее время все большее число внутрибольничных штаммов оказываются резистентными к антибактериальным средствам. Так, *Pseudomonas aeruginosa* в 55,5 % оказывается устойчива к меропенему, в 62 % – к пиперациллину/тазобактаму и в 67,5 % – к имипенему/циластатину. Еще одним возбудителем, способным формировать механизмы устойчивости к широкому спектру антибиотиков, включая карбапенемы, является *Acinetobacter baumannii*. Основным механизмом устойчивости *A. baumannii* к карбапенемам в настоящее время является продукция приобретенных карбапенемаз, относящихся к группе класса D OXA-24/40, и в меньшей степени OXA-23. Карбапенемазы этих групп обнаруживаются у штаммов различных генотипов, однако большинство продуцентов карбапенемаз

принадлежат к 3 генетическим линиям, известным как «международные клоны высокого риска». По данным многоцентрового исследования «МАРАФОН 2015–2016», на территории России циркулируют штаммы CC944OXF/CC78PAS, для которых характерна высокая частота устойчивости ко всем антибиотикам, и продукция карбапенемаз группы OXA-24/40 [6]. На сегодняшний день наибольшее клиническое значение имеет высокая распространенность резистентности нозокомиальных штаммов энтеробактерий к цефалоспорином и карбапенемам. Устойчивость к цефалоспорином среди госпитальных штаммов энтеробактерий в России достигла уровня более 70 %, главным образом вследствие распространения β-лактамаз расширенного спектра, преимущественно группы CTX-M. Отмечается увеличение частоты приобретенной резистентности *Klebsiella pneumoniae* к не-β-лактамам антибиотикам (фторхинолонам, аминогликозидам). Регистрируются изоляты *K. pneumoniae*, резистентные к колистину. Серьезной угрозой для пациентов является рост устойчивости *K. pneumoniae* к карбапенемам. В первую очередь это продуценты карбапенемаз типа OXA-48, NDM, KPC, комбинации продукции карбапенемаз OXA 48 + NDM [7]. В условиях персистенции полирезистентной микст-флоры, сопроводительная терапия таких пациентов представляет собой крайне сложную задачу.

Клинический случай

Первые признаки заболевания у **больного Г.**, 11 лет, отмечены в сентябре 2019 г., когда родители обнаружили гнойничковые элементы на коже нижних конечностей и мошонке. За медицинской консультацией не обращались, в домашних условиях проводили местное лечение мазью, содержащей диоксометилтетрагидропиримидин и хлорамфеникол. В течение 1–2 дней происходило вскрытие гнойничковых элементов с последующим заживлением ран вторичным натяжением.

В октябре 2019 г. была отмечена отрицательная динамика в виде образования безболезненных, плотных, ограниченно подвижных, опухолевых узлов на коже голени, лечение которых продолжалось в домашних условиях. Через 2–3 нед у больного появились жалобы на боли в голени при ходьбе, а количество и размеры опухолевых элементов увеличились с распространением на кожу правого предплечья.

В ноябре 2019 г. родители с ребенком впервые обратились за медицинской помощью в Краевую детскую клиническую больницу на консультацию к врачу-хирургу. С направительным диагнозом «флегмоны обеих голеней» ребенок был срочно госпитализирован в хирургическое отделение, где проведено вскрытие и дренирование флегмон обеих голеней. Проведена биопсия кожи, по результатам гистологического исследования – элементы воспаления и некроза. При комплексном обследовании больного, включавшем рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ) органов грудной клетки (ОГК) и брюшной полости (ОБП), ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей, периферических лимфатических узлов (ЛУ), общий и биохимический анализы

крови, признаков опухолевого процесса выявлено не было. В связи с генерализованным характером кожных поражений рекомендована повторная биопсия опухолевого образования кожи, от которой родители ребенка отказались. В условиях стационара больному проводилась системная антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия. Данных об идентифицированном возбудителе из крови, с поверхности патологических элементов кожи предоставлено не было. Местное лечение заключалось в хирургической обработке ран и наложении повязок с антисептическими препаратами. Проводимое лечение позволило получить умеренный положительный эффект в виде уменьшения болевого синдрома и сокращения размеров опухолевых образований кожи голеней. Полученный эффект стал причиной отказа родителей от дальнейшего лечения.

На фоне проводимой в домашних условиях местной терапии растворами антисептиков в декабре 2019 г. произошло изъязвление опухолевых узлов на коже голеней с последующим формированием некроза с гнилостным запахом. На коже шеи в верхней трети справа появилось округлое, болезненное красно-коричневое опухолевое образование размером около 4 см. Данное образование характеризовалось быстрым увеличением в размерах и в течение 2 дней распространилось на заушную область.

