



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

Содержание

От редакции

Веселов А.В.

- 292 Изменения в номенклатуре патогенных для человека микромицетов

Болезни и возбудители

Шадривова О.В., Рачина С.А., Стрелкова Д.А., Панчишина К.А., Гусев Д.А., Вашукова М.А., Мещанинова С.Г., Завражнов А.А., Митичкин М.С., Мамонов А.Г., Хостелиди С.Н., Козлова О.П., Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Ловцевич Н.В., Кулешов В.Г., Шагдилеева Е.В., Оганесян Э., Десятик Е.А., Борзова Ю.В., Игнатъева С.М., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.

- 295 Инвазивный аспергиллез у больных COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты многоцентрового исследования

Ортенберг Э.А.

- 303 Инфекция *C. difficile*: клинко-экономическая оценка алгоритмов фармакотерапии антибиотикоассоциированной диареи в свете современных рекомендаций

Ортенберг Э.А.

- 308 Трансплантация фекальной микробиоты как метод лечения рецидивирующей *Clostridioides difficile*-обусловленной антибиотикоассоциированной диареи

Антимикробные препараты

Чернышов В.В., Кузовлев А.С., Черепанова Н.Д., Касаткина М.А., Иванов Р.А.

- 314 Конъюгаты сидерофоров с антибиотиками: структурное разнообразие и антибактериальная активность

Андреев В.А., Стецюк О.У., Андреева И.В.

- 345 Пробиотики: нерешенные вопросы

Шашмурина В.Р., Николаев А.И., Васильцова О.А., Дмитриев М.В., Гладаревская Е.И., Шашмурина А.Б., Тюрин С.М.

- 361 Отношение стоматологов, ведущих терапевтический прием пациентов, к антибиотикотерапии

Антибиотикорезистентность

Образцова О.А., Шпилева М.В., Катунин Г.Л., Обухов А.П., Шагабиева Ю.З., Соломка В.С.

- 369 Распространенность мутации A2058G в гене 23S рРНК, определяющей устойчивость к макролидным антибиотикам в российской популяции *Treponema pallidum*

Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А., Спиридонова А.А., Маркелов В.В., Власова Ю.Ю., Бондаренко С.Н., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.

- 375 Колонизация нестерильных сайтов грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и ее роль в развитии инфекций кровотока у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Опыт работы

Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П.

- 383 Терапия сепсиса, обусловленного резистентной к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* у онкогематологических пациентов в современных условиях

Таубэ А.А., Демидова О.А., Александрова Т.В., Степанов Е.А., Журавлева М.В., Аляутдин Р.Н.

- 388 Анализ структуры назначений антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики

Игнатова Н.И., Елагин В.В., Будруев И.А., Антонян А.Э., Стрельцова О.С., Каменский В.А.

- 395 Применение фотодинамической инактивации в отношении возбудителей инфекций мочевыводящих путей

Колонизация нестерильных сайтов грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и ее роль в развитии инфекций кровотока у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А., Спиридонова А.А., Маркелов В.В., Власова Ю.Ю., Бондаренко С.Н., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Контактный адрес:
Марина Олеговна Попова
Эл. почта: marina.popova.spb@gmail.com

Ключевые слова: алло-ТГСК, сепсис, колонизация, инфекция кровотока, *Klebsiella pneumoniae*, грамотрицательные бактерии с множественной лекарственной устойчивостью.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучить эпидемиологию колонизации грамотрицательными (Гр-) бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) у пациентов при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и оценить ее влияние на развитие инфекций кровотока.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 288 пациентов, которым была выполнена первая алло-ТГСК в период с 2018 по 2019 г. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Медиана возраста составила 32 (18–66) года, мужчины – 53% (n = 152). Трансплантация была выполнена в 42% (n = 120) от полностью совместимого неродственного донора, в 26% (n = 75) от гаплоидентичного, в 19% (n = 55) от полностью совместимого родственного донора и в 13% (n = 38) от частично совместимого неродственного донора. Основное заболевание в большинстве случаев было представлено острыми лейкозами – 62% (n = 178), хроническими миелопролиферативными заболеваниями – 19% (n = 55), лимфомами – 11,5% (n = 33), другими онкогематологическими заболеваниями – 7,5% (n = 22). Рецидив заболевания был зафиксирован у 23% (n = 66) пациентов на момент проведения алло-ТГСК.

