

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ИХ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Ахмедов М.И.* , Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Инфекции являются наиболее частыми осложнениями после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель — обзор основных характеристик инфекционных осложнений после алло-ТГСК, а также систематизация основных факторов риска их развития.

Основные сведения. Помимо основных факторов возникновения инфекционных осложнений, таких как нейтропения, гипогаммаглобулинемия, лимфопения, повреждение слизистых оболочек и развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), были выделены косвенные факторы, которые связаны с алло-ТГСК, такие как режим кондиционирования, источник трансплантата, тип донора, режим профилактики РТПХ. Представлены основные характеристики инфекционных осложнений после алло-ТГСК с акцентом на наиболее часто регистрируемые, к которым относятся инфекции кровотока. Систематизированы основные факторы риска их развития.

Ключевые слова: инфекции, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, факторы риска, инфекции кровотока

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. Инфекционные осложнения и факторы риска их развития после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(1): 90–107. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-90-107>

INFECTIOUS COMPLICATIONS AND THEIR CONTRIBUTING RISK FACTORS AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Akhmedov M.I.*, Klyasova G.A., Parovichnikova E.N.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Infections are among the most common complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Aim — to provide a literature review on the main characteristics of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and risk factors for their development.

Main findings. Apart from direct factors such as neutropenia, hypogammaglobulinemia, and lymphopenia, there are indirect transplant-related factors such as conditioning regimen, transplant source, donor type, and graft-versus-host disease prophylaxis associated with higher infectious risk posttransplant. This review also presents the main characteristics of infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a focus on bloodstream infections and provides an overview of the main transplant-related risk factors linked to their development.

Keywords: infections, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, risk factors, bloodstream infections

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Akhmedov M.I., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. Infectious complications and their contributing risk factors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Russian Journal of Hematology and Transfusionology (Gematologiya i transfuziologiya). 2022; 67(1): 90–107 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-1-90-107>

Введение

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным излечивающим методом лечения большинства онкогематологических заболеваний. По данным ежегодного отчета Европейского общества трансплантации костного мозга (European Bone Marrow Transplantation Society, EBMT), за прошедшие 10 лет отмечен практически трехкратный рост количества ежегодно выполняемых алло-ТГСК, количество которых в 2018 г. составило 606 на 10 млн населения, в России — 112 на 10 млн населения [1]. За последние 15 лет в России отмечается шестикратный рост количества выполняемых алло-ТГСК [2, 3], главным образом за счет увеличения доли трансплантаций от гаплоидентичных доноров (гапло-ТГСК) [4]. Количество выполненных гапло-ТГСК взрослым больным в России в 2018 г. составило 247 (41 %), в то время как количество алло-ТГСК от родственных и неродственных HLA-идентичных

доноров — 148 (24 %) и 211 (35 %) соответственно [5]. Это стало возможным благодаря усовершенствованию технологии выполнения гапло-ТГСК и широкому использованию таких методов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), как применение циклофосфамида в посттрансплантационном периоде и технологий *ex vivo* манипулирования трансплантатом.

Инфекции составляют весомую долю среди осложнений после алло-ТГСК и в части случаев становятся причиной летальных исходов. Основными факторами, влияющими на риск возникновения инфекций у этой категории больных, являются предтрансплантационное кондиционирование, вызывающее нейтропению, гипогаммаглобулинемию, лимфопению и токсическое повреждение слизистых оболочек, а также возникновение РТПХ, которая требует назначения иммuno-супрессивных препаратов, приводит к усугублению

и пролонгированию как гуморального, так и клеточного иммунодефицита.

Цель данного обзора литературы — охарактеризовать инфекционные осложнения после алло-ТГСК, а также систематизировать основные факторы риска их развития.

Развитие инфекционных осложнений в зависимости от фазы иммунной реконституции после алло-ТГСК

В посттрансплантационном периоде выделяют три фазы иммунной реконституции с различным инфекционным риском: раннюю фазу до приживления трансплантата — период от 2 до 4 недель (30 дней) после трансфузии стволовых клеток; раннюю фазу после приживления трансплантата, включающую период с момента приживления и до 3 месяцев (100 дней) после алло-ТГСК, и позднюю фазу — период после третьего месяца или после 100 дней после приживления трансплантата (рис. 1) [6].