В связи с ухудшением состояния 20.01.2020 родители вызвали бригаду скорой медицинской помощи, которая доставила ребенка в тяжелом состоянии в Краевую детскую клиническую больницу. При осмотре и пальпации правая голень горячая, отечная, по переднелатеральной и переднемедиальной поверхности определялась инфильтрация мягких тканей и множественные язвы диаметром до 6 см, с некрозом без четких границ. На поверхности язв – гнойное отделяемое. Мягкие ткани левой голени в аналогичном состоянии, но размеры язв достигали 9 см в диаметре. Движения в голеностопных и коленных суставах сохранены в полном объеме, безболезненные. Лицо отечное, воспалительный отек распространялся на мягкие ткани подглазничной, височной, щечной околоушно-жевательной, поднижнечелюстной и заушной области справа, глазная щель справа сужена. Кожа над зоной отека синюшно-бордового цвета, напряженная, в складку не собирается, пальпация резко болезненная, признаков флюктуации нет, открывание рта ограничено. Видимые слизистые бледно-розовые, чистые. На коже передней грудной стенки справа и слева – узловое образование размером до 2 × 2 см, плотные, умеренно подвижные, болезненные, кожные покровы над образованиями не изменены, флюктуации нет.

22.01.2020 ребенку выполнена РКТ с внутривенным контрастированием, которая позволила выявить объемное образование шеи, мягких тканей головы, надключичной области справа с прорастанием мышечных и сосудистых структур шеи, деформацией ротоглотки. Аналогичные по структуре образования определялись в мягких тканях голеней с начальными проявлениями деструктивных изменений правой большеберцовой кости. Множественные очаговые образования визуализировались в подкожной клетчатке передней грудной

стенки, брюшной и поясничной областях. Отмечалось увеличение размеров ЛУ парааортальных, мезентериальных, паховых и надключичных групп. Кроме того, в нижней трети правой лучевой кости выявлен очаг деструкции размером 23×10 мм, овальной формы, с утолщением кортикального слоя и признаками линейного периостита. Над зоной деструкции – мягкотканый компонент овальной формы с четким, ровным контуром размером 27×18 мм, неоднородной структуры по типу кисты с накоплением контрастного препарата. Аналогичную структуру имели множественные очаговые образования в мягких тканях ягодичной области слева размером 49×40 мм, в мышцах средней трети правого бедра по латеральной поверхности (29×19 мм), в мышцах обеих голеней размеры образований были максимальными – 160×54 мм. В мягких тканях правого предплечья визуализировался ЛУ до 12 мм, в правой подключичной области – ЛУ округлой формы до 21 мм, в области правой голени до 12 мм, паховые с обеих сторон до 31 мм, подвздошные до 34 мм, мезентериальные, парааортальные, забрюшинные – до 15 мм, накапливающие контрастный препарат. Со стороны ОГК и ОБП – без патологических изменений. В брюшной полости и правой плевральной полости – небольшое количество жидкости. По данным РКТ головного мозга отмечены признаки умеренной гидроцефалии, без очаговых образований.

В общем анализе крови (ОАК) лейкоцитоз – $32,6 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 83 %, лимфоциты – 9 %, моноциты – 4 %, эозинофилы – 4 %, эритроциты – $4,55 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 107 г/л, тромбоциты – 707×10^9 /л, СОЭ – 5 мм/ч.

В биохимическом анализе крови отмечалось повышение ферритина до 1122,4 нг/мл, С-реактивного белка (СРБ) до 117,6 мг/л, аспаратаминотрансферазы до 67,3 Ед/л, аланинаминотрансферазы до 54,7 Ед/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 566 Ед/л, гипоальбуминемия до 33 г/л.

По данным миелограммы из 2 точек признаков опухолевого поражения костного мозга не отмечено.

30.01.2020 проведена биопсия образования передней грудной стенки. При гистологическом исследовании определялись фрагменты жировой и соединительной ткани, содержащие инфильтрат из крупных клеток с обильной амфифильной цитоплазмой, везикулярными ядрами. Хроматин в ядрах был глыбчатым, в части ядер – эозинофильные нуклеолы. Митотическая и апоптотическая активность высокая. Среди клеток опухолевого инфильтрата присутствовали многочисленные макрофаги. По данным иммуногистохимического исследования опухолевые клетки были позитивны по CD30, ALK, Granzyme B и негативны по TIA-1, TdT, EMA. Реактивный компонент опухоли представлен единичными T- и B-лимфоцитами. Полученная иммуноморфологическая картина была характерна для анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ), ALK-позитивной.

В отделении детской онкологии по месту жительства больному была начата циторедуктивная ХТ по протоколу NHL-BFM 2004. Дальнейшее лечение включало дексаметазон, циклофосфамид, цитарабин и этопозид. С учетом тяжести состояния больно-

го метотрексат был исключен из блока ХТ. Помимо химиотерапевтического проведено местное хирургическое лечение, которое заключалось в некрэктомии зон сухого некроза, покрывавшего опухолевые изъязвления обеих голеней. Проведенный объем лечения привел к уменьшению болевого синдрома, отеков голеней. После ХТ развилась аплазия кроветворения IV степени, на фоне которой присоединился сепсис, септический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Сопроводительная терапия включала назначение антибиотиков широкого спектра действия. Данные о результатах микробиологического исследования крови и поверхности кожных язв в выписке из истории болезни отсутствовали. Проведенное лечение позволило купировать проявления септического процесса, восстановить показатели ОАК. С учетом невозможности продолжения высокоинтенсивной терапии в клинике по месту жительства ребенок был направлен в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ).