Результаты. Колонизация нестерильных сайтов перед алло-ТГСК по крайней мере одной Гр- бактерией с МЛУ определялась у 28% (n = 64). В большинстве случаев резистентность была обусловлена бактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) – 86% (n = 55), тогда как карбапенемазы в комбинации с БЛРС определялись у 14% (n = 9) пациентов. После трансплантации колонизация нестерильных сайтов составила 56% (n = 161) и была значимо выше, чем до трансплантации (p = 0,001), преимущественно за счет карбапенемазо- и БЛРС-продуцирующих бактерий – 73% (n = 118) (p = 0,001). Инфекция кровотока в раннем периоде после трансплантации развилась у 76 пациентов (26%), и в 56% (n = 43) случаев была обусловлена Гр- бактериями с МЛУ. Преобладающим возбудителем инфекции кровотока являлась *K. pneumoniae* – 51%. Инфекции кровотока были вызваны бактериями идентичными колонизации, которая определялась за 2 недели до развития инфекции у 69% (n = 30) пациентов. Колонизация Гр- бактериями была ассоциирована с развитием инфекции кровотока (p < 0,0001). Общая выживаемость в течение 100 дней после алло-ТГСК составила 85,1% и была значимо ниже у пациентов с колонизацией нестерильных сайтов Гр- бактериями с МЛУ по сравнению с пациентами без колонизации (60,6% против 88,2%, p = 0,001).

Выводы. Колонизация Гр- бактериями с МЛУ после алло-ТГСК достигает 56% и в большинстве случаев обусловлена *K. pneumoniae* как в монокультуре, так и в комбинации с другими бактериями с МЛУ. Колонизация Гр- бактериями с МЛУ ассоциирована с развитием инфекций кровотока и ухудшением общей выживаемости пациентов после алло-ТГСК.

Original Article

Epidemiology and impact of colonization by multidrug-resistant Gram-negative bacteria on bloodstream infections in early phase of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Rogacheva Yu.A., Popova M.O., Siniayev A.A., Spiridonova A.A., Markelov V.V., Vlasova Yu.Yu., Bondarenko S.N., Zubarovskaya L.S., Kulagin A.D.

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Saint-Petersburg, Russia

Рогачева Ю.А. и соавт.

Роль колонизации полирезистентными грамотрицательными бактериями в развитии инфекций кровотока у реципиентов алло-ТГСК

Contacts:
Marina O. Popova
E-mail: marina.popova.spb@gmail.com

Key words: allo-HSCT, sepsis, colonization, bloodstream infections, *Klebsiella pneumoniae*, multidrug-resistant Gram-negative bacteria.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To study epidemiology and impact of colonization by multidrug-resistant Gram-negative bacteria (MDRGNB) on bloodstream infections (BSI) during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Materials and methods. The retrospective study included 288 patients received the first allo-HSCT between 2018 and 2019. The median age was 32 (18–66) years, male – 53% (n = 152). The majority of patients had acute leukemia – 62% (n = 178) and received transplant from matched unrelated – 42% (n = 120) or haploidentical donor – 26% (n = 75). Relapse of underlying disease at the moment of all-HSCT was registered in 23% (n = 66) of patients.

Results. Colonization of non-sterile sites before allo-HSCT by at least one MDRGNB was detected in 28% (n = 64). In most cases resistance is due to extended spectrum beta-lactamases (ESBL) – 86% (n = 55), while carbapenemases in combination with ESBL were detected in 14% (n = 9) of patients. After allo-HSCT the colonization was significantly higher than before transplantation (n = 161, 56%, p = 0.001), mainly due to carbapenemase- and ESBL-producing bacteria – 73% (n = 118) (p = 0.001). BSI in the early period after transplantation developed in 26% (n = 76), and in 56% (n = 43) was caused by MDRGNB. The etiology of BSI included *K. pneumoniae* – 51% in mostly cases. The etiology of BSI was the same bacteria that colonized non-sterile sites 2 weeks before the detection bacteria in bloodstream in 69% (n = 30) patients. Colonization by MDRGNB was associated with the development of BSI (p < 0.0001). The 100-day overall survival (OS) after all-HSCT was significantly lower in patients with colonization of non-sterile sites by MDRGNB compared with patients without colonization (60.6% vs 88.2%, p = 0.001).

Conclusions. Colonization of MDRGNB after allo-HSCT reached 56%. *K. pneumoniae* was predominant etiology in both colonization and bloodstream infections. Colonization by MDRGNB was associated with the development of BSI and decreased OS after allo-HSCT.

Введение

Опубликованные данные инфекционной рабочей группы Европейского общества по трансплантации костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) подтверждают, что осложнения, связанные с инфекциями, по-прежнему являются основной причиной летальности у пациентов в ранние сроки после трансплантации (до 30 дня) [1], несмотря на то что с 1990 г. произошло значимое улучшение общей выживаемости за счет введения, как в качестве терапии, так и с профилактической целью новых противогрибковых, противовирусных и антибактериальных препаратов. Диагностика и контроль бактериальных инфекций, рациональная эмпирическая антибактериальная терапия имеют решающее значение для успешного исхода инфекционного эпизода у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), что непосредственно связано с проблемой преодоления резистентности бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), среди которых грамотрицательные бактерии (Гр-) имеют особое значение [2].

