

# Риск развития инфекций кровотока у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от колонизации кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями и применения фторхинолонов в период нейтропении

Г.А. Клясова, М.И. Ахмедов, Л.А. Кузьмина, А.В. Федорова, Д.А. Миронова, Е.Н. Паровичникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

**Контакты:** Галина Александровна Клясова [klyasova.g@blood.ru](mailto:klyasova.g@blood.ru)

**Введение.** В последнее время отмечено увеличение частоты инфекций кровотока в трансплантационных центрах на фоне профилактики фторхинолонами в период нейтропении.

**Цель исследования** – изучение вероятности развития инфекций кровотока в зависимости от колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями и применения фторхинолонов у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в период нейтропении.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 284 пациента, из них 154 (54,2 %) с колонизацией слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями (группа «колонизированные») и 130 (45,8 %) без колонизации этими бактериями (группа «неколонизированные»). К полирезистентным грамотрицательным бактериям относили Enterobacterales с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра, карбапенем-резистентные Enterobacterales, *Stenotrophomonas maltophilia*, карбапенем-резистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*. «Колонизированным» пациентам не назначали фторхинолоны для профилактики, за исключением 7 пациентов, которым фторхинолоны применяли в качестве терапии остаточных воспалительных изменений в легких. Среди «неколонизированных» больных фторхинолоны для профилактики применяли у 98 пациентов, у 32 больных профилактика отсутствовала.

**Результаты.** Вероятность развития всех инфекций кровотока, а также мономикробных грамотрицательных инфекций кровотока и инфекций кровотока, вызванных Enterobacterales с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра, была выше в группе «колонизированных» пациентов, которым назначали фторхинолоны для терапии остаточных воспалительных изменений в легких (85,7 %;  $p < 0,0001$ ; 71,4 %;  $p < 0,0001$  и 57,1 %;  $p < 0,0001$  соответственно). Не выявлено статистических различий в частоте развития грамположительных инфекций кровотока между группами ( $p = 0,452$ ). При многофакторном анализе риск развития грамотрицательных инфекций кровотока был выше среди «колонизированных» пациентов независимо от применения у них фторхинолонов (относительный риск (ОР) 35,32; 95 % доверительный интервал (ДИ) 9,15–136,44;  $p < 0,0001$  при использовании фторхинолонов; ОР 3,44; 95 % ДИ 1,15–10,31;  $p = 0,007$  без приема фторхинолонов), среди «неколонизированных» пациентов без профилактики фторхинолонами (ОР 4,03; 95 % ДИ 1,08–15,00;  $p = 0,038$ ), а также при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток вне ремиссии основного заболевания (ОР 2,17; 95 % ДИ 1,03–4,63;  $p = 0,042$ ). Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от неродственного частично совместимого донора являлась единственным независимым фактором, связанным с риском развития грамположительных инфекций кровотока (ОР 3,84; 95 % ДИ 1,66–9,08;  $p = 0,009$ ).

**Заключение.** Колонизация полирезистентными грамотрицательными бактериями – предиктор развития грамотрицательных инфекций кровотока, включая полирезистентные возбудители, особенно в случае назначения фторхинолонов в период нейтропении, в то время как у «неколонизированных» пациентов профилактика фторхинолонами приводит к достоверному снижению частоты развития грамотрицательных инфекций кровотока.

**Ключевые слова:** инфекция кровотока, реципиент, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, полирезистентные грамотрицательные бактерии, колонизация, фторхинолоны, нейтропения

**Для цитирования:** Клясова Г.А., Ахмедов М.И., Кузьмина Л.А. и др. Риск развития инфекций кровотока у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от колонизации кишечника полирезистентными

грамотрицательными бактериями и применения фторхинолонов в период нейтропении. Онкогематология 2023; 18(1):88–100. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-88-100

## Risk of bloodstream infections in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients according to gut mucosal colonization and fluoroquinolone implementation during neutropenia

G.A. Klyasova, M.I. Akhmedov, L.A. Kuzmina, A.V. Fedorova, D.A. Mironova, E.N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zhykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

**Contacts:** Galina Aleksandrovna Klyasova [klyasova.g@blood.ru](mailto:klyasova.g@blood.ru)

**Background.** Higher rate of gram-negative bloodstream infections (BSI) have been recently documented from transplantation centers providing fluoroquinolone (FQ) prophylaxis.

**Aim.** To define the incidence of BSI during neutropenia according to gut mucosal colonization with resistant gram-negative bacteria and FQ administration.

**Materials and methods.** Of 284 allogeneic hematopoietic cell transplant recipients included in the study, 154 (54.2 %) were identified as colonized with resistant gram-negative bacteria, and 130 (45.8 %) patients as non-colonized. Resistant gram-negative bacteria included Enterobacterales with extended spectrum beta-lactamase production, carbapenem-resistant Enterobacterales, *Stenotrophomonas maltophilia*, and carbapenem-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. Colonized patients did not receive FQ prophylaxis ( $n = 147$ ) except 7 patients who received FQ as sequential therapy due to residual inflammatory lung lesions. Among non-colonized patients 98 received FQ prophylaxis, whereas 32 did not.

**Results.** Probability of gram-negative BSI (71.4 %;  $p < 0.0001$ ), and extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales BSI (57.1 %;  $p < 0.0001$ ) was significantly higher in colonized patients receiving FQ. No significant difference was found in probability of gram-positive BSI ( $p = 0.452$ ). In multivariate analysis colonized patients with (hazard ratio (HR) 35.32; 95 % confidence interval (CI) 9.15–136.44;  $p < 0.0001$ ) or without FQ (HR 3.44; 95 % CI 1.15–10.31;  $p = 0.007$ ), omission of FQ in non-colonized patients (HR 4.03; 95 % CI 1.08–15.00;  $p = 0.038$ ), and active disease before allogeneic hematopoietic cell transplantation (HR 2.17; 95 % CI 1.03–4.63;  $p = 0.042$ ) were associated with higher risk of gram-negative BSI, whereas mismatched unrelated donor transplantations were associated with higher gram-positive BSI risk (HR 3.84; 95 % CI 1.63–9.08;  $p = 0.009$ ).

**Conclusion.** Colonization with multiresistant gram-negative bacteria is a predictor of gram-negative BSI, including multiresistant pathogens, especially when FQ are prescribed during neutropenia, while in non-colonized patients FQ prophylaxis is an effective approach significantly reducing gram-negative BSI.

**Keywords:** bloodstream infections, recipient, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, multiresistant gram-negative bacteria, colonization, fluoroquinolones, neutropenia

**For citation:** Klyasova G.A., Akhmedov M.I., Kuzmina L.A. et al. Risk of bloodstream infections in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients according to gut mucosal colonization and fluoroquinolone implementation during neutropenia. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):88–100. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-88-100

### Введение

На протяжении последних десятилетий фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) активно использовали в качестве антибактериальной профилактики в период нейтропении у больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Профилактика фторхинолонами приводила к снижению частоты развития инфекций кровотока и эпизодов фебрильной нейтропении [1, 2]. Тем не менее не было отмечено их влияния на снижение атрибутивной летальности. Также следует отметить, что по результатам недавнего проспективного интерконтинентального исследования частота развития инфекций кровотока, вызванных фторхинолон-резистентными бактериями, была выше в трансплантационных центрах, применяющих фторхинолоны в период нейтропении в качестве антибактериальной профилактики [3]. Более того, у реципиентов

алло-ТГСК, колонизированных Enterobacterales с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и получавших фторхинолоны для профилактики в период нейтропении, отмечалось увеличение частоты инфекций кровотока в фазу до приживления трансплантата и было обусловлено главным образом колонизирующим слизистую оболочку кишечника штаммом [4]. Принимая во внимание все вышеизложенное, а также факт глобального увеличения антибиотикорезистентности, роль фторхинолонов для профилактики бактериальных инфекций у больных после алло-ТГСК в настоящий момент пересматривается.