Основными факторами риска возникновения инфекций в ранней фазе до приживления трансплантата являются нейтропения, повреждение слизистых оболочек вследствие кондиционирования, а также наличие постоянного центрального венозного катетера. Терапия инфекционных осложнений в этот период схожа с терапией фебрильной нейтропении, наблюдаемой при лечении различных опухолевых заболеваний системы крови. В этот период в этиологии инфекционных осложнений бактерии преобладают над грибами и вирусами [7].

В ранней фазе после приживления инфекционные осложнения связаны с развитием РТПХ и катетер-ассоциированной инфекции. Среди возбудителей, характерных для этого периода, выделяют герпесвирусы, аденоны, ВК-вирусы, респираторные вирусы, *Pneumocystis jirovecii*, грибы рода *Candida* и *Acregillus*, а также бактерии.

В поздней фазе основными факторами риска возникновения инфекционных осложнений являются иммуносупрессивная терапия хронической РТПХ, а также неполное восстановление клеточного и гуморального иммунитета. Наиболее характерные инфекционные эпизоды этого периода представлены инфекциями, вызванными инкапсулированными бактериями, грибами (в основном *Acregillus* spp.), а также посттрансплантационными лимфопролиферациями, ассоциированными с вирусом Эпштейна – Барр.

Факторы риска возникновения инфекционных осложнений

Помимо основных факторов, способствующих развитию инфекционных осложнений после алло-ТГСК,

существуют также косвенные факторы риска. К ним относят тип предтрансплантационного кондиционирования (более интенсивные режимы сопряжены с более выраженным повреждением слизистых оболочек и удлинением периода нейтропении), источник трансплантата (использование гемопоэтических стволовых клеток периферической крови приводят к более быстрому восстановлению показателей крови, но сопряжено с более высоким риском развития РТПХ), тип донора (использование трансплантатов от частично совместимых и неродственных доноров связано с замедленным восстановлением В- и Т-клеточного иммунитета), варианта режима профилактики РТПХ (антитимоцитарный иммуноглобулин, алемтузумаб, циклофосфамид в посттрансплантационном периоде), манипулирование трансплантатом (*ex vivo* Т-клеточная деплеция и CD34⁺ селекция сопровождаются более высоким риском отторжения трансплантата).

Режим предтрансплантационного кондиционирования

Предтрансплантационное кондиционирование имеет весомое значение в возникновении инфекционных осложнений после алло-ТГСК за счет индукции нейтропении и повреждения слизистых оболочек. В ретроспективном анализе Центра международных исследований трансплантации гемопоэтических клеток и костного мозга (CIBMTR), включавшем 1775 больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), которым в первой полной ремиссии была выполнена алло-ТГСК, обнаружена связь между режимом кондиционирования и развитием инфекций [8]. Вероятность возникновения бактериальных инфекционных осложнений в первые 100 дней после алло-ТГСК была статистически выше в группе больных, которым проводили кондиционирование в миелоаблативном режиме по сравнению с группой кондиционирования в режиме пониженной интенсивности (46 % против 37 %; $p = 0,0004$), в то время как вероятность регистрации вирусных инфекций и непосредственно реактивации цитомегаловируса (ЦМВ) была выше в группе кондиционирования пониженной интенсивности (34 % против 39 % соответственно; $p = 0,046$). Частота возникновения инфекционных осложнений любой этиологии в пересчете на пациенто-дни в первые 100 дней после трансплантации была также выше в группе больных, получивших миелоаблативный режим кондиционирования.