В НИИ ДОиГ больной поступил 06 марта 2020 г. в крайне тяжелом состоянии, в сознании, предъявлял жалобы на боли и отек в области голеней, ограничение движений в нижних конечностях, отек лица, нарушение глотания твердой пищи (рис. 1). При осмотре уровень сознания – легкое оглушение. Признаки интоксикации, инфекционного синдрома. Температура тела – $37,3$ °С. На коже лица и шеи справа обращали на себя внимание некротически измененные мягкие ткани черного цвета с гнойным отделяемым. На границе со здоровыми тканями – демаркационный вал. Аналогичного характера изменения определялись на коже обеих голеней с участками сухого некроза и гнойно-некротическими изменениями. На коже ягодич и затылка – пролежни размером 2×4 см. Клинические признаки пареза лицевого нерва справа.



Рис. 1. Внешний вид больного Г. при поступлении 06 марта 2020 г.

Fig. 1. Patient G.'s appearance upon admission on March 6, 2020

При пальпации ЛУ шеи размеры были до 1,5 см, безболезненные, подвижные, эластические, не спаяны друг с другом и окружающими тканями. Над- и подключичные, подмышечные, паховые ЛУ с обеих сторон аналогичных свойств. Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводные хрипы, отмечалось ослабление дыхания в нижних отделах справа. Частота дыхания – 21/мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 108/мин, артериальное давление (АД) – 112/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Край печени пальпировался у реберной дуги. Селезенка не пальпировалась, перкуторно размеры в норме. Стул самостоятельный, 1 раз в сутки, оформленный. Мочиспускание регулярное, безболезненное.

В ОАК от 06.03.2020 нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты – $51,77 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $40,44 \times 10^9/\text{л}$), эритроциты – $2,85 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 80 г/л, тромбоциты – $506 \times 10^9/\text{л}$.

В НИИ ДОиГ выполнена РКТ, результаты которой свидетельствовали об отрицательной динамике в виде увеличения размеров опухолевого образования шеи, протяженность которого при сравнении с исследованием от января 2020 г. увеличилась. Опухоль стала распространяться от заднелатеральной поверхности шеи до крылонебной и шиловосцевидной ямок, с деформацией ротоглотки. Размеры объемных образований мягких тканей обеих голеней увеличились до $19 \times 9 \times 6$ см (объем – $543,78 \text{ см}^3$).

С 06.03.2020 отмечено намокание повязок шеи при кормлении. В связи с возможным формированием свища была проведена РКТОГК: в нижней доле правого легкого – инфильтративные изменения. На этом фоне прослеживались воздушные полоски бронхов (воздушная бронхография). Нижняя доля уменьшена в объеме. На других участках легочных полей очаговые и инфильтративные изменения не выявлены. Внутригрудные ЛУ нормальных размеров. Газ в плевральных полостях не определялся. В обеих плевральных полостях небольшое количество жидкости толщиной до 0,4 см (больше слева). Перорально введен раствор ксенетикса (1:10) в количестве

30 мл (из них 10 мл с задержкой в полости рта и началом исследования на глотке). Выявлен небольшой затек контрастного вещества в начальных отделах трахеи, вдоль задней стенки бронха заднего сегмента и верхушечного сегмента верхней доли правого легкого. Деструктивные изменения костных структур на исследуемом уровне не обнаружены (рис. 2).

Для обеспечения энтерального питания больному был установлен назогастральный зонд, при фиброэзофагогастродуоденоскопии пищевод свободно проходит аппаратом, стенки его эластичные, слизистая оболочка гиперемирована, на всем протяжении определяются линейной формы эрозии (в просвете визуализируется назогастральный зонд). Желудок обычной формы и размеров, натощак содержал незначительное количество слизистого содержимого. Слизистая оболочка розового цвета, гладкая, блестящая. Складки полностью расправлялись при инсуффляции, перистальтика активная. В средней трети тела желудка определялся дистальный конец назогастрального зонда. При осмотре препилорического отдела по всей его окружности отмечались многочисленные мелкоточечные эрозии, покрытые гематином, без стигм кровотечения. Кольцо пилоруса смыкалось не полностью. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, слизистая оболочка ее бархатистая, бледно-розового цвета. Постбульбарные отделы не изменены. Эндоскопическая картина выраженного эрозивного рефлюкс-эзофагита, гастрита тела желудка. Явных дефектов стенки пищевода не обнаружено.