**Цель исследования** — изучение вероятности развития инфекций кровотока в зависимости от колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными граммотрицательными бактериями и применения фторхинолонов у реципиентов алло-ТГСК в период нейтропении.

## Материалы и методы

В ретроспективное исследование были включены 284 пациента после первой алло-ТГСК, выполненной в НМИЦ гематологии. Все пациенты находились в палатах, оснащенных системой вентиляции с ламинарным потоком воздуха.

С момента поступления больного в отделение трансплантации и далее каждые 7–10 дней до выхода из нейтропении у больных брали ректальные мазки. В лаборатории микробиологии исследование мазков проводили одновременно на агаризованных средах, предназначенных для выделения грамотрицательных бактерий, и на хромогенной селективной среде CHROMagarESBL (CHROMagar, Франция) в целях выявления Enterobacterales с продукцией БЛРС. Чашки Петри с образцами инкубировали в термостате при температуре 36 °C в течение 18–24 ч. Идентификацию микроорганизмов проводили методом MALDI-TOF MS на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия). Все изоляты Enterobacterales, выделенные на хромогенной селективной среде CHROMagarESBL, инокулировали на хромогенную селективную среду CHROMagarKPC (CHROMagar, Франция) в целях выделения бактерий, устойчивых к карбапенемам. У всех изолятов, полученных на среде CHROMagarKPC, определяли чувствительность к меропенему (10 мкг, Becton Dickinson, США) диско-диффузионным методом. Для контроля качества использовали штаммы *Escherichia coli* ATCC®25922 и *Klebsiella pneumoniae* ATCC®700603. Для изолятов Enterobacterales, у которых диаметр подавления зоны роста меропенемом составлял <28 мм (EUCAST, 2019), проводили фенотипическое подтверждение продукции карбапенемаз с помощью модифицированного метода инактивации карбапенема [5]. В случае положительного результата теста детектировали наиболее распространенные гены карбапенемаз (KPC, OXA-48, VIM и NDM) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием диагностических наборов АмплиСенс® MDR MBL-FL, АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия).

К полирезистентным бактериям относили Enterobacterales с продукцией БЛРС, карбапенем-резистентные Enterobacterales, *Stenotrophomonas maltophilia*, карбапенем-резистентные *Pseudomonas aeruginosa*. В случае наличия колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями фторхинолоны не назначали, за исключением 7 пациентов, которые получали левофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки по причине остаточных воспалительных изменений в легочной ткани на момент проведения кондиционирования перед алло-ТГСК. Пациенты с колонизацией слизистой оболочки кишечника полирезистентными бактериями были представлены при анализе результатов как «колонизированные». Профилактику ципрофлоксацином проводили больным без колонизации полирезистентными грамотрицатель-

ными бактериями (группа «неколонизированные»). Ципрофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) назначали с 1-го дня кондиционирования и отменяли при наличии одного из критериев: 1) назначение системных антибиотиков; 2) появление колонизации полирезистентными грамотрицательными бактериями; 3) восстановление гранулоцитопоза (нейтрофилы более 500 в 1 мкл). В качестве первичной противогрибковой профилактики использовали флуконазол в дозе 400 мг/сут (все больные находились в палатах, оснащенных НЕРА-фильтрами). При наличии в анамнезе инвазивного аспергиллеза профилактику проводили вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Для противовирусной профилактики назначали валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки или ацикловир 10 мг/кг/сут.

При появлении у больного температуры тела выше 38 °C или выявлении очага инфекции назначали внутривенно антибиотики 1-го этапа (цефоперазон/сульбактам или пиперацillin/тазобактам), при тяжелом течении инфекции — антипсевдомонадный карбапенем (меропенем по 1 г через каждые 8 ч или имипенем по 0,5 г каждые 6 ч) [6, 7]. Модификацию антибактериальной терапии проводили согласно результатам микробиологических исследований и по клиническим симптомам.

Нейтропенией считали снижение количества гранулоцитов  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ . Приживление трансплантата констатировали в 1-й из 3 последовательных дней наблюдения с количеством нейтрофилов периферической крови  $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин  $>80 \text{ г/л}$ , тромбоцитов  $>20 \times 10^9/\text{л}$  при отсутствии трансфузионной поддержки. Первичной несостоятельностью трансплантата считали отсутствие признаков приживления трансплантата при смешанном или полном кроветворении реципиента. Критериями вторичной несостоятельности трансплантата являлись снижение показателей периферической крови (нейтрофилы  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин  $<80 \text{ г/л}$ , тромбоциты  $<20 \times 10^9/\text{л}$ ) при смешанном или полном кроветворении реципиента после ранее констатированного приживления трансплантата. Первичная гипофункция трансплантата определялась как би- или трилинейная цитопения на протяжении более 2 нед после дня +28 на фоне полного донорского химеризма. Гипофункцию трансплантата расценивали как вторичную при возникновении би- или трилинейной цитопении после ранее констатированного восстановления гемопоэза на фоне полного донорского химеризма.

Отсутствием ремиссии считали количество бластных клеток  $>5 \%$  в костном мозге при острых лейкозах или наличие остаточных активных очагов заболевания по данным позитронно-эмиссионной или компьютерной томографии при лимфопролиферативных заболеваниях. При множественной миеломе полная или очень хорошая частичная ремиссия определялась согласно критериям IMWG (International Myeloma Working Group, Международная рабочая группа

по изучению миеломы) [8]. Трансплантации больным апластической анемией были отнесены в группу трансплантаций вне ремиссии.

К миелоаблативному кондиционированию относили использование бусульфана перорально в дозе  $>9$  мг/кг, мелфалана  $>150$  мг/м<sup>2</sup>, тиотепы  $>10$  мг/кг или треоосульфана  $>30$  г/м<sup>2</sup> согласно критериям CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Центр международной трансплантации крови и костного мозга) [9]. Профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводили с учетом донора и источника трансплантата.

При анализе связи категориальных признаков использовали тест  $\chi^2$  или Фишера в зависимости от размерности таблиц сопряженности. Различия в распределениях непрерывных переменных были проанализированы с помощью метода Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса.

Для анализа вероятности и факторов риска развития инфекций кровотока в фазу до приживления трансплантата проводили цензурирование по дате приживления трансплантата, повторной алло-ТГСК или смерти (в зависимости от первого возникшего события). При отсутствии целевого события анализ ограничивали днем +50 после алло-ТГСК. Для оценки вероятности возникновения инфекций кровотока и общей выживаемости использовали метод Каплана–Майера, для оценки различий — *log-rank*-тест. Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95 % ( $p < 0,05$ ).

Анализ факторов риска развития инфекций кровотока проводили с использованием регрессионной модели Кокса. Если факторы были значимыми в однофакторном анализе ( $p < 0,05$ ), их включали в многофакторную модель Кокса с пошаговым отбором. Первичную и вторичную несостоятельность трансплантата, первичную и вторичную гипопункцию трансплантата, острую РТПХ II–IV степеней с поражением кожи, острую РТПХ II–IV степеней с поражением кишечника, острую РТПХ II–IV степеней с поражением печени, хроническую РТПХ умеренной или тяжелой степени оценивали как факторы риска, изменяющиеся во времени. Пороговое значение продолжительности нейтропении было рассчитано по медиане.