Использование в качестве предтрансплантационного кондиционирования тотального облучения всего тела по сравнению с химиотерапевтическим воздействием у больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), которым была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичных доноров, сопровождалось улучшением безрецидивной выживаемости и более низкой летальностью,

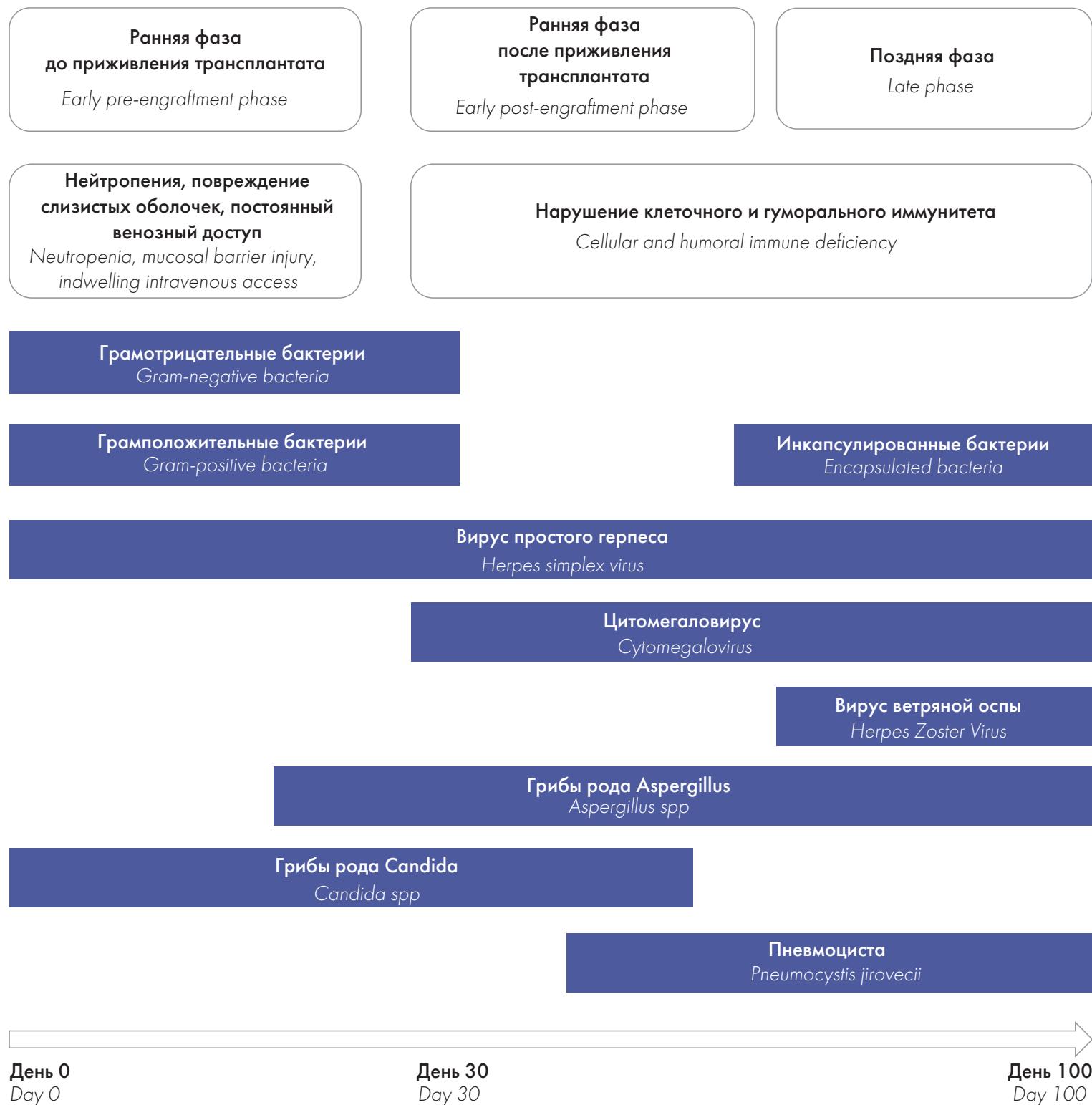


Рисунок 1. Фазы иммунной реконституции после алло-ТГСК и наиболее характерные возбудители инфекционных осложнений в эти периоды [60]
Figure 1. Immune reconstitution phases with the most prevalent microorganisms [60]