Многие исследователи демонстрируют данные, где рассматривают нормальную микробиоту кишечника как возможный источник инфекции [3]. Одним из важных факторов, влияющих на повышение проницаемости слизистой оболочки толстой кишки и, как следствие, миграцию условно-патогенных бактерий, является режим кондиционирования. Еще в 2001 г. Johansson J. и соавт. продемонстрировали на основании абсорбционного теста Сг-EDTA повышенную проницаемость слизистой оболочки толстой кишки у пациентов, получивших миелоаблативный режим кондиционирования (МАС) по сравнению с пациентами на режимах со сниженной ин-

тенсивностью (РИС) [4]. Подтверждение данное открытие получило и в дальнейшем – при сравнении риска инфекционных осложнений, в том числе обусловленных бактериями. В исследовании Khabori M. и соавт. было проанализировано 978 пациентов, получивших МАС, и 777 – РИС [5]. У пациентов, получавших МАС, к 100-му дню чаще возникала хотя бы одна бактериальная инфекция (МАС, 46% [95% доверительный интервал (ДИ), 43–49]; РИС, 37% [95% ДИ, 34–41]; p = 0,0004). При многофакторном анализе МАС также оставался фактором риска развития бактериальной инфекции (p = 0,0001).

Данные многоцентрового исследования Cattaneo С. и соавт. демонстрируют, что колонизация Гр- бактериями с МЛУ является предиктором развития инфекций кровотока (ИК), поэтому авторы предложили назначать эмпирическую антибактериальную терапию с учетом колонизации [6]. Так, колонизация бактериями с МЛУ у пациентов гематологического профиля, получивших как химиотерапию, так и алло-ТГСК, составила 6,5% (144 из 2226). В 25,7% (37 из 144) у пациентов развивалась ИК и в 16% (23 из 144) была обусловлена бактерией идентичной, выделенной при скрининге ректального мазка. Медиана развития ИК после выделения бактерии в ректальном мазке составила 12 дней.

Исследование Сапо А. и соавт. включало 1310 пациентов с различными нозологиями, которые получали терапию в условиях стационара с июля 2012 г. по ноябрь 2017 г. [7]. Колонизация по данным микробиологического исследования ректального мазка была обнаружена у 12,6% (166 из 1310) пациентов, КРС-продуцирующая *Klebsiella pneumoniae* (КРС-Кр) была обнаружена у 77,1% (n = 118) пациентов на момент поступления в клинику и в 28,9% (n = 48) случаев

была обнаружена в течение госпитализации с медианой обнаружения от момента госпитализации 1,93 недели (0,85–4,46).

Французское многоцентровое исследование, проведенное с января 2013 г. по август 2016 г., демонстрирует взаимосвязь между бактериемией и колонизацией, которая была выявлена у 26,6% (98 из 368) пациентов. Основными бактериями, обуславливающими колонизацию, были *Escherichia coli*, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) – 40,8% (40 из 98), БЛРС-продуцирующая *K. pneumoniae* – 35,7% (35 из 98); метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* – 26,5% (26 из 98) и *Pseudomonas aeruginosa* с МЛУ – 12,2% (12 из 98). Одним из важных и независимых факторов, обуславливающих летальность у пациентов с бактериемией, была неадекватная антибактериальная терапия (АБ-терапия) [8]. Несмотря на демонстрацию связи между колонизацией и ИК в приведенных исследованиях и выделение важности мониторинга колонизации у реципиентов алло-ТГСК, в рекомендациях европейских профессиональных сообществ (ECCMID, ESMO, EBMT) не опубликовано ни одного исследования по изучению частоты развития и особенностям осложненных раннего периода у реципиентов алло-ТГСК, имеющих предшествующую колонизацию Гр- бактериями [9].

Материалы и методы

Ретроспективное исследование включало 288 пациентов старше 18 лет, которые получили алло-ТГСК в период с января 2018 г. по февраль 2019 г. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Возраст пациентов варьировал от 18 до 66 лет, медиана возраста составила 32 года. В группе пациентов, получивших алло-ТГСК, преобладали мужчины – 53% (n = 152). ТГСК была выполнена у 62% (n = 178) пациентов с острым лейкозом (ОЛ), 19% (n = 55) – с хроническими миелопролиферативными заболеваниями, 11,5% (n = 33) – с лимфомами и у 7,5% (n = 22) – с другими онкогематологическими заболеваниями. В исследование были включены пациенты, которым была выполнена первая алло-ТГСК: от родственного полностью совместимого по системе HLA донора в 19% (n = 55), от гаплоидентичного донора – 26% (n = 75), от неродственного полностью совместимого по системе HLA донора – 42% (n = 120), от частично совместимого по системе HLA неродственного донора – 13% (n = 38). Источником трансплантата в большинстве случаев были стволовые клетки периферической крови – 70% (n = 201). Миелоаблативный режим был использован в 72% (n = 164). В рецидиве основного заболевания трансплантация была выполнена 23% (n = 66) пациентам. Характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Стандартная операционная процедура обследования перед алло-ТГСК и лечения фебрильной нейтропении (ФН), действующая до мая 2020 г., в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой включала следующее: скрининг пациентов, которые поступали для про-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (N = 288)