## Результаты

Среди 284 пациентов, включенных в исследование, у 154 (54,2 %) хотя бы 1 раз с момента поступления в отделение трансплантации и до выхода из нейтропении определялась колонизация слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями (группа «колонизированные»), а у 130 (45,8 %) эти микроорганизмы отсутствовали (группа «неколонизированные»). Сравнительная характеристика «колонизированных» и «неколонизированных» пациентов приведена в табл. 1, по анализируемым критериям статистически значимых различий между группами не определено.

При анализе дополнительных параметров выявлено, что «колонизированным» пациентам с приемом фторхинолонов по поводу остаточных воспалительных изменений в легких статистически значимо чаще выполняли алло-ТГСК вне ремиссии гематологического заболевания (42,9 %) по сравнению с «колонизированными» пациентами без использования фторхинолонов (6,8 %;  $p = 0,014$ ). Среди 130 «неколонизированных» пациентов назначали фторхинолоны для профилактики 98 (75,4 %) больным, а у 32 (24,6 %) профилактика отсутствовала. У «неколонизированных» пациентов, получавших профилактику фторхинолонами, достоверно чаще использовали аллогенный костный мозг в качестве источника трансплантата (32,7 % против 6,3 %;  $p = 0,002$ ) и посттрансплантационный циклофосфамид для профилактики РТПХ, в то время как анти timoцитарный иммуноглобулин (29,6 %) достоверно чаще применяли у «неколонизированных» пациентов без профилактики фторхинолонами ( $p = 0,011$ ).

Среди 284 больных частота колонизации слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией БЛРС составила 50,7 % ( $n = 144$ ), карбапенем-резистентными грамотрицательными бактериями — 6,0 % ( $n = 17$ ), включая карбапенем-резистентные Enterobacterales ( $n = 13$ ). В табл. 2 представлен спектр микроорганизмов, колонизирующих слизистую оболочку кишечника, в анализируемых группах. Среди полирезистентных бактерий преобладали Enterobacterales с продукцией БЛРС в группе «колонизированных» больных (93,9 % без приема фторхинолонов и 85,7 % при использовании фторхинолонов) за счет *E. coli* с продукцией БЛРС (84,3 и 71,4 % соответственно). Среди карбапенем-резистентных грамотрицательных бактерий (10,9 %) наиболее часто определялась колонизация карбапенем-резистентными *K. pneumoniae* (8,2 %). У 21 (14,3 %) пациента группы «колонизированных» без профилактики фторхинолонами из ректальных мазков были выделены другие грамотрицательные бактерии, не относящиеся к полирезистентным. В группе «неколонизированных» больных с применением цiproфлоксацина и без него были выделены грамотрицательные бактерии, не относящиеся к полирезистентным (у 53,1 и 74,5 % больных соответственно), с преобладанием *E. coli* (31,3 и 63,3 % соответственно).

Инфекции кровотока возникли у 85 (29,9 %) из 284 больных. Всего было констатировано 94 эпизода инфекций кровотока, из них 77 (82,9 %) были представлены одним микроорганизмом (монокультура), 17 (18,1 %) — сочетанием. Вероятность развития инфекций кровотока до приживления трансплантата (рис. 1) была достоверно выше в группе «колонизированных» пациентов, которым назначали фторхинолоны для терапии остаточных воспалительных изменений в легких, и составила 85,7 % по сравнению с группами как «колонизированных» пациентов без использования фторхинолонов (29,3 %), так и «неколонизированных» пациентов, не получавших фторхинолоны (27,5 %).



**Таблица 1.** Характеристика «колонизированных» и «неколонизированных» пациентов

**Table 1.** Characteristics of colonized and non-colonized patients

| Характеристика<br>Characteristic  | Колонизация(+)<br>(n = 154)<br>Colonization(+)<br>(n = 154)                                     | Колонизация(–)<br>(n = 130)<br>Colonization(–)<br>(n = 130)  | p     |
|---|---|--|-------|
| Пол, n (%):<br>Gender, n (%):<br>мужской<br>male<br>женский<br>female   | 73 (47,4)<br>81 (52,6)  | 64 (43,8)<br>66 (56,3)   | 0,759 |
| Медиана возраста<br>(диапазон), лет<br>Median age (range), years  | 36 (18–65)  | 36 (17–64)   | 0,955 |
| Индекс коморбидности, n (%):<br>Comorbidity index, n (%):<br>0<br>1<br>≥2   | 78 (50,7)<br>57 (37,0)<br>19 (12,3)   | 67 (51,5)<br>57 (43,9)<br>6 (4,6)  | 0,119 |
| Диагноз, n (%):<br>Diagnosis, n (%):<br>острый миелоидный лейкоз<br>acute myeloid leukemia<br>острый лимфобластный лейкоз<br>acute lymphoblastic leukemia<br>миелодиспластические синдромы<br>myelodysplastic syndrome<br>неходжкинские лимфомы<br>non-Hodgkin lymphoma<br>миелофиброз<br>myelofibrosis<br>хронический миелоидный лейкоз<br>chronic myeloid leukemia<br>апластическая анемия<br>aplastic anemia<br>множественная миелома<br>multiple myeloma<br>другой<br>other | 65 (42,2)<br>50 (32,5)<br>21 (13,7)<br>8 (5,2)<br>4 (2,6)<br>1 (0,6)<br>3 (1,9)<br>2 (1,3)<br>0 | 53 (40,8)<br>37 (28,5)<br>12 (9,2)<br>5 (3,8)<br>8 (6,1)<br>7 (5,4)<br>4 (3,1)<br>1 (0,8)<br>3 (2,3) | 0,263 |
| Статус заболевания, n (%):<br>Disease status, n (%):<br>ремиссия<br>remission<br>вне ремиссии<br>active disease   | 142 (92,2)<br>12 (7,8)  | 113 (86,9)<br>17 (13,1)  | 0,205 |
| Кондиционирование, n (%):<br>Conditioning, n (%):<br>миелоаблативное<br>myeloablative<br>пониженной интенсивности<br>reduced-intensity  | 45 (29,2)<br>109 (70,8)   | 31 (23,8)<br>99 (76,2)   | 0,593 |

|   |  |   |       |
|---|--|---|-------|
| Источник трансплантата, n (%):<br>Graft source, n (%):<br>костный мозг<br>bone marrow<br>стволовые клетки крови<br>peripheral blood stem cells  | 31 (20,1)<br>123 (79,9)                                      | 34 (26,2)<br>96 (73,8)                                      | 0,258 |
| Донор, n (%):<br>Donor, n (%):<br>родственный HLA-идентичный<br>matched related<br>неродственный HLA-идентичный<br>matched unrelated<br>неродственный частично совместимый<br>mismatched unrelated<br>гаплоидентичный<br>haploidentical | 45 (29,2)<br>39 (25,3)<br>28 (18,2)<br>42 (27,3)             | 37 (28,5)<br>22 (16,9)<br>17 (13,1)<br>54 (41,5)            | 0,076 |
| Профилактика РТПХ, n (%):<br>GvHD prophylaxis, n (%):<br>АТГ<br>ATG<br>ПТЦФ<br>PTCy<br>TCRab/CD19 – деплеция<br>TCRab/CD19 – depletion<br>АТГ + ПТЦФ<br>ATG + PTCy<br>без профилактики<br>none  | 40 (26,0)<br>52 (33,8)<br>28 (18,2)<br>23 (14,9)<br>11 (7,1) | 32 (24,6)<br>49 (37,7)<br>22 (16,9)<br>22 (16,9)<br>5 (3,9) | 0,744 |
| Иммуносупрессивная терапия, n (%):<br>Immunosuppressive therapy, n (%):<br>ЦСА + ММФ<br>CSA+MMF<br>ЦСА + МТХ<br>CSA + MTX<br>протокол деплеции<br>depletion protocol<br>ЦСА + ММФ + МТХ<br>CSA + MMF + MTX<br>без профилактики<br>none  | 72 (46,8)<br>13 (8,4)<br>28 (18,2)<br>35 (22,7)<br>6 (3,9)   | 70 (53,9)<br>12 (9,2)<br>22 (16,9)<br>23 (17,7)<br>3 (2,3)  | 0,688 |
| Первичная несостоятельность, n (%):<br>Primary graft failure, n (%)   | 12 (7,8)   | 9 (6,9)   | 0,663 |
| Первичная гипофункция, n (%):<br>Primary poor graft function, n (%)   | 11 (7,1)   | 5 (3,8)   | 0,304 |

**Примечание.** РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; АТГ – антиtimoцитарный иммуноглобулин; ПТЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид; ЦСА – циклоспорин А; ММФ – микофенолата мофетил; МТХ – метотрексат.