не связанной с рецидивом. Не наблюдалось значимой разницы в частоте инфекционных эпизодов, которая составила 13 % в группе больных, получивших тотальное облучение всего тела, и 16 % — в группе химиотерапевтического кондиционирования ($p = 0,53$) [9]. Несмотря на более высокую частоту инфекционных эпизодов при использовании миелоаблативного кондиционирования, в большинстве исследований не отмечено увеличения частоты летальных исходов, связанных с инфекцией. В многоцентровом исследовании, включавшем 195 больных ОМЛ, которым была проведена алло-ТГСК с использованием миелоаблативного кондиционирования ($n = 96$) или режима пониженной интенсивности ($n = 99$), кумулятивная частота летальных исходов составила 16 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 8–24) и 26 % (95% ДИ: 17–36) соответственно (отношение рисков (ОР) — 0,60; 95% ДИ: 8–24; $p = 0,1$) [10]. Частота летальных исходов от инфекций составила 5 % при использовании миелоаблативного кондиционирования и 6 % — при режиме пониженной интенсивности. В ретроспективном анализе ЕВМТ, включившем 576 больных ОЛЛ, которым была проведена алло-ТГСК с использованием миелоаблативного кондиционирования ($n = 449$) или режима пониженной интенсивности ($n = 127$), также не получено значимых различий: частота летальных исходов, связанных с инфекцией, составила 21 % ($n = 45$) и 14 % ($n = 8$) соответственно ($p = 0,11$) [11].

Источник трансплантата

На частоту возникновения инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде может оказывать влияние источник используемого трансплантата. При трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК) в сравнении с трансплантацией аллогенного костного мозга (алло-ТКМ) существует большая вероятность развития хронической РТПХ, которая может быть причиной увеличения частоты инфекций, вызванных грибами и вирусами [12]. В ходе метаанализа Кокрейн также была подтверждена более низкая частота возникновения хронической РТПХ при использовании костного мозга в качестве источника трансплантата по сравнению с гемопоэтическими стволовыми клетками (ОР — 0,72; 95% ДИ: 0,61–0,85; $p = 0,0001$) [13]. Однако эти результаты не отразились на общей выживаемости или летальности от причин, не связанных с рецидивом основного заболевания.

В рандомизированном проспективном исследовании, включавшем 499 больных, была выявлена более высокая частота инфекционных эпизодов в течение первых 30 дней после алло-ТКМ по сравнению с алло-ТГСК (47,9 % против 32,8 %; $p = 0,002$) [14]. Это может быть связано с более медленным восстановлением гемопоэза при использовании костного мозга, а также большей

частотой первичной несостоительности трансплантата при алло-ТКМ в сравнении с алло-ТГСК. В этом исследовании наблюдалась более высокая частота бактериальных инфекций в течение первых двух лет (84,7 % против 79,7 %; $p = 0,013$), а также была выявлена тенденция к увеличению частоты инфекций кровотока в первые 100 дней после алло-ТГСК по сравнению с алло-ТКМ (44,8 % против 35,0 %; $p = 0,092$). В структуре бактериальных инфекций среди грамположительных возбудителей превалировали коагулазонегативные стафилококки, далее следовали *Staphylococcus aureus* и энтерококки, среди грамотрицательных — *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., реже *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Не выявлено различий в частоте вирусных инфекций и инвазивных микозов в течение первых двух лет после трансплантации.

В исследовании испанской группы показано, что использование пуповинной крови в качестве источника трансплантата у взрослых больных было сопряжено с высоким риском развития инфекционных осложнений по сравнению с алло-ТКМ или алло-ТГСК (85 % против 69 %; $p = 0,01$), при этом риск был выше на ранних этапах: частота инфекционных эпизодов до 30-го дня после трансплантации при использовании пуповинной крови составила 54 % по сравнению с 25 % — при алло-ТКМ или алло-ТГСК ($p = 0,03$) [15]. Тем не менее, не обнаружено значимых различий в стодневной летальности, связанной с инфекцией, которая составила 30 % при трансплантации пуповинной крови, 28 % — при алло-ТКМ и 22 % — при алло-ТГСК ($p = 0,2$). Высокая частота инфекционных эпизодов на ранних этапах после трансплантации была связана с более поздним восстановлением лейкопоэза при использовании пуповинной крови. Медиана времени до приживления составила 22 дня (13–52 дня) при трансплантации пуповинной крови, 19 дней (10–31 день) — при алло-ТКМ и 16 дней (11–23 дня) — при алло-ТГСК.