Характеристики	% (n)
Мужчины	53% (152)
Медиана возраста (диапазон), годы	32 (18-66)
Основное заболевание:	
Острый лейкоз	62% (178)
ХМПЗ	19% (55)
Лимфомы	11,5% (33)
Другие	7,5% (22)
Донор:	
MUD	42% (120)
MMUD	13% (38)
MRD	19% (55)
Гапло	26% (75)
Источник трансплантата:	
КМ	28,8% (83)
СКПК	70% (201)
КМ + СКПК	1,2% (4)
Рецидив	23% (66)

ХМПЗ – хронические миелопролиферативные заболевания; MUD – полностью совместимый по системе HLA неродственный донор; MMUD – частично совместимый по системе HLA неродственный донор; MRD – полностью совместимый по системе HLA родственного донора; Гапло – гаплоидентичный донор; КМ – костный мозг; СКПК – стволовые клетки периферической крови.

ведения алло-ТГСК, включал микробиологическое исследование кала при поступлении и в дальнейшем при возникновении диареи, а также микробиологическое исследование мазка из зева и мочи. При развитии лихорадки всем пациентам выполнялись посевы крови из центрального венозного катетера каждый раз при подъеме температуры тела выше 38°C в объеме одной стандартной пробирки – 10 мл. При рецидиве ФН пациентам выполнялся поиск очагов инфекции: компьютерная томография органов грудной клетки и придаточных пазух носа, а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости и эхокардиография. При обнаружении очагов инфекции выполнялась дальнейшая диагностика: бронхоскопия с микробиологическим исследованием бронхоальвеолярного лаважа, пункция придаточных пазух носа со стандартным микробиологическим исследованием отделяемого и другие эндоскопические исследования при необходимости. Стартовая АБ-терапия при развитии ФН согласно протоколу НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой включала эскалационный и дезэскалационный подход. При наличии колонизации нестерильных сайтов Гр- бактериями с МЛУ по данным стандартного микробиологического исследования и/или при наличии анамнеза тяжелого инфекционного осложнения, стартовая АБ-терапия включала назначение карбапенемов в монорежиме или в комбинации с другими препаратами согласно результатам определения чувствительности бактерий к анти-

биотикам. При отсутствии анамнеза тяжелого инфекционного осложнения, а также значимой колонизации, первая линия терапия включала защищенные цефалоспорины. При наличии мукозита тяжелой степени стартовая АБ-терапия включала добавление ванкомицина или линезолида. Дальнейшая коррекция АБ-терапии при лихорадке выполнялась согласно полученным результатам дополнительных исследований при выявлении очагов инфекции.

Анализ данных проводился на основании изучения медицинской документации, историй болезни пациентов, проходивших лечение в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2018 по 2019 г. При оценке факторов, влияющих на вероятность развития колонизации после алло-ТГСК, использовался метод логистической регрессии. Оценивались следующие параметры: основной диагноз, статус основного заболевания на момент трансплантации костного мозга, режим кондиционирования, роль гаплоидентичной трансплантации, а также предшествующая колонизация Гр- бактериями с МЛУ. Для статистической обработки материалов применялись программы из пакета Microsoft Office 2016, программа IBM SPSS Statistics, программа R. Результат считали статистически значимым, если $p < 0,05$.

Результаты

Колонизация нестерильных сайтов перед алло-ТГСК по крайней мере одной Гр- бактерией с МЛУ определялась у 28% ($n = 64$) пациентов. В большинстве случаев выявляли бактерии, продуцирующие БЛРС – 86% ($n = 55$), тогда как карбапенемазы в комбинации с БЛРС определялись у 14% ($n = 9$) пациентов. Этиология колонизации была представлена: *K. pneumoniae* – 55% ($n = 35$), *E. coli* – 21% ($n = 14$), *Pseudomonas* spp. – 11% ($n = 7$), *Citrobacter* spp. – 2,5% ($n = 2$), *Enterobacter* spp. – 1,5% ($n = 1$), *Acinetobacter* spp. – 1,5% ($n = 1$) и 7,5% ($n = 4$) пациентов были колонизированы более чем одной бактерией, включая *K. pneumoniae*.