При проведении бронхоскопии 06.03.2020 надгортанник, гортань, трахея и главные бронхи не изменены. В просвете нижнедолевого бронха справа отмечено большое количество желудочно-кишечного и гнойного содержимого, слева – просвет доступных осмотру бронхов широкий, в просвете умеренное количество слизистого содержимого, которое было аспирировано. Проведена санация трахеобронхиального дерева, осложнений нет. Выполнен забор аспириата из нижних дыхательных путей на микробиологическое исследование. Эндоскопическая картина соответствовала аспирации желудочно-

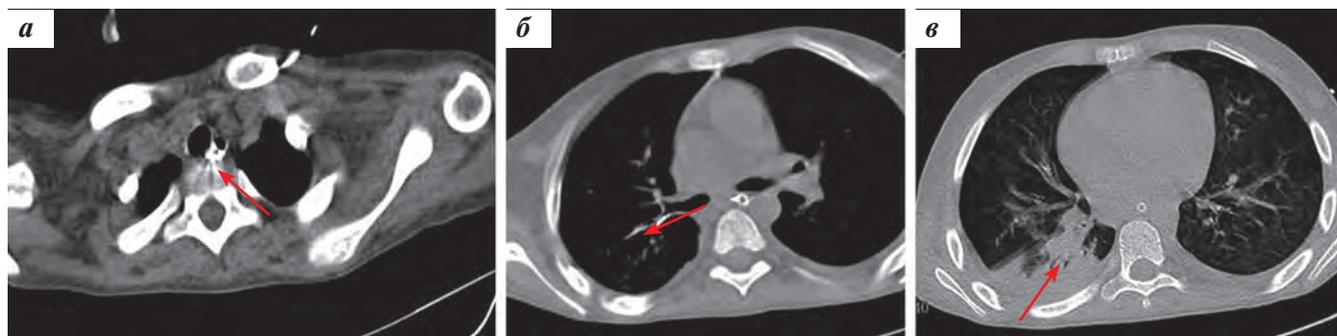


Рис. 2. РКТ ОГК больного Г.: а – стрелкой обозначен затек контрастного вещества в начальных отделах трахеи – трахеопищеводный свищ; б – стрелкой обозначено контрастное вещество в просвете верхушечного бронха, вдоль задней стенки бронха заднего сегмента; в – инфильтративные изменения в нижней доле правого легкого с наличием воздушной бронхограммы на этом фоне – правосторонняя нижнедолевая аспирационная пневмония (указано стрелкой)

Fig. 2. RCT of the patient G.: а – the arrow indicates the leakage of the contrast agent in the initial sections of the trachea – tracheoesophageal fistula; б – the arrow indicates the contrast agent in the lumen of the apical bronchus, along the posterior wall of the bronchus of the posterior segment; в – infiltrative changes in the lower lobe of the right lung with the presence of an air bronchogram against this background – right-sided lower lobe aspiration pneumonia (indicated by arrow)

кишечным содержимым правой половины бронхиального дерева. Правосторонний гнойный эндобронхит нижнедолевого бронха и его сегментов. Данных за дефект мембранозной стенки трахеи не выявлено.

По результатам цитологического исследования костного мозга и ликвора признаков опухолевого поражения не отмечено.

Учитывая тяжесть состояния, пациенту начата сопроводительная терапия. Вес больного — 35 кг. Эмпирически с учетом наличия факторов риска полирезистентных возбудителей назначена антибактериальная терапия: меропенем 100 мг/сут за 3 введения, внутривенная (в/в) продленная 3-часовая инфузия в комбинации с даптомицином 7 мг/кг 1 р/сут в/в капельно в течение 1 ч. Дополнительно в схему лечения добавлены вориконазол в/в (в первые сутки 6 мг/кг 2 р/сут, со вторых суток 4 мг/кг 2 р/сут), сульфаметоксазол + триметоприм в/в. Проводилась заместительная гемокомпонентная терапия (эритроцитная взвесь, альбумин человеческий, иммуноглобулин человека нормальный), инфузионная терапия, парентеральное питание.

По результатам микробиологического исследования аспирата из нижних дыхательных путей: *Candida albicans* — 10^5 КОЕ/мл, *Klebsiella pneumoniae* — 10^5 КОЕ/мл, *Lactobacillus rhamnosus* — 10^4 КОЕ/мл.

В связи с невозможностью проведения интенсивной противоопухолевой терапии, с учетом крайне тяжелого состояния больного по жизненным показаниям были введены активный в отношении АККЛ препарат винбластин 6 мг/м² (06.03.2020) и брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг (13.03.2020).

После проведенного лечения наблюдалось некоторое уменьшение отека мягких тканей голеней, снижение лейкоцитоза до 5×10^9 /л

С 14.03.2020 отмечено появление фебрильной лихорадки, в связи с чем произведена коррекция антибактериальной терапии: эмпирически назначен линезолид в дозе 10 мг/кг 3 р/сут в/в капельно (отмена даптомицина), добавлен амикацин 15 мг/кг 1 р/сут в/в капельно, в прежних дозах продолжены меропенем, вориконазол и сульфаметоксазол + триметоприм. Повторно взяты образцы крови для микробиологического исследования. **По результатам получен рост полирезистентной грамотрицательной флоры (*Acinetobacter baumannii*).**

17.03.2020, учитывая тяжесть состояния ребенка, для обеспечения энтерального питания в условиях операционной произведено наложение гастростомы. Повторно выполнена бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ) и забор биоматериала на микробиологическое исследование.