Тип донора

Влияние типа донора на частоту возникновения инфекционных осложнений после алло-ТГСК представлено в литературе неоднозначно. В одноцентровом исследовании показано, что частота инфекционных осложнений после 50-го дня от трансплантации была значительно выше у больных, которым алло-ТГСК была выполнена от неродственного донора (matched unrelated donor, MUD), по сравнению трансплантациями от родственного донора (matched related donor, MRD), и составила 84,7 и 68,2 % соответственно ($p = 0,009$). Летальность, не связанная с рецидивом, также была выше в группе MUD (34,4 %) против 49,9 % в группе MRD ($p = 0,004$) [16]. Эти результаты не были подтверждены в более поздних исследовани-

ях. В исследовании CIBMTR, включившем 2223 больных ОМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК, была показана сопоставимая выживаемость у больных, трансплантированных от HLA-идентичных родственных или неродственных доноров [17]. Однако выживаемость среди больных, трансплантированных от неродственных частично совместимых доноров (*mismatched unrelated donor*, MMUD), была значительно ниже в первые 6 мес. после трансплантации (ОР — 1,40; 95% ДИ: 1,15–1,70; $p < 0,001$). Кроме этого, определялась тенденция к увеличению частоты летальных случаев, связанных с инфекцией, и была наиболее высокой среди больных, трансплантированных от MMUD (20 %), по сравнению с MUD (14 %) и MRD (10 %).

При всех преимуществах в виде возможности быстрого и универсального поиска донора гапло-ТГСК сопряжена с высоким риском развития инфекционных осложнений. Среди 187 больных, которым проводились алло-ТГСК с введением циклофосфамида посттрансплантационно, летальность, связанная с инфекцией, в течение 100 дней была значительно выше в группе гапло-ТГСК по сравнению с группой MRD/MUD (8,9 % против 1,4%; $p = 0,03$) [18]. Летальность, связанная с инфекцией, в течение 1 года также была выше в группе гапло-ТГСК (15,9 % против 3,8%; $p = 0,01$). Гапло-ТГСК сопровождались более высокой частотой реактивации цитомегаловирусной инфекции (59,1 % против 23,8%; $p < 0,01$), ВК-вирусной виреемии (15,9 % против 0,8%; $p < 0,01$) и ассоциированного с ней геморрагического цистита (40,9 % против 8,4%; $p < 0,01$). Была выявлена тенденция к большей частоте бактериальных инфекций кровотока (20,5 % против 9,2%; $p = 0,06$) и бактериальных инфекций мочевыделительной системы (18,2 % против 8,5%; $p = 0,09$) в группе гапло-ТГСК. Общая частота бактериальных и грибковых инфекций статистически не различалась между группами.

Профилактика РТПХ

Для профилактики РТПХ при алло-ТГСК используют *in vivo* Т-клеточную деплекцию, применяя антитимоцитарный глобулин (АТГ), циклофосфамид, алемтузумаб, и *ex vivo* Т-клеточную деплекцию, включающую позитивную селекцию CD34⁺-клеток или деплекцию Т/В-клеточных фракций. Существуют различия в профиле иммунной реконституции при алло-ТГСК с использованием циклофосфамида посттрансплантационно и АТГ, что также может влиять на частоту инфекционных осложнений после трансплантации. В ретроспективном исследовании EBMT, включившем 272 больных, которым была проведена гапло-ТГСК с использованием АТГ или циклофосфамида после трансплантации в качестве профилактики РТПХ, использование АТГ являлось независимым фактором