После трансплантации колонизация нестерильных сайтов составила 56% ($n = 161$) и была значимо выше, чем до трансплантации ($p = 0,001$), преимущественно за счет карбапенемазо- и БЛРС-продуцирующих бактерий – 73% ($n = 118$) ($p = 0,001$). Этиология колонизации после алло-ТГСК была представлена: *K. pneumoniae* – 61,5% ($n = 99$), *Pseudomonas* spp. – 14,2% ($n = 23$), *E. coli* – 7,4% ($n = 12$), *Acinetobacter* spp. – 3,2% ($n = 6$), *Proteus* spp. – 1,9% ($n = 3$), *Enterobacter* spp. – 0,6% ($n = 1$), *Chryseobacterium indologenes* – 0,6% ($n = 1$) и 10,4% ($n = 16$) пациентов были колонизированы более чем одной бактерией, включая *K. pneumoniae*. Сравнение колонизации Гр- бактериями с МЛУ до и после алло-ТГСК представлено на Рисунке 1.

Частота ФН после алло-ТГСК составила 71%, а неэффективность эмпирической АБ-терапии первой линии была зафиксирована у 35% пациентов. Рецидив ФН был зарегистрирован у 39% пациентов и варьировал от 3 до 17 дней после дебюта, с медианой 7 дней. Колонизация

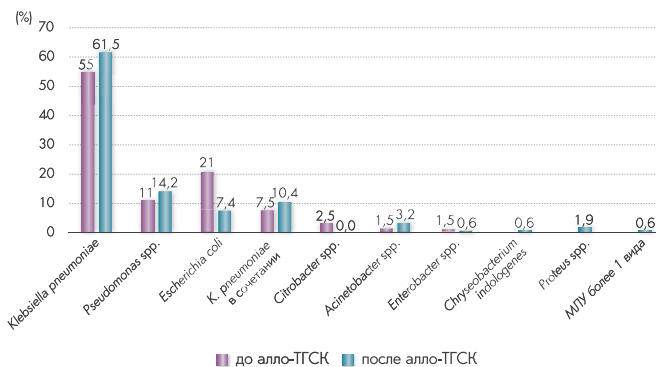


Рисунок 1. Сравнение колонизации Гр- бактериями с МЛУ до алло-ТГСК ($n = 64$) и после алло-ТГСК ($n = 161$)

до алло-ТГСК не влияла на развитие ФН после трансплантации ($p = 0,286$).

При оценке факторов, влияющих на вероятность развития колонизации после алло-ТГСК, единственным фактором, статистически значимо влияющим на развитие колонизации в период после трансплантации, была предшествующая колонизация Гр- бактериями с МЛУ ($p < 0,001$) (Рисунок 2). Колонизация после алло-ТГСК была обусловлена Гр- бактериями с МЛУ, идентичными тем, что обуславливали колонизацию до выполнения трансплантации костного мозга, у 43% пациентов.

ИК после алло-ТГСК развилась у 26% ($n = 76$) пациентов, и в 56% ($n = 43$) была обусловлена Гр- бактериями с МЛУ. ИК была вызвана *K. pneumoniae* в 51% случаев, *E. coli* в 26,5%, *Pseudomonas* spp. в 11,6%, *Acinetobacter* spp. в 4,6% и в 6,3% более чем одной бактерией, включая *K. pneumoniae* (Рисунок 3). Общая выживаемость в течение 100 дней после алло-ТГСК у пациентов с ИК, обусловленными Гр- бактериями с МЛУ, составила 58,1%. Колонизация Гр- бактериями с МЛУ значимо ассоциирована с ИК ($p = 0,001$). Этиология ИК была идентична бактериям, колонизирующим нестерильные сайты не менее, чем за две недели до развития ИК у 69% ($n = 30$) пациентов ($p < 0,0001$). Общая выживаемость в течение 100 дней после алло-ТГСК составила 85,1%, у пациентов, колонизированных Гр- бактериями с МЛУ – 60,6% и 88,2% у пациентов без колонизации ($p = 0,001$) (Рисунок 4).

Обсуждение

По данным, собранным через Европейскую сеть по надзору за устойчивостью к антимикробным средствам (EARS-Net), каждый год в Европейском союзе/Европейской экономической зоне регистрируется более 670 тыс. инфекций, вызванных бактериями с МЛУ, что является прямой причиной примерно 33 тыс. смертей, вызванных этими возбудителями [10].

Диагностика и контроль бактериальных инфекций, рациональная эмпирическая АБ-терапия имеют решающее значение для успешного исхода инфекционного эпи-

Критерии	N	Отношение шансов	p	
Диагноз	Острый лейкоз	123	Референс	
	ХМПЗ	54	0,82 (0,42, 1,60)	0,6
	Лимфомы	33	0,80 (0,39, 2,06)	0,8
	Другие	22	1,45 (0,53, 4,25)	0,5
Ремиссия	Нет	66	Референс	
	Да	221	0,87 (0,47, 1,63)	0,7
Режим	RIC	123	Референс	
	MAC	163	0,98 (0,56, 1,69)	0,9
Гапло	Нет	212	Референс	
	Да	75	1,09 (0,63, 1,92)	0,8
Колонизация МЛУ Гр-	Нет	212	Референс	
	Да	75	2,85 (1,59, 5,27)	<0,001

Рисунок 2. Оценка факторов, влияющих на вероятность развития колонизации после алло-ТГСК

ХМПЗ – хронические миелопролиферативные заболевания; RIC – режим кондиционирования со сниженной интенсивностью; MAC – миелоаблативный режим кондиционирования; Гапло – гаплогранный донор.