Состояние больного прогрессивно ухудшалось. 18.03.2020 повторно взята кровь на гемокультивирование. 19.03.2020 в связи с сохранением фебрильной лихорадки, нарастанием уровня СРБ до 226 г/л, прокальцитонина до 3 нг/мл на фоне аплазии кроветворения начата стимуляция гранулоцитопоза гранулоцитарным колонистимулирующим фактором (Г-КСФ).

По результатам микробиологического исследования БАЛ (заключение от 20.03.2020) получен рост *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* с экстремальными фенотипами резистентности XDR. Чувствительность была представлена согласно критериям Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). Устойчивость была отмечена у обоих возбудителей к карбапенемам (минимальные подавляющие концентрации > 8), цефалоспорином 3-го и 4-го поколений, фторхинолонам, аминогликозидам, ингибиторозащищенным пенициллинам (ампициллину/сульбактаму, тикарциллину/клавулановой кислоте, пиперациллину/тазобактаму), сульфаметоксазолу + триметоприму, тетрациклину (*Acinetobacter baumannii*). *Klebsiella pneumoniae* сохраняла чувствительность только к тигециклину. Определение чувствительности к колистину/полимиксину В не проводилось. Также мы не имели данных о способности выделенными возбудителями продуцировать карбапенемазы — ферменты, разрушающие карбапенемы. Хотя вероятность такой продукции была крайне высокой.

Произведена коррекция антибактериальной терапии: отменены меропенем и амикацин, назначены полимиксин В 2,5 мг/кг/сут в 2 введения в/в капельно в течение 1,5 ч и тигециклин 1,2 мг/кг 2 р/сут в/в капельно в течение 1 ч.

22.03.2020 в 22:00 отмечено резкое ухудшение состояния пациента в виде нарастания явлений дыхательной недостаточности, одышка с втяжением межреберных промежутков, снижением сатурации до 82–84 %, снижением рО₂ по данным кислотно-щелочного состояния крови, пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). В 23:35 развилась брадикардия до 45–50/мин, АД не определялось, начаты реанимационные мероприятия, инотропная поддержка (норадреналин 1 мкг/кг/мин), на этом фоне восстановлен синусовый ритм, частота сердечных сокращений — 170/мин, АД — 140/84 мм рт. ст. Инотропная поддержка продолжена (норадреналин 0,5 мкг/кг/мин).

Проводимое лечение включало санационные бронхоскопии, антибактериальную и противогрибковую терапию, стимуляцию кроветворения Г-КСФ.

С учетом сохраняющейся клинической картины септического шока, резистентного к проводимой поликомпонентной интенсивной терапии, выполнена серия операций экстракорпоральной детоксикации (ЭКД). К моменту начала ЭКД состояние больного расценивалось как крайне тяжелое, пациент нуждался в протезировании функций жизненно важных органов (ИВЛ в связи с острой дыхательной недостаточностью, вазопрессорная поддержка в связи с острой сердечной и острой сосудистой недостаточностью, заместительная почечная терапия в связи с острой почечной недостаточностью (ОПН)).

Принимая во внимание сочетание грамотрицательного септического шока с необходимостью постоянной вазопрессорной поддержки и персистирующий синдром

полиорганной недостаточности, включая анурическую нормокалиемическую ОПН, ЭКД включала чередующиеся операции селективной гемосорбции липополисахаридов (ЛПС) и гемодиафильтрацию в продленном режиме.

С учетом выраженной тромбоцитопении (уровень тромбоцитов – $13\text{--}36 \times 10^9/\text{л}$) все операции ЭКД выполняли без дополнительного введения антикоагулянтов.

В качестве сорбента ЛПС использовали отечественные колонки «Токсипак» с гемосорбентом, состоящим из гранул размером 150–200 мкм на основе инертной матрицы, с которой ковалентно связаны синтетические лиганды, специфичные к ЛПС грамотрицательных бактерий. Перфузия проводилась со скоростью кровотока 70 мл/мин. Объем перфузии рассчитывали до достижения 2 объемов циркулирующей крови. Выполнено 3 операции селективной сорбции ЛПС.

Гемодиафильтрацию осуществляли с использованием комплектов КИТ 4 для продолженной гемодиафильтрации. Скорость кровотока составляла 130 мл/мин, скорость подачи диализата и субституата – по 800–1000 мл/ч, скорость ультрафильтрации – 20–35 мл/ч. Продолжительность процедур варьировала от 5 до 14 ч и определялась необходимостью выполнения других лечебных и/или диагностических мероприятий. Суммарно проведено 6 операций гемодиафильтрации. Тромботических или геморрагических осложнений, обусловленных операциями ЭКД, не отмечено.