риска, связанным с более высоким риском летальности, не связанной с рецидивом (ОР — 1,77; 95% ДИ: 1,09–2,86; $p = 0,02$) [19]. РТПХ и инфекционные осложнения превалировали в структуре летальности, не связанной с рецидивом, однако статистически значимых различий в причинах летальных исходов между группами больных, получивших АТГ или циклофосфамид после трансплантации, получено не было. В другом ретроспективном исследовании EBMT, включившем 308 больных, которым была выполнена трансплантация от частично совместимых доноров, также не было получено статистически значимых различий в летальности от инфекций при использовании циклофосфамида после трансплантации в качестве профилактики РТПХ (25 %) по сравнению с АТГ (20 %) [20]. Использование анти-CD52 моноклонального антитела алемтузумаба в качестве профилактики РТПХ у больных апластической анемией также не показало разницы в показателях общей выживаемости и смертности от инфекций по сравнению с АТГ (24,6 % против 47,6 % соответственно; $p = 0,131$ применительно ко всем причинам смерти) [21].

Манипуляция с трансплантатом *ex vivo* относится к перспективным и эффективным технологиям профилактики РТПХ, не ухудшающим контроль ремиссии заболевания. Тем не менее, летальность, связанная с трансплантацией, может достигать 25 % и чаще всего связана с инфекционными осложнениями у взрослых больных [22]. В настоящий момент опубликованы результаты ретроспективных исследований по сравнению эффективности различных методов Т-клеточной деплекции, проведенных *in vivo* и *ex vivo*. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в частоте рецидивов, общей выживаемости и смертности от причин, не связанных с рецидивом, у больных ОМЛ, которым трансплантация была выполнена в первой полной ремиссии от HLA-идентичных доноров с использованием *in vivo* Т-клеточной деплекции АТГ или *ex vivo* Т-клеточной деплекции (CD34-позитивная селекция), были получены статистически значимые различия в летальности от инфекций: в группе АТГ этот показатель составил 30,7 % (16/52) по сравнению с 17,0 % (19/112) в группе CD34-позитивной селекции ($p = 0,04$) [23]. В другом исследовании [24] была выявлена тенденция к увеличению частоты инфекционных эпизодов у больных после гапло-ТГСК с использованием селекции CD34-положительной фракции и АТГ по сравнению с группой, в которой в качестве профилактики РТПХ использовали циклофосфамид посттрансплантационно (39,4 случая на 1000 пациенто-дней против 19,7 случая на 1000 пациенто-дней; $p = 0,06$), при этом более значимое различие наблюдалось в частоте возникновения инфекционных эпизодов, вызванных вирусами (22,2 случая против 10,8 на 1000 пациенто-дней;

$p = 0,035$) и грибами (3,2 случая против 0,6 на 1000 пациенто-дней).

Характеристика инфекционных осложнений после алло-ТГСК

Среди инфекционных осложнений после алло-ТГСК основную долю составляют инфекции кровотока и пневмонии. Инфекции желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей представлены в значительно меньшем количестве. В одноцентровом исследовании из Германии, включавшем 351 больного после алло-ТГСК ($n = 316$) и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) ($n = 35$), частота инфекций кровотока составила 24 случая на 100 больных, частота пневмоний — 22 случая на 100 больных, частота гастроэнтэритов — 12 на 100 больных, а частота инфекций мочевыделительных путей — 3 случая на 100 больных. Частота возникновения инфекций кровотока была значительно выше в период нейтропении и составила 13,9 случая против 1,6 на 1000 дней вне нейтропении. Та же тенденция наблюдалась с частотой пневмоний, которая составила 11,9 случая в нейтропении и 1,8 случая на 1000 дней вне нейтропении. Частота развития инфекций желудочно-кишечного тракта и мочевыделительных инфекций не различалась у больных в период нейтропении и вне ее [25].