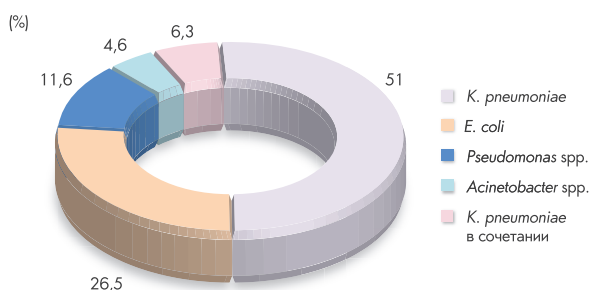


Рисунок 3. Этиология инфекций кровотока после алло-ТГСК (n = 76)

зода у пациентов гематологического и онкологического профиля, а особенно у пациентов после алло-ТГСК, что непосредственно связано с проблемой преодоления резистентности бактерий с МЛУ, среди которых Гр- бактерии имеют особое значение [11].

Первые упоминания о важности определения колонизации нестерильных сайтов у пациентов гематологического и онкологического профиля появились не так давно. Исследования, внесшие наибольший вклад в изучение роли колонизации и ее влияния у пациентов различного профиля, в том числе и онкогематологического, опубликованы итальянскими учеными. Возможно, специалисты из Италии первыми столкнулись с проблемой резистентности Гр- бактерий к антимикробным препаратам на территории Европейского союза [12].

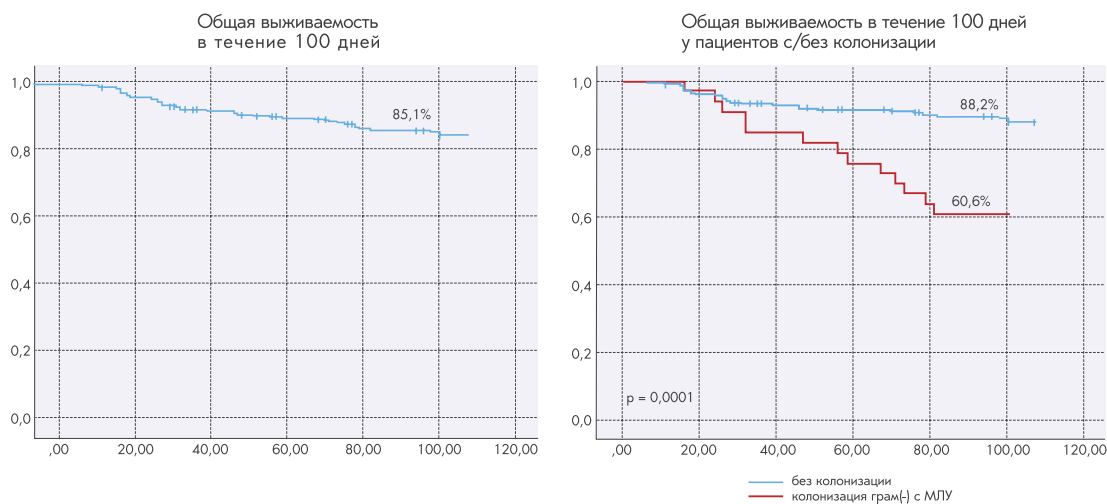


Рисунок 4. Общая выживаемость в течение 100 дней после алло-ТГСК

Анализ Malato A. и соавт., проводимый с января 2012 г. по июнь 2014 г., является одним из первых в череде исследований локальной эпидемиологии и влияния колонизации [13]. Ежедневно у 607 пациентов с гематологическими заболеваниями, получающих химиотерапию, проводился забор ректального мазка для оценки распространенности КРС-Кр в данной группе. Колонизация КРС-Кр была обнаружена у 47 из 607 пациентов – 7,7%, при этом у 9 пациентов развилось 11 ИК.

Согласно полученным нами результатам, колонизация, обусловленная Гр- бактериями с МЛУ, составляла 28% перед проведением алло-ТГСК и была обусловлена бактериями, продуцирующими карбапенемазы в комбинации с БЛРС в 14%. Результаты сопоставимы с данными Bilinski J. и соавт., где было проанализировано 107 реципиентов алло-ТГСК, а колонизация составила 31% ($p = 0,077$) [14]. Этиология колонизации была обусловлена в большинстве случаев *K. pneumoniae* и *E. coli*, что также было продемонстрировано в нескольких исследованиях колонизации у гематологических пациентов, получивших химиотерапию [15, 16].