**Note.** GvHD – graft versus host disease; ATG – antithymocyte globulin; PTCy – posttransplantation cyclophosphamide; CSA – cyclosporine A; MMF – mycophenolate mofetil; MTX – methotrexate.

и получавших их для профилактики (28,1 %;  $p < 0,0001$ ). Вероятность развития мономикробных грамотрицательных инфекций кровотока (рис. 2) также была достоверно выше в группе «колонизированных» больных с применением фторхинолонов (71,4 %;  $p < 0,0001$ ). Наиболее низкая вероятность развития грамотрицательных инфекций кровотока была зарегистрирована у «неколонизированных» пациентов, получавших профилактику фторхинолонами (4,1 %). В то же время в группах «колонизированных» и «неколонизированных» пациентов без применения фторхинолонов вероятность развития подобных инфекций кровотока была сопоставима (12,2 и 15,6 % соответственно). Вероятность развития инфекций кровотока, вызванных Enterobacterales с продукцией БЛРС (рис. 3), также была выше в группе «колонизированных» пациентов, получавших фторхинолоны, и составила 57,1 % (у 4 из 7) по сравнению с «колонизированными» пациентами без использования фторхинолонов — 6,1 % (у 9 из 147;  $p < 0,0001$ ). Среди «неколонизированных» пациентов не зарегистрировано развитие инфекций кровотока, вызванных Enterobacterales с продукцией БЛРС. Не получено достоверных различий в вероятности развития мономикробных грамположительных инфекций кро-

вотока (рис. 4) в анализируемых когортах, но более высокая их вероятность была отмечена среди «неколонизированных» пациентов, получавших фторхинолоны для профилактики (17,3 %), в то время как в группах «колонизированных» и «неколонизированных» пациентов без применения фторхинолонов этот показатель составил 10,9 и 9,4 % ( $p = 0,452$ ) соответственно. В группе «колонизированных» пациентов, принимавших фторхинолоны, не отмечено развития подобных инфекций кровотока.

Всего из гемокультур было выделено 113 бактерий, включая 65 штаммов от «колонизированных» больных и 48 — от «неколонизированных» пациентов (табл. 3). В этиологической структуре инфекций кровотока доля грамотрицательных возбудителей была статистически значимо выше в группе «колонизированных» больных (66,2 %; 43 из 65 штаммов) по сравнению с «неколонизированными» (33,3 %; 16 из 48;  $p = 0,037$ ). Среди «колонизированных» пациентов выделение грамотрицательных бактерий из гемокультур составило 85,7 % ( $n = 6$ ) при назначении им фторхинолонов по поводу остаточных изменений в легких и 63,8 % ( $n = 37$ ) при их отсутствии ( $p = 0,086$ ). Резистентность грамотрицательных бактерий из гемокультур к фторхинолонам

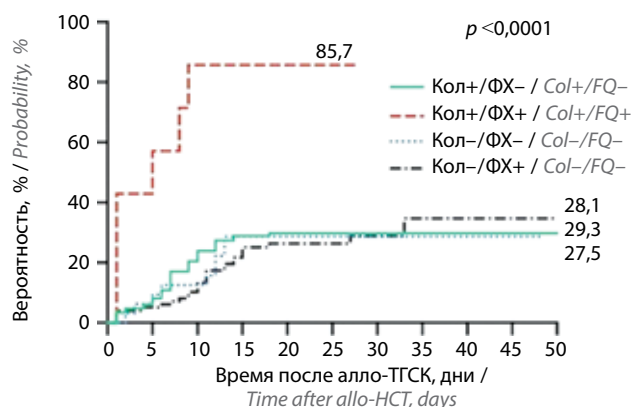
Таблица 2. Колонизация слизистой оболочки кишечника,  $n$  (%)

Table 2. Gut mucosal colonization,  $n$  (%)

| Микроорганизм<br>Microorganism  | Колонизация(+) ( $n = 154$ )<br>Colonization(+) ( $n = 154$ ) |  | Колонизация(–) ( $n = 130$ )<br>Colonization(–) ( $n = 130$ ) |  |
|---|---|--|---|--|
|   | Нет ФХ ( $n = 147$ )<br>No FQ ( $n = 147$ )                   | Есть ФХ ( $n = 7$ )<br>With FQ ( $n = 7$ ) | Нет ФХ ( $n = 32$ )<br>No FQ ( $n = 32$ )                     | Есть ФХ ( $n = 98$ )<br>With FQ ( $n = 98$ ) |
| Enterobacterales с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра<br>Extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales | 138 (93,9)  | 6 (85,7)                                   | 0   | 0  |
| <i>Escherichia coli</i>   | 124 (84,3)  | 5 (71,4)                                   | 0   | 0  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | 19 (12,9)   | 1 (14,3)                                   | 0   | 0  |
| <i>Proteus vulgaris</i>   | 1 (0,7)   | 0  | 0   | 0  |
| Карбапенем-резистентные<br>Carbapenem-resistant   | 16 (10,9)   | 1 (14,3)                                   | 0   | 0  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | 12 (8,2)  | 1 (14,3)                                   | 0   | 0  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | 2 (1,4)   | 0  | 0   | 0  |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>   | 2 (1,4)   | 0  | 0   | 0  |
| Другие грамотрицательные<br>Other gram-negative   | 21 (14,3)   | 0  | 17 (53,1)   | 73 (74,5)                                    |
| <i>Escherichia coli</i>   | 3 (2,0)   | 0  | 10 (31,3)   | 62 (63,3)                                    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | 8 (5,4)   | 0  | 5 (15,6)  | 5 (5,1)                                      |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>   | 1 (0,5)   | 0  | 0   | 0  |
| <i>Klebsiella variicola</i>   | 1 (0,5)   | 0  | 0   | 0  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ФХ-чувствительные<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i> FQ-susceptible                                 | 1 (0,5)   | 0  | 0   | 2 (2,0)                                      |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ФХ-резистентные<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i> FQ-resistant                                     | 1 (0,5)   | 0  | 0   | 0  |
| <i>Citrobacter freundii</i>   | 3 (1,6)   | 0  | 1 (3,1)   | 1 (1,0)                                      |
| <i>Morganella morganii</i>  | 2 (1,1)   | 0  | 0   | 2 (2,0)                                      |
| <i>Enterobacter</i> spp.  | 2 (1,1)   | 0  | 1 (3,1)   | 1 (1,0)                                      |

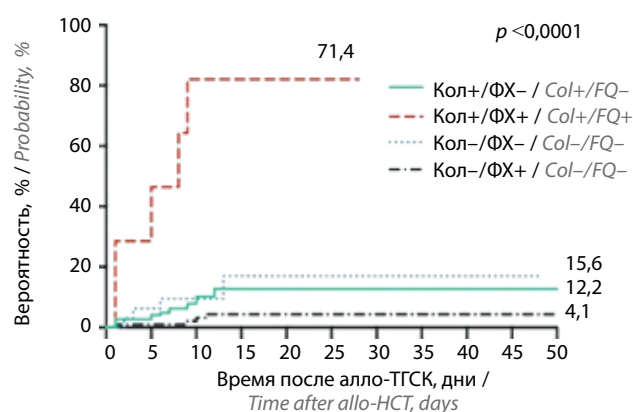
Примечание. ФХ — фторхинолоны.