С учетом сохраняющегося течения сепсиса, отсутствия динамики на фоне проводимой антибактериальной терапии, произведена коррекция терапии: отмена линезолида, амикацина, вориконазола, тигециклина, назначение с учетом возможной продукции *Klebsiella pneumoniae* карбапенемаз и отсутствия данных об их типе цефтазидима/авибактама 62,5 мг/кг 3 раза в/в капельно в течение 2 ч (воздействие на сериновые карбапенемазы OXA-48, KPC и др.) и азтреонама 30 мг/кг 3 р/сут в/в (воздействие на металло-β-лактамазы типа NDM и др.), даптомицина 6 мг/кг 1 р/сут в/в (выделение из крови, взятой из центрального венозного катетера, метициллинрезистентного *Staphylococcus epidermidis* – MRSE), полимиксина В (воздействие против XDR *Acinetobacter baumannii*). Учитывая обширное поражение (некроз) кожных покровов лица, голеней и отсутствие антианаэробной активности у вышеуказанных препаратов назначен метронидазол 22,5 мг/кг/сут в 3 введения. В целях эрадикации *Candida albicans* назначен противогрибковый препарат с фунгицидной активностью – каспофунгин (пациент в нейтропении с предшествующим лечением азолами).

Проводимая комплексная терапия привела к снижению СРБ до 32,7 г/л, повышению лейкоцитов в ОАК до $2 \times 10^9/\text{л}$, прокальцитонин составлял 0,7 нг/мл.

С 28.03.2020 отмечено развитие подкожной эмфиземы на грудной стенке, руках, больше слева, выполнена бронхоскопия: эндоскопическая картина подозрительная в отношении дефекта правого главного бронха. В тот же день состояние ребенка прогрессивно ухудшилось, отмечена выраженная гипоксия SpO_2 – 50 %, лактат крови – 12 мг/л. Гемодинамика нестабильная на фоне проводимой инотропной поддержки (норадреналин 0,5–0,7 мкг/кг/мин, адреналин 0,2–0,3 мкг/кг/мин), эпизоды брадикардии с переходом в асистолию. Начаты реанимационные мероприятия. На фоне продолжающихся реанимационных мероприятий сердечная деятельность не восстанавливалась, на кардиомониторе асистолия, пульсация на магистральных сосудах не определялась, зрачки широкие, выраженный акроцианоз. Констатирована биологическая смерть пациента.

Таким образом, окончательный клинический диагноз: АККЛ, ALK-позитивная с поражением кожи и мягких тканей шеи справа, лица, обеих голеней с признаками распада, ЛУ брюшной полости и забрюшинного пространства, правой большеберцовой кости. IV стадия. Высокий риск.

Осложнения основного клинического диагноза: флегмона мягких тканей височной, околоушно-жевательной, щечной, подчелюстной, позадиушной, шейной областей справа. Язвенно-некротические поражения кожи обеих голеней. Подкожная эмфизема передней грудной стенки и руки слева. Двусторонняя пневмония. Респираторный дистресс-синдром. Сепсис. Септический шок. Полиорганная недостаточность (печеночная, почечная, дыхательная).

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует прогрессивное развитие высококачественной АККЛ с первичным поражением кожи и генерализацией опухолевого процесса, с распространением на подлежащие мягкие ткани и кости. По мере опухолевой прогрессии происходило изъязвление кожных поражений с присоединением полирезистентных возбудителей, устойчивых к проводимой терапии, приведших к развитию сепсиса и полиорганной недостаточности, несмотря на весь спектр проводимой терапии. Основным ограничивающим фактором для проведения программной высокоэффективной полихимиотерапии был скомпрометированный инфекционный статус пациента, обусловленный длительным периодом установления клинического диагноза. С момента появления первых симптомов заболевания до получения иммуноморфологического варианта опухоли прошло 4 мес, в результате чего опухолевый процесс был диагностирован на IV стадии. Многократные госпитализации больного в хирургические и терапевтические стационары и ОРИТ привели к присоединению полирезистентной микрофлоры, персистенция которой неизбежно влечет летальный исход в постхимиотерапевтическом периоде. Приведенный клинический пример больного Г. подтверждает мировые данные о необходимости как ранней диагностики лимфом, так и недопустимости длительного нахождения пациента на диагностическом этапе в различных отделениях стационара [8, 9].

Обсуждение

Среди факторов, определяющих вероятность летального исхода при сепсисе, особенно важно чис-

ло органов и систем, дисфункция которых произошла в ходе течения септического процесса. Так, при нарушении функции 1–2 органов летальность составляет 1–11 %, при дисфункции 2–3 – 30–54 %, при 4 и более – 70–75 %. Дополнительными факторами, повышающими фатальный исход, являются высокие показатели лактата крови и уровень прокальцитонина (> 10 нг/мл) [10].

В представленном клиническом случае имели место признаки синдрома системного воспалительного ответа (лихорадка – температура тела более 38,3 °С), тахикардия, видимые отеки или положительный водный баланс (задержка жидкости) > 20 мл/кг/сут; воспалительные изменения: высокий лейкоцитоз, СРБ и прокальцитонин плазмы, нарушения гемодинамики, требующие инотропной поддержки, тромбоцитопения (< 100 × 10⁹/л). Нарушения тканевой перфузии: повышение лактата

(> 10 ммоль/л), а также основное заболевание, отсутствие возможности проведения специальной терапии привели к летальному исходу [11].