Взаимосвязь между колонизацией и развитием инфекционных осложнений была продемонстрирована в двух исследованиях Martin R. и соавт. и Gorrie C. и соавт., где были использованы геномные методы для идентификации и верификации идентичности возбудителей, колонизирующих слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и вызывающих инфекционное осложнение в последующем [17, 18]. В каждом из исследований было обнаружено 80% совпадение между бактерией, обуславливающей инфекцию, и колонизацией изолятами *K. pneumoniae*. По нашим данным, совпадение между бактерией, вызывающей ИК и колонизацию, составило 43%, однако сопоставление не включало подробный геномный анализ, а лишь фенотипические особенности. Уникальными являются данные о том, что этиология ИК была идентична бактериям, колонизирующим нестерильные сайты не менее, чем за две недели до развития ИК.

Исследование Mascitti H. и соавт. продемонстрировало за 3-летний период наблюдения (2013–2016 гг.) развитие септических осложнений у 368 пациентов, из них в 26,6% (98 из 368) случаев пациенты были ранее колонизированы бактериями с МЛУ. ИК, обусловленные бактериями с МЛУ, определялись в 53,1% ($n = 52$), при том, что в 29% ($n = 29$) возбудители были идентичны тем, что обнаруживали при микробиологическом исследовании кала. Среди 52 случаев ИК бактерии семейства *Enterobacteriaceae* с МЛУ были причиной инфекции в 78,8% ($n = 41$), тогда как *Enterobacteriaceae* проду-

центы БЛРС в 42,3% ($n = 22$) [8]. Важную роль ранее колонизирующих микроорганизмов в развитии инфекционных осложнений после алло-ТГСК продемонстрировали Gigmenia C. и соавт., где были проанализированы 1118 пациентов после алло-ТГСК и 1625 пациентов после ауто-ТГСК. В анамнезе у 7,5% ($n = 84$) пациентов определяли один из вариантов инфекций в кровотоке и у 19% ($n = 16$) из них через 7 дней после ТГСК развилась идентичная (фенотипически подтвержденная) инфекция. Через двадцать дней после алло-ТГСК наблюдали значимую корреляцию между бактериями с МЛУ, обуславливающими колонизацию, и бактериями, являющимися непосредственно причиной тяжелых инфекций: *E. coli* устойчивые к цефалоспорином и чувствительные к карбапенемам (10,5% у пациентов с колонизацией против 4,5% у пациентов без колонизации, $p = 0,04$); *K. pneumoniae* устойчивые к цефалоспорином и чувствительные к карбапенемам (20,4% против 0,3%, $p < 0,001$) и *K. pneumoniae* устойчивые к карбапенемам (19% против 0,01%, $p < 0,001$) [19].

Совпадение возбудителя, обуславливающего колонизацию и являющегося причиной тяжелого инфекционного осложнения, было неоднократно продемонстрировано как у гематологических больных, так и у пациентов другого профиля [20, 21].

Однако, несмотря на данные локальных и многоцентровых исследований, как ретроспективных, так и проспективных, рутинное определение колонизации в настоящее время не входит в стандарты рекомендаций по ведению больных с аллогенной трансплантацией костного мозга [2, 22, 23].

Данные о колонизации слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта у пациентов НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой позволили создать локальный протокол эмпирической антибактериальной терапии ФН, основанный на чувствительности Гр- бактерий с МЛУ, выявленных при исследовании нестерильных сайтов у пациентов до дебюта лихорадки. Протокол введен с мая 2020 г. и демонстрирует обнадеживающие результаты.

Заключение

Колонизация слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта грамотрицательными бактериями с МЛУ после алло-ТГСК достигает 56% и в большинстве случаев вызвана *K. pneumoniae* как в монокультуре, так и в комбинации с другими бактериями с МЛУ. Колонизация грамотрицательными бактериями значимо ассоциирована с развитием ИК и ухудшением выживаемости пациентов после алло-ТГСК.