Note. FQ — fluoroquinolones.



**Рис. 1.** Вероятность развития инфекций кровотока до приживления трансплантата. Все инфекции кровотока до приживления. Здесь и на рис. 2–4: Кол+/ФХ- — «колонизированные» пациенты без фторхинолонов; Кол+/ФХ+ — «колонизированные» пациенты с фторхинолонами; Кол-/ФХ- — «неколонизированные» пациенты без фторхинолонов; Кол-/ФХ+ — «неколонизированные» пациенты с фторхинолонами; алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 1. Probability curves of any pre-engraftment bloodstream infections. Here and in fig. 2–4: Col+/FQ- — patients colonized with resistant gram-negative bacteria without fluoroquinolones prophylaxis; Col+/FQ+ — patients colonized with resistant gram-negative bacteria with fluoroquinolones; Col-/FQ- — non-colonized patients without fluoroquinolones prophylaxis; Col-/FQ+ — non-colonized patients receiving fluoroquinolones prophylaxis; allo-HCT — allogeneic hematopoietic cell transplantation

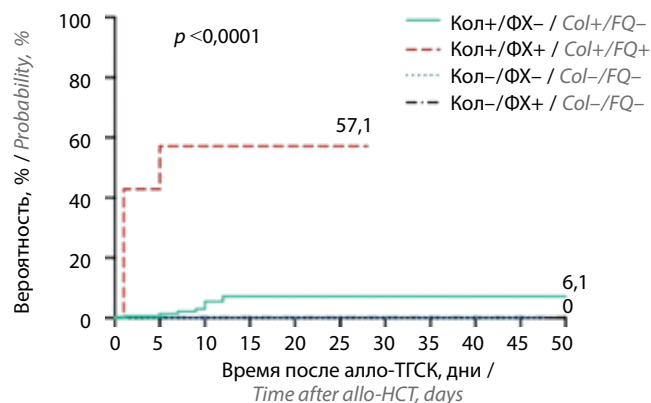


**Рис. 2.** Вероятность развития инфекций кровотока до приживления трансплантата. Мономикробные грамотрицательные инфекции кровотока

Fig. 2. Probability curves of gram-negative pre-engraftment bloodstream infections

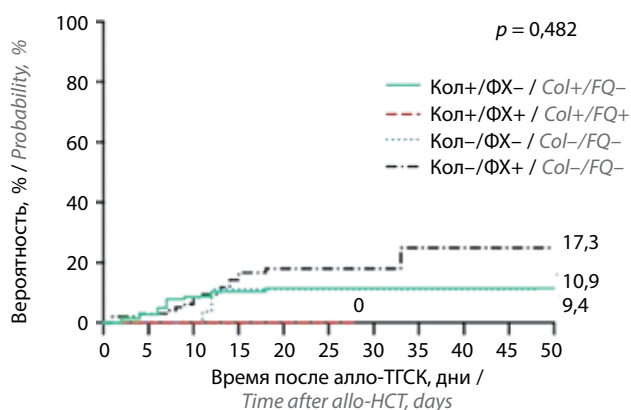
была определена у всех штаммов, выделенных от «колонизированных» больных и получавших фторхинолоны, и у 75 % штаммов среди «колонизированных» пациентов без применения фторхинолонов.

Не обнаружено статистически значимых различий в частоте выделения грамотрицательных бактерий из гемокультур в обеих группах «неколонизированных» пациентов (40,0 % при профилактике фторхинолонами и 30,3 % при отсутствии профилактики;  $p = 0,307$ ). При этом резистентность к фторхинолонам грамотрицательных бактерий, выделенных из гемокультур от «неколонизированных» больных, составила 70 % на фоне профилактики фторхинолоном, в то время как все



**Рис. 3.** Вероятность развития инфекций кровотока до приживления трансплантата. Инфекции кровотока, вызванные *Enterobacteriales* с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра

Fig. 3. Probability curves of extended spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriales* pre-engraftment bloodstream infections



**Рис. 4.** Вероятность развития инфекций кровотока до приживления трансплантата. Мономикробные грамположительные инфекции кровотока

Fig. 4. Probability curves of gram-positive pre-engraftment bloodstream infections

штаммы были чувствительными при отсутствии профилактического назначения. Все грамотрицательные бактерии, выделенные из гемокультур от «неколонизированных» больных, были представлены карбапенем-чувствительными бактериями и не имели продукции БЛРС.

Результаты однофакторного анализа риска развития всех инфекций кровотока, а также мономикробных, вызванных грамотрицательными и грамположительными бактериями, в фазу до приживления трансплантата представлены в табл. 4. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого донора ( $p = 0,001$ ), применение фторхинолонов у «колонизированных» пациентов ( $p = 0,013$ ) и продолжительность нейтропении в 22 дня и более ( $p = 0,019$ ) были статистически значимо ассоциированы с высоким риском развития любых инфекций кровотока до приживления трансплантата. При многофакторном анализе (табл. 5) алло-ТГСК от неродственного частично совместимого донора (относительный риск (ОР) 2,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,41–3,07;  $p = 0,012$ ) и применение фторхинолонов

**Таблица 3.** Распределение микроорганизмов, выделенных из гемокультур в зависимости от статуса колонизации полирезистентными грам-отрицательными бактериями и применения фторхинолонов, n (%)

**Table 3.** Etiology of pathogens isolated from blood according to gut mucosal colonization and fluoroquinolone implementation, n (%)

| Микроорганизм<br>Microorganism  | Колонизация(+) (n = 65)<br>Colonization(+) (n = 65) |                                    | Колонизация(–) (n = 48)<br>Colonization(–) (n = 48) |                                      |
|---|---|------------------------------------|---|--------------------------------------|
|   | Нет ФХ (n = 58)<br>No FQ (n = 58)                   | Есть ФХ (n = 7)<br>With FQ (n = 7) | Нет ФХ (n = 15)<br>No FQ (n = 15)                   | Есть ФХ (n = 33)<br>With FQ (n = 33) |
| Грамотрицательные бактерии<br>Gram-negative bacteria  | 37 (63,8)   | 6 (85,7)                           | 6 (40,0)  | 10 (30,3)                            |
| Enterobacterales с продукцией БЛРС:<br>ESBL-producing Enterobacterales:   | 11 (19,0)   | 6 (85,7)                           |   |                                      |
| <i>Escherichia coli</i> с продукцией БЛРС<br>ESBL-producing <i>Escherichia coli</i>   | 8 (13,8)  | 5 (71,4)                           | 0   | 0                                    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> с продукцией БЛРС<br>ESBL-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i>   | 3 (5,2)   | 1 (14,3)                           |   |                                      |
| Карбапенем-резистентные грамотрицательные бактерии:<br>Carbapenem-resistant gram-negative bacteria:                                       | 7 (12,1)  | 1 (14,3)                           | 0   | 0                                    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | 7 (12,1)  | 1 (14,3)                           |   |                                      |
| Грамотрицательные бактерии без продукции БЛРС, чувствительные к карбапенемам:<br>Gram-negative bacteria non ESBL, carbapenem susceptible: | 19 (32,8)   |                                    | 6 (40,0)  | 10 (30,3)                            |
| <i>Escherichia coli</i>   | 4 (6,9)   | 0                                  | 3 (20,0)  | 7 (21,2)                             |
| <i>Klebsiella</i> spp.  | 4 (6,9)   |                                    | 2 (13,3)  | 0                                    |
| <i>Enterobacter</i> spp.  | 6 (10,3)  |                                    | 1 (6,7)   | 1 (3,0)                              |
| <i>Pseudomonas</i> spp.   | 4 (6,9)   |                                    | 0   | 2 (6,1)                              |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>  | 1 (1,7)   |                                    | 0   | 0                                    |
| Грамположительные бактерии:<br>Gram-positive bacteria:  | 21 (36,2)   | 1 (14,3)                           | 9 (60,0)  | 23 (69,7)                            |
| коагулазонегативные стафилококки<br>coagulase-negative staphylococci  | 9 (15,5)  | 0                                  | 3 (20,0)  | 7 (21,2)                             |
| <i>S. aureus</i>  | 7 (12,1)  | 0                                  | 2 (13,3)  | 5 (15,2)                             |
| стрептококки группы viridans<br>viridans group streptococci   | 1 (1,7)   | 0                                  | 3 (20,0)  | 9 (27,3)                             |
| <i>Enterococcus</i> spp.  | 2 (3,4)   | 0                                  | 1 (6,7)   | 2 (6,1)                              |
| другие грамположительные<br>other gram-positive bacteria  | 2 (3,4)   | 1 (14,3)                           | 0   | 0                                    |