Существующие рекомендации и представленный клинический случай свидетельствуют о том, что крайне важно выполнять микробиологические исследования крови с возможностью идентификации возбудителя до вида и определять его чувствительность к антибактериальным препаратам [12, 13]. В медицинскую документацию следует вносить информацию о результатах ранее проведенных микробиологических исследований, характере и длительности проводимой антибактериальной терапии.

Мультидисциплинарный подход в лечении ИО, вызванных полирезистентной микрофлорой, с возможностью применения экстракорпоральных методов и разработкой новых антибактериальных средств, возможно, улучшат результаты терапии больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020;99(4):35–42. [Valiev T.T. Burkitt lymphoma in children: 30 year treatment experience. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Peditriya. Journal named after G.N. Speransky* 2020;99(4):35–42. (In Russ.).]
2. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. РМЖ. Мать и дитя 2020;3(2):149–54. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154. [Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health* 2020;3(2):149–154. (In Russ.).]
3. Zajac-Spychala O., Wachowiak J., Szymdki-Baran A., Hutnik L., Salamonowicz M., Matysiak M., Czyzewski K., Wysocki M., Zalas-Wieczek P., Malas Z., Badowska W., Gryniowicz-Kwiatkowska O., Czajnska-Deptula A., Kulicka E., Dembowska-Baginska B., Perek D., Semczuk K., Dzierzanowska-Fangrat K., Ociepa T., Bartnik M., Chelmecka-Wiktorczyk L., Balwierz W., Klepacka J., Irga-Jaworska N., Bien E., Adamkiewicz-Drozynska E., Urbanek-Dadela A., Karolczyk G., Pierlejewski F., Mlynarski W., Plonowski M., Krawczyk-Rybak M., Stolpa W., Sobol G., Tomaszewska R., Szczepanski T., Gamrot Z., Woszczyk M., Wieczorek M., Kowalczyk J., Styczynski J. Infectious complications in children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in polish pediatric leukemia/lymphoma study group: incidence, epidemiology and etiology. *Leuk Lymphoma* 2019;60(1):124–32. doi: 10.1080/10428194.2018.1466293.
4. Pancera C.F., da Costa C.M., Hayashi M., Gutierrez R., Lamelas Y., de Camargo B. Severe sepsis and septic shock in children with cancer. *Rev Assoc Med Bras* 2004;50(4):439–43. doi: 10.1590/s0104-42302004000400037.
5. Barak A.B., Ehasid R., Itzhak O.B., Ariei Y.B., Zaidman I., Haimi M., Bar-Joseph G., Arush M.B. Infant anaplastic lymphoma: case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24(5):379–85. doi: 10.1080/08880010701370048.
6. Шек Е.А., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шйдуллина Э.Р., Кузьменков А.Ю., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Семенова Н.В., Слепакова С.А., Шепотайлова Н.В., Стребкова В.В., Рыбина Н.А., Яранцева Н.З., Перевалова Е.Ю., Розанова С.М., Наговицина С.Г., Молдовану М.Г., Насыбуллова З.З., Архипенко М.В., Шахмурадян Р.М., Нижегородцева И.А., Варибрус Е.В., Александрова И.А., Лазарева А.В., Крыжановская О.А., Маркелова Н.Н., Чернявская Ю.Л., Лебедева Е.В., Кириллова Г.Ш., Беккер Г.Г., Попова Л.Д., Елохина Е.В., Смолькова Ю.Е., Зиновьев Д.Ю., Итяева Л.Н., Блинова Г.Ю., Зубарева Н.А., Витязева В.П., Плаксина М.Г., Кудеялова О.Ю., Панова Н.И., Суборова Т.Н., Полушина О.В., Ворошилова Т.М., Чурикова Е.М., Москвитина Е.Н., Кречикова О.И., Петрова Т.А., Мартынова Н.М., Хохлова К.О., Гудкова Л.В., Быконя С.А., Хохлаева Р.М., Шпилькина Л.В., Бурасова Е.Г., Хребтовская В.А., Молчанова И.В., Звонарева О.В., Корнилова П.А., Крянга В.Г., Портнягина У.С., Шамаева С.Х., Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия* 2019;21(2):171–80. doi: 10.36488/стас.2019.2.171-180. [Shek E.A., Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shajdullina E.R., Mikotina A.V., Kuzmenkov A.Yu., Dekhnic A.V., Kozlov R.S., Semyonova N.V., Slepakova S.A., Shepotajlova N.V., Strebkova V.V., Rybina N.A., Yaranцева N.Z., Perevalova E.Yu., Rozanova S.M., Nagovicina S.G., Moldovanu M.G., Nasybullova Z.Z., Arkhipenko M.V., Shakhmuradyan R.M., Nizhegorodceva I.A., Varibus E.V., Aleksandrova I.A., Lazareva A.V., Kryzhanovskaya O.A., Markelova N.N., Chernyavskaya Yu.L., Lebedeva E.V., Kirillova G.Sh., Bekker G.G., Popova L.D., Elokhina E.V., Smol'kova Yu.E., Zinov'ev D.Yu., Ityeva L.N., Blinova G.Yu., Zubareva N.A., Vityazeva V.P., Plaksina M.G., Kucevalova O.Yu., Panova N.I., Suborova T.N., Polukhina O.V., Voroshilova T.M., Churikova E.M., Moskvitina E.N., Krechikova O.I., Petrova T.A., Mart'yanova N.M., Khokhlova K.O., Gudkova L.V., Bykonya S.A., Khokhlyavina R.M., Shpil'kina L.V., Burasova E.G., Khrebtovskaya V.A., Molchanova I.V., Zvonaryova O.V., Kornilova P.A., Kryanga V.G., Portnyagina U.S., Shamaeva S.Kh., Popov D.A., Vostrikova T.Yu. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2019;21(2):171–80. (In Russ.).]
7. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Климо Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Полущин Ю.С., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Шлык И.В., Эдельштейн М.В., Яковлев С.В. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антибактериальной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организа-