Литература

1. Styczyński J., Tridello G., Koster L., Iacobelli S., van Biezen A., van der Werf S., et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(1):126-136. DOI: 10.1038/s41409-019-0624-z
2. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C., Livermore D.M., Mikulska M., Viscoli C., et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* 2013;98(12):1826-1835. DOI: 10.3324/haematol.2013.091025
3. McKenney E.S., Kendall M.M. Microbiota and pathogen "pas de deux": setting up and breaking down barriers to intestinal infection. *Pathog Dis.* 2016;74(5). DOI: 10.1093/femspd/ftw051
4. Johansson J.E., Brune M., Ekman T. Reduced intensity conditioning the gut mucosa barrier is preserved during allogeneic, haemopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(8):737-42. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703230
5. Ustun C., Kim S., Chen M., Beitinjaneh A.M., Brown V.I., Dahi P.B., et al. Increased overall and bacterial infections following myeloablative allogeneic HCT for patients with AML in CR1. *Blood Adv.* 2019;3(17):2525-2536. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000226
6. Cattaneo C., di Blasi R., Skert C., Candoni A., Martino B., Di Renzo N., et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria. *Ann Hematol.* 2018;97(9):1717-1726. DOI: 10.1007/s00277-018-3341-6
7. Cano Á., Gutiérrez-Gutiérrez B., Machuca I., Torre-Giménez J., Gracia-Ahufinger I., Natera A.M., et al. Association between timing of colonization and risk of developing *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* infection in hospitalized patients. *Microbiol Spectr.* 2022;10(2). DOI: 10.1128/spectrum.01970-21
8. Mascitti H., Duran C., Nemo E.M., Bouchand F., Călin R., Descatha A., et al. Factors associated with bacteraemia due to multidrug-resistant organisms among bacteraemic patients with multidrug-resistant organism carriage: a case control study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:116. DOI: 10.1186/s13756-018-0412-3
9. Girmenia C., Rossolini G.M., Piciocchi A., Bertaina A., Pisapia G., Pastore D., et al. Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(2):282-288. DOI: 10.1038/bmt.2014.231
10. Cassini A., Högberg L.D., Plachouras D., Quattrocchi A., Hoxha A., Simonsen G.S., et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56-66. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4
11. Gyssens I.C., Kern W., Livermore D.M. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. *Haematologica.* 2013;98(12):1821-1825. DOI: 10.3324/haematol.2013.091769
12. Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A., La Rosa M.C., La Mastra C., Sessa L., et al. Antibiotic consumption and resistance during a 3-year period in Sicily, Southern Italy. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(13). DOI: 10.3390/ijerph16132253
13. Malato A., Acquaviva F., Felice R., Silvana M., Maria G.D., Rosanna S., et al. Interventional strategies to contain colonization and infections caused by carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* in haematological malignancies. *Blood.* 2014;124(21):2647. DOI: 10.1182/blood.v124.21.2647.2647
14. Bilinski J., Robak K., Peric Z., Karakulska-Prystupik E., Halaburda K., Rusicka P., et al. Impact of gut colonization by antibiotic-resistant bacteria on the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective, single-center study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(6):1087-1093. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.02.009
15. Kumar A., Mohapatra S., Bir R., Tyagi S., Bakhshi S., Mahapatra M., et al. Intestinal colonization due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among hematological malignancy patients in India: prevalence and molecular characterization. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2022;38(1):1-7. DOI: 10.1007/s12288-021-01415-y
16. Torres I., Huntley D., Tormo M., Hernández-Boluda J.C., Terol M.J., Carretero C., et al. Multi-body-site colonization screening cultures for predicting multi-drug resistant Gram-negative and Gram-positive bacteremia in hematological patients. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):172. DOI: 10.1186/s12879-022-07154-3
17. Martin R.M., Cao J., Brisse S., Passet V., Wu W., Zhao L., et al. Molecular epidemiology of colonizing and infecting isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *mSphere.* 2016;1(5):e00261-16. DOI: 10.1128/msphere.00261-16
18. Gorrie C.L., Mirc Eta M., Wick R.R., Edwards D.J., Thomson N.R., Strugnell R.A., et al. Gastrointestinal carriage is a major reservoir of *Klebsiella pneumoniae* infection in intensive care patients. *Clin Infect Dis.* 2017;65(2):208-215. DOI: 10.1093/cid/cix270
19. Girmenia C., Bertaina A., Piciocchi A., Perruccio K., Algarotti A., Busca A., et al. Incidence, risk factors and outcome of pre-engraftment gram-negative bacteremia after allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation: an Italian prospective multicenter survey. *Clin Infect Dis.* 2017;65(11):1884-1896. DOI: 10.1093/cid/cix690

20. Micozzi A., Gentile G., Minotti C., Cartoni C., Capria S., Ballarò D., et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):203. DOI: 10.1186/s12879-017-2297-9
21. Micozzi A., Gentile G., Santilli S., Cartoni C., Capria S., Ballarò D., et al. Reduced mortality from KPC-K. *pneumoniae* bloodstream infection in high-risk patients with hematological malignancies colonized by KPC-K. *pneumoniae*. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1079. DOI: 10.1186/s12879-021-06747-8
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 3.2022. Prevention and treatment of cancer-related infections. Available at: www.nccn.org. Accessed December, 2022.
23. Klustersky J., de Naurois J., Rolston K., Rapoport B., Maschmeyer G., Aapro M., et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2016;27:v111-v118. DOI: 10.1093/annonc/mdw325