**Примечание.** ФХ – фторхинолоны; БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра.

**Note.** FQ – fluoroquinolones; ESBL – extended spectrum beta-lactamase.

у «колонизированных» пациентов (ОР 7,43; 95 % ДИ 2,97–18,59;  $p < 0,0001$ ) сохранили свое независимое влияние на риск развития инфекций кровотока в фазу до приживления трансплантата.

Мономикробные инфекции кровотока, вызванные грамотрицательными бактериями, констатированы у 32 (11,3 %) пациентов и были достоверно выше при проведении алло-ТГСК вне ремиссии основного заболевания ( $p = 0,003$ ), а также при использовании фторхинолонов у «колонизированных» пациентов ( $p < 0,0001$ ). При многофакторном анализе «колонизированные» пациенты, которым назначали фторхинолоны (ОР 35,32; 95 % ДИ 9,15–136,44;  $p < 0,0001$ ), «колонизированные» пациенты без применения фторхинолонов (ОР 3,44; 95 % ДИ 1,15–10,31;  $p = 0,007$ ) и «неколонизированные» пациенты без профилактики фторхинолонами (ОР 4,03; 95 % ДИ 1,08–15,00;  $p = 0,038$ ) имели более высокий риск развития мономикробных грамотрицательных инфекций кровотока по сравне-

нию с «неколонизированными» пациентами, которым назначали фторхинолоны для профилактики. Алло-ТГСК вне ремиссии основного заболевания также сопровождалась высоким риском развития мономикробных инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными бактериями, в многофакторной модели (ОР 2,17; 95 % ДИ 1,03–4,63;  $p = 0,042$ ).

Мономикробные инфекции кровотока, вызванные грамположительными бактериями, констатированы у 36 (12,7 %) пациентов. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого донора ( $p = 0,004$ ) являлись независимым фактором, связанным с высоким риском развития подобных инфекций (ОР 3,84; 95 % ДИ 1,66–9,08;  $p = 0,009$ ).

### Обсуждение

В приведенном анализе у 284 пациентов охарактеризовано влияние колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными



Таблица 4. Однофакторный анализ риска развития всех, грамотрицательных и грамположительных инфекций кровотока

Table 4. Univariate analysis of risk factors associated with any, gram-negative, and gram-positive bloodstream infections

| Фактор<br>Factor   | Все, n (%)<br>Any, n (%)                         | p     | Грамотрицательные<br>инфекции, n (%)<br>Gram-negative bloodstream<br>infections, n (%) | p       | Грамположительные<br>инфекции, n (%)<br>Gram-positive bloodstream<br>infections, n (%) | p     |
|--|--|-------|--|---------|--|-------|
| Возраст, лет:<br>Age, years:<br>≥40<br><40   | 35 (30,2)<br>50 (29,8)                           | 0,435 | 14 (12,1)<br>18 (10,7)   | 0,604   | 14 (12,1)<br>22 (13,1)   | 0,798 |
| Пол:<br>Gender:<br>мужской<br>male<br>женский<br>female  | 48 (35,0)<br>37 (25,2)                           | 0,092 | 14 (10,2)<br>18 (12,2)   | 0,457   | 20 (14,6)<br>16 (10,9)   | 0,347 |
| Статус заболевания:<br>Disease status:<br>вне ремиссии<br>active disease<br>ремиссия<br>remission  | 12 (40,0)<br>73 (28,7)                           | 0,237 | 8 (26,7)<br>24 (9,4)   | 0,003   | 3 (10,0)<br>33 (13,0)  | 0,641 |
| Индекс коморбидности:<br>Comorbidity index:<br>≥2<br><2  | 6 (25,0)<br>79 (30,4)                            | 0,582 | 2 (8,3)<br>30 (11,5)   | 0,672   | 2 (8,3)<br>34 (13,1)   | 0,504 |
| Колонизация и ФХ:<br>Colonization and FQ:<br>колонизация+/ФХ–<br>colonization+/FQ–<br>колонизация+/ФХ+<br>colonization+/FQ+<br>колонизация–/ФХ–<br>colonization–/FQ–<br>колонизация–/ФХ+<br>colonization–/FQ+                | 43 (29,3)<br>6 (85,7)<br>9 (28,1)<br>27 (27,6)   | 0,013 | 18 (12,2)<br>5 (71,4)<br>5 (15,6)<br>4 (4,1)   | <0,0001 | 16 (10,9)<br>0<br>3 (9,4)<br>17 (17,3)   | 0,297 |
| Кондиционирование:<br>Conditioning:<br>миелоаблативное<br>myeloablative<br>пониженной интенсивности<br>reduced-intensity   | 22 (28,9)<br>63 (30,3)                           | 0,884 | 7 (9,2)<br>25 (12,0)   | 0,578   | 8 (10,5)<br>28 (13,5)  | 0,510 |
| Донор:<br>Donor:<br>родственный HLA-идентичный<br>matched related<br>неродственный HLA-идентичный<br>matched unrelated<br>неродственный частично<br>совместимый<br>mismatched unrelated<br>гаплоидентичный<br>haploidentical | 16 (19,5)<br>16 (26,2)<br>24 (53,3)<br>29 (30,2) | 0,001 | 5 (6,1)<br>7 (11,5)<br>7 (15,6)<br>13 (13,5)   | 0,359   | 8 (9,8)<br>4 (6,6)<br>13 (28,9)<br>11 (11,5)   | 0,004 |
| Источник трансплантата:<br>Graft source:<br>костный мозг<br>bone marrow<br>стволовые клетки крови<br>peripheral blood stem cells   | 14 (22,2)<br>71 (32,1)                           | 0,161 | 4 (6,2)<br>28 (12,8)   | 0,161   | 8 (12,3)<br>28 (12,8)  | 0,919 |