- ции «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами». Вестник анестезиологии и реаниматологии 2020;17(1):52–83. doi: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83. [Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamyshova D.A., Klimko N.N., Kozlov R.S., Kulabukhov V.V., Polushin Yu.S., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Shlyk I.V., Edelshtein M.V., Yakovlev S.V. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of anesthesiology and resuscitation 2020;17(1):52–83. (In Russ.)].
8. Shen D., Song H., Zhang J., Liao C., Wang Y., Fang M., Tang Y. Treatment of Relapsed and Refractory ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma With ALK-Specific Tyrosine Kinase Inhibitor in Children: A Case Series. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021. doi: 10.1097/MPH.0000000000002137. PMID: 33661174. Online ahead of print.
 9. Wali R., Anjum S., Amjad A., Shaheen N., Khan S.J. Frequency of Infectious Mortality at the End of Induction Chemotherapy in Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma Patients: Findings From a Tertiary Care Cancer Center. *Cureus* 2021;13(2):e13208. doi: 10.7759/cureus.13208.
 10. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., Agus M.S.D., Flori H.R., Inwald D.P., Nadel S., Schlapbach L.J., Tasker R.C., Argent A.C., Brierley J., Carcillo J., Carrol E.D., Carroll C.L., Cheifetz I.M., Choong K., Cies J.J., Cruz A.T., De Luca D., Deep A., Faust S.N., De Oliveira C.F., Hall M.W., Ishimine P., Javouhey E., Joosten K.F.M., Joshi P., Karam O., Kneyber M.C.J., Lemson J., MacLaren G., Mehta N.M., Møller M.H., Newth C.J.L., Nguyen T.C., Nishisaki A., Nunnally M.E., Parker M.M., Paul R.M., Randolph A.G., Ranjit S., Romer L.H., Scott H.F., Tume L.N., Verger J.T., Williams E.A., Wolf J., Wong H.R., Zimmerman J.J., Kissoon N., Tissieres P. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020;21(2):52–106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198.
 11. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.-D., Coopersmith 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.
 12. Zajac-Spychala O., Wachowiak J., Szmydki-Baran A., Hutnik L., Salamonowicz M., Matysiak M., Czyzewski K., Wysocki M., Zalas-Wiecek P., Malas Z., Badowska W., Gryniewicz-Kwiatkowska O., Czajnska-Deptuła A., Kulicka E., Dembowska-Baginska B., Perek D., Semczuk K., Dzierzanowska-Fangrat K., Ociepa T., Bartnik M., Chelmecka-Wiktoreczyk L., Balwierz W., Klepacka J., Irga-Jaworska N., Bien E., Adamkiewicz-Drozynska E., Urbanek-Dadela A., Karolczyk G., Pierlejewski F., Mlynarski W., Plonowski M., Krawczuk-Rybak M., Stolpa W., Sobol G., Tomaszewska R., Szczepanski T., Gamrot Z., Woszczyk M., Wieczorek M., Kowalczyk J., Styczynski J. Infectious complications in children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in polish pediatric leukemia/lymphoma study group: incidence, epidemiology and etiology. *Leuk Lymphoma* 2019;60(1):124–32. doi: 10.1080/10428194.2018.1466293.
 13. Michos A., Dessypris N., Pourtsidis A., Moschovi M., Polychronopoulou S., Athanasiadou-Piperopoulou F., Kalmanti M., Syriopoulou V.P., Mavrouli M.D., Petridou E.T. Delayed exposure to infections and childhood lymphomas: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2009;20(5):795–802. doi: 10.1007/s10552-009-9294-2.

Статья поступила в редакцию: 25.03.2021. Принята в печать: 24.04.2021.

Article was received by the editorial staff: 25.03.2021. Accepted for publication: 24.04.2021.