Окончание табл. 4

End of table 4

| Фактор<br>Factor                                       | Все, n (%)<br>Any, n (%) | p     | Грамотрицательные<br>инфекции, n (%)<br>Gram-negative bloodstream<br>infections, n (%) | p     | Грамположительные<br>инфекции, n (%)<br>Gram-positive bloodstream<br>infections, n (%) | p     |
|--|--------------------------|-------|--|-------|--|-------|
| Профилактика РТПХ:<br>GvHD prophylaxis:                |                          |       |  |       |  |       |
| АТГ  | 16 (22,2)                | 0,071 | 5 (6,9)  | 0,065 | 7 (9,7)  | 0,800 |
| АТГ  | 28 (27,7)                |       | 9 (8,9)  |       | 13 (12,9)  |       |
| ПТЦФ   | 18 (36,0)                |       | 7 (14,0)   |       | 6 (12,0)   |       |
| ПТЦу   | 20 (44,4)                |       | 10 (22,2)  |       | 8 (17,8)   |       |
| TCRab/CD19 — деплеция                                  | 3 (18,8)                 |       | 1 (6,3)  |       | 2 (12,5)   |       |
| TCRab/CD19 — depletion                                 |                          |       |  |       |  |       |
| АТГ + ПТЦФ   |                          |       |  |       |  |       |
| АТГ + ПТЦу   |                          |       |  |       |  |       |
| без профилактики                                       |                          |       |  |       |  |       |
| none   |                          |       |  |       |  |       |
| Нейтропения, дни:<br>Neutropenia, days:                |                          |       |  |       |  |       |
| ≥22  | 33 (23,2)                | 0,019 | 12 (8,5)   | 0,874 | 21 (14,8)  | 0,373 |
| <22  | 52 (36,6)                |       | 20 (14,0)  |       | 15 (10,6)  |       |
| Первичная несостоятельность:<br>Primary graft failure: |                          |       |  |       |  |       |
| да   | 1 (4,8)                  | 0,109 | 0  | 0,616 | 1 (4,55)   | 0,616 |
| yes  | 72 (27,4)                |       | 32 (12,2)  |       | 30 (11,5)  |       |
| нет  |                          |       |  |       |  |       |
| no   |                          |       |  |       |  |       |
| Первичная гипофункция:<br>Primary poor graft function: |                          |       |  |       |  |       |
| да   | 6 (37,5)                 | 0,392 | 1 (6,3)  | 0,538 | 2 (12,5)   | 0,983 |
| yes  | 67 (25,0)                |       | 31 (11,6)  |       | 34 (12,7)  |       |
| нет  |                          |       |  |       |  |       |
| no   |                          |       |  |       |  |       |

**Примечание.** ФХ — фторхинолоны; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; АТГ — антилимфоцитарный иммуноглобулин; ПТЦФ — посттрансплантационный циклофосфамид.

**Note.** FQ — fluoroquinolones; GvHD — graft versus host disease; ATG — antithymocyte globulin; PTCy — posttransplantation cyclophosphamide.

бактериями и применения фторхинолонов на риск развития инфекций кровотока в фазу до приживления трансплантата. Основные заключения данной работы могут быть суммированы следующим образом:

- «колонизированные» пациенты имеют изначально более высокий риск развития инфекций кровотока в фазу до приживления;
- применение фторхинолонов у «колонизированных» больных увеличивает и без того высокий риск развития грамотрицательных инфекций кровотока;
- у пациентов без колонизации кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями, напротив, применение фторхинолонов является эффективным методом профилактики грамотрицательных инфекций кровотока.

В общей когорте больных у 154 (54,2 %) пациентов определялась колонизация слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями. Частота колонизации Enterobacterales с продукцией БЛРС составила 50,7 % ( $n = 144$ ), карбапенем-резистентными грамотрицательными бакте-

риями — 6,0 % ( $n = 17$ ), карбапенем-резистентными Enterobacterales — 4,6 % ( $n = 13$ ). Частота колонизации Enterobacterales с продукцией БЛРС в настоящем исследовании была существенно выше по сравнению с данными популяционных исследований [10]. Этот показатель был также выше по сравнению с результатами европейских работ по изучению пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в которых частота колонизации кишечника Enterobacterales с продукцией БЛРС варьировала в диапазоне 11,1–29,0 % [11–13]. Частота колонизации кишечника карбапенем-резистентными грамотрицательными бактериями в настоящем исследовании была сопоставима с данными исследований из Италии, в которых частота выделения карбапенем-резистентных грамотрицательных бактерий со слизистой оболочки кишечника пациентов с онкогематологическими заболеваниями составила 3,8 %, и была ниже по сравнению с результатами исследований из Индии (21,0 %) [14, 15].

Вероятность развития инфекций кровотока до приживления трансплантата была достоверно выше

**Таблица 5.** Многофакторный анализ риска развития всех, граммотрицательных и грамположительных инфекций кровотока

**Table 5.** Multivariate analysis of risk factors associated with any, gram-negative, and gram-positive bloodstream infections

| Фактор<br>Factor   | Относительный риск<br>(95 % доверительный интервал)<br>Hazard ratio (95 % confidence interval) | <i>p</i> |
|--|--|----------|
| <b>Все инфекции кровотока</b><br>Any bloodstream infection |  |          |
| Нейтропения, дни:<br>Neutropenia, days:                    |  |          |
| ≥22  | 1,30 (0,81–2,07)   | 0,147    |
| <22  | 1,00   |          |
| Колонизация и ФХ:<br>Colonization and FQ:                  |  |          |
| колонизация+/ФХ–<br>colonization+/FQ–                      | 1,13 (0,70–1,83)   | <0,0001  |
| колонизация+/ФХ+<br>colonization+/FQ+                      | 7,43 (2,97–18,59)  |          |
| колонизация–/ФХ–<br>colonization–/FQ–                      | 1,02 (0,47–2,19)   |          |
| колонизация–/ФХ+<br>colonization–/FQ+                      | 1,00   |          |
| Донор:<br>Donor:   |  |          |
| родственный<br>HLA-идентичный<br>matched related           | 1,00   | 0,012    |
| неродственный<br>HLA-идентичный<br>matched unrelated       | 1,24 (0,61–2,51)   |          |
| неродственный частично совместимый<br>mismatched unrelated | 2,68 (1,41–3,07)   |          |
| гаплоидентичный<br>haploidentical                          | 1,71 (0,92–3,18)   |          |

в группе пациентов, колонизированных полирезистентными граммотрицательными бактериями, которым назначали фторхинолоны (85,7 %;  $p < 0,0001$ ), а также при алло-ТГСК от неродственного частично совместимого донора (53,3 %;  $p = 0,004$ ) [16]. Характеристика влияния типа донора на риск развития инфекций кровотока в фазу до приживления не входила в задачи настоящего исследования и была полноценно описана в предыдущей работе нашей группы [16].

Вероятность и риск развития мономикробных граммотрицательных инфекций кровотока были выше у «колонизированных» пациентов, получавших фторхинолоны (71,4 %; ОР 35,32; 95 % ДИ 9,15–136,44 против 12,2 %; ОР 3,44; 95 % ДИ 1,15–10,31 при применении и отсутствии фторхинолонов соответственно). Более того, отсутствие профилактики фторхинолонами у «неколонизированных» пациентов также сопровождалось большей вероятностью и риском развития граммотрицательных инфекций кровотока по сравнению с группой «неколонизированных» пациентов, которым назначали профилактику фторхи-

| Мономикробные граммотрицательные инфекции кровотока<br>Monomicrobial gram-negative bloodstream infections   |  |         |       |
|---|--|---------|-------|
| Колонизация и ФХ:<br>Colonization and FQ:<br>колонизация+/ФХ–<br>colonization+/FQ–<br>колонизация+/ФХ+<br>colonization+/FQ+<br>колонизация–/ФХ–<br>colonization–/FQ–<br>колонизация–/ФХ+<br>colonization–/FQ+             | 35,32 (9,15–136,4)<br><br>3,44 (1,15–10,31)<br><br>4,03 (1,10–15,00)<br><br>1,00 | <0,0001 |       |
| Статус заболевания:<br>Disease status:<br>вне ремиссии<br>active disease<br>ремиссия<br>remission   | 3,17 (1,37–7,35)<br><br>1,00   |         | 0,042 |
|   |  |         |       |
| Мономикробные грамположительные инфекции кровотока<br>Monomicrobial gram-positive bloodstream infections  |  |         |       |
| Донор:<br>Donor:<br>родственный HLA-идентичный<br>matched related<br>неродственный HLA-идентичный<br>matched unrelated<br>неродственный частично совместимый<br>mismatched unrelated<br>гаплоидентичный<br>haploidentical | 1,00<br><br>1,02 (0,47–2,19)<br><br>3,84 (1,63–9,08)<br><br>1,13 (0,70–1,83)     | 0,009   |       |
|   |  |         |       |
|   |  |         |       |
|   |  |         |       |
| Примечание: ФХ – фторхинолоны.<br>Note. FQ – fluoroquinolones.  |  |         |       |

**Примечание:** ФХ – фторхинолоны.  
Note. FQ – fluoroquinolones.

нолонами (15,6 % против 4,1 %;  $p = 0,028$  и ОР 4,03; 95 % ДИ 1,08–15,00 соответственно). Полученные результаты коррелируют с данными проспективного исследования из США [17]. В этом исследовании была продемонстрирована более высокая частота развития инфекций кровотока, вызванных граммотрицательными бактериями (в первую очередь фторхинолон-резистентными штаммами Enterobacterales), у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, колонизированных фторхинолон-резистентными штаммами Enterobacterales и получавших профилактику фторхинолонами в период нейтропении, и составила 31,0 % против 1,1 % у пациентов без колонизации фторхинолон-резистентными Enterobacterales ( $p < 0,001$ ) [17]. Дополнительным фактором риска развития инфекций кровотока, вызванных граммотрицательными бактериями, в настоящей работе являлась алло-ТГСК вне ремиссии гематологического заболевания (ОР 2,17; 95 % ДИ 1,03–4,63;  $p = 0,042$ ), что также было подтверждено в единственном на сегодняшний день проспективном интерконтинентальном исследовании

по изучению инфекций кровотока, вызванных грам-отрицательными бактериями, у реципиентов стволовых клеток [18].

Этиологическая структура возбудителей инфекций кровотока варьировала в зависимости от статуса колонизации. У «колонизированных» пациентов преобладали грамотрицательные бактерии (63,8 и 85,7 % без фторхинолонов и при их назначении соответственно), и весомая доля среди них были полирезистентными. Напротив, у пациентов без колонизации полирезистентными грамотрицательными бактериями основная часть бактерий из гемокультур была представлена грамположительными бактериями (60,0 и 69,7 % без фторхинолонов и при их назначении соответственно), а грамотрицательные бактерии не относились к полирезистентным. Полученные результаты позволяют оптимизировать эмпирическую антибактериальную терапию на основании данных о колонизации.

## Заключение

Профилактика фторхинолонами в период нейтропении у больных после алло-ТГСК в эру высокой антибиотикорезистентности может быть оправдана только в группе высокого риска развития инфекций, к которой относятся больные после алло-ТГСК, и только при отсутствии у них колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями. Назначение фторхинолона для профилактики этой когорте больных приводит к достоверному снижению развития грамотрицательных инфекций кровотока. В данной работе нами было продемонстрировано отрицательное влияние применения фторхинолонов у больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями, приводящее к наиболее высокой частоте развития инфекций кровотока, вызванных полирезистентными возбудителями.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Mikulska M., Averbuch D., Tissot F. et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect* 2018;76(1):20–37. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.10.009
2. Egan G., Robinson P.D., Martinez J.P.D. et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: a systematic review of randomized trials. *Cancer Med* 2019;8(10):4536–46. DOI: 10.1002/cam4.2395
3. Averbuch D., Tridello G., Hoek J. et al. 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
4. Satlin M.J., Chavda K.D., Baker T.M. et al. Colonization with levofloxacin-resistant extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae and risk of bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2018;67(11):1720–8. DOI: 10.1093/cid/ciy363
5. Tsai Y.M., Wang S., Chiu H.C. et al. Combination of modified carbapenem inactivation method (mCIM) and EDTA-CIM (eCIM) for phenotypic detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *BMC Microbiol* 2020;20:315. DOI: 10.1186/s12866-020-02010-3
6. Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. Том 2. М.: Практика, 2018. С. 1067–1114.  
Klyasova G.A., Okhmat V.A. Antimicrobial therapy. In: Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system. Ed.: V.G. Savchenko. Vol. 2. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 1067–1114. (In Russ.).
7. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98(12):1826–35. DOI: 10.3324/haematol.2013.091025
8. Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
9. Bacigalupo A., Ballen K., Rizzo D. et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(12):1628–33. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004
10. Karanika S., Karantanos T., Arvanitis M. et al. Fecal colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae and risk factors among healthy individuals: a systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2016;63(3):310–8. DOI: 10.1093/cid/ciw283
11. Liss B.J., Vehreschild J.J., Cornely O.A. et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection* 2012;40(6):613–9. DOI: 10.1007/s15010-012-0269-y
12. Vehreschild M.J.G.T., Hamprecht A., Peterson L. et al. A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(12):3387–92. DOI: 10.1093/jac/dku305
13. Arnan M., Gudiol C., Calatayud L. et al. Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30(3):355–60. DOI: 10.1007/s10096-010-1093-x
14. Andria N., Henig O., Kotler O. et al. Mortality burden related to infection with carbapenem-resistant gram-negative bacteria among haematological cancer patients: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(11):3146–53. DOI: 10.1093/jac/dkv218
15. Jaiswal S.R., Gupta S., Kumar R.S. et al. Gut colonization with carbapenem-resistant enterobacteriaceae adversely impacts the outcome in patients with hematological malignancies: results of a prospective surveillance study. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018;10(1):e2018025. DOI: 10.4084/MJHID.2018.025



16. Akhmedov M., Klyasova G., Kuzmina L. et al. Incidence, etiology, risk factors and outcomes of pre-engraftment bloodstream infections after first and second allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2022;24(3):e13842. DOI: 10.1111/tid.13842
17. Satlin M.J., Chen L., Douglass C. et al. Colonization with fluoroquinolone-resistant enterobacterales decreases the effectiveness of fluoroquinolone prophylaxis in hematopoietic cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2021;73(7):1257–65. DOI: 10.1093/cid/ciab404
18. Averbuch D., Tridello G., Hoek J. et al. Intercontinental study on pre-engraftment and post-engraftment Gram-negative rods bacteremia in hematopoietic stem cell transplantation patients: Risk factors and association with mortality. *J Infect* 2020;81(6):882–94. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.11.002

#### Вклад авторов

Г.А. Клясова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;  
 М.И. Ахмедов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;  
 Л.А. Кузьмина, А.В. Федорова, Д.А. Миронова: получение данных для анализа;  
 Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования, финальное одобрение текста рукописи.

#### Authors' contributions

G.A. Klyasova: research design development, article writing;  
 M.I. Akhmedov: research design development, obtaining data for analysis, data analysis, article writing;  
 L.A. Kuzmina, A.V. Fedorova, D.A. Mironova: obtaining data for analysis;  
 E.N. Parovichnikova: research design development, final article approval.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>  
 М.И. Ахмедов / M.I. Akhmedov: <https://orcid.org/0000-0002-9646-690X>  
 Л.А. Кузьмина / L.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>  
 А.В. Федорова / A.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0003-3919-1150>  
 Д.А. Миронова / D.A. Mironova: <https://orcid.org/0000-0001-9230-6960>  
 Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

**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.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.