Инфекции кровотока

Инфекции кровотока относятся к наиболее частым инфекционным осложнениям после алло-ТГСК. Их частота варьирует от 12 до 75 % в зависимости от трансплантационного центра и применяемых трансплантационных методик (табл. 1). Наиболее часто инфекции кровотока возникают в фазу до приживления трансплантата, а основным источником инфекции являются слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, откуда происходит транслокации микрофлоры, и центральный венозный катетер. В фазу после приживления трансплантата возникновение инфекций кровотока связано с РТПХ и ее терапией, а повышенный риск является результатом транслокации микрофлоры слизистой оболочки кишечника, особенно у больных с РТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта. В исследовании из Японии, включившем 346 больных, частота инфекций кровотока после приживления трансплантата составила 13,6 %, а РТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта явилась независимым фактором риска ее возникновения (отношение шансов (ОШ) = 8,82; 95% ДИ: 3,99–19,5; $p < 0,0001$) [26].

Этиология инфекций кровотока

В начале 70-х годов XX века около 70 % случаев инфекций кровотока у больных с фебрильной ней-

тропенией были вызваны грамотрицательными бактериями. Летальность была высокая и достигала 40 % [27]. Введение в клиническую практику новых антибактериальных препаратов с антипсевдомонадной активностью, эффективных в отношении грамотрицательных бактерий, таких как цефалоспорины III поколения (цефазидим), и профилактика фторхинолонами сыграли важную роль в изменении этиологической структуры инфекций кровотока. По результатам 4 исследований Европейской организации по изучению и лечению рака, включивших суммарно 2326 больных онкологическими и онкогематологическими заболеваниями в период с 1973 по 1985 гг., отмечено увеличение доли грамположительных возбудителей инфекций кровотока с 29 до 41 % ($p = 0,01$) [28]. При этом *Staphylococcus aureus* (28 %) и *Staphylococcus epidermidis* (20 %) относились к наиболее частым микробам, а соотношение частот возбудителей внутри группы грамположительных инфекций кровотока оставалось неизменным на протяжении всех четырех исследований ($p = 0,07$). По данным 2 последующих исследований, выполненных той же группой в период 1989–1994 гг. и включивших 1290 случаев фебрильной нейтропении при терапии онкологических и онкогематологических больных, было констатировано дальнейшее увеличение доли грамположительных инфекций до 67 и 69 % соответственно, при этом наиболее часто возбудители инфекций выделялись из гемокультуры (24 %) [29].

В России, по данным многоцентрового исследования, включавшего 640 микроорганизмов, выделенных из гемокультур 478 взрослых и детей с опухолевыми заболеваниями системы крови, было выявлено преобладание грамотрицательных бактерий (48 %) над грамположительными (46 %) бактериями [30]. Среди основных возбудителей выделяли *Escherichia coli* — 19,5 %, коагулазонегативные стафилококки — 18 %, *Enterococcus* spp. — 12 %, *Klebsiella* spp. — 7 %, *Pseudomonas aeruginosa* — 7 %, *Staphylococcus aureus* — 6 %. Последующие исследования 1654 изолятов из гемокультур подтвердили ранее выявленные тенденции к увеличению доли грамотрицательных бактерий (49,7 %) среди возбудителей инфекций кровотока над грамположительными бактериями (42,7 %) [31].

У больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток к началу 2000-х годов доля грамположительных инфекций кровотока достигала 63 % (табл. 1 и 2). Однако за счет широкого применения фторхинолонов в качестве антибактериальной профилактики в период нейтропении и растущей резистентности к используемым противомикробным препаратам произошли изменения в этиологической структуре, которые заключались в увеличении доли грамотрицательных бактерий. Уже к 2010-м годам в некоторых трансплантационных центрах этот пока-

затель достиг 65 %. В 2011 г. участники европейской конференции по инфекциям при лейкемии (European Conference on Infections in Leukemia, ECIL) представили литературный обзор и результаты анкетирования трансплантационных и онкологических центров по вопросам этиологии и антибиотикорезистентности инфекций кровотока [32]. В обзор были включены 29 научных работ из 13 стран, опубликованных после 2005 г. Четырнадцать работ освещали проблему инфекций кровотока после ауто-ТГСК, 19 работ — после алло-ТГСК. Медиана года публикации работ — 2001 г. (1987–2009 гг.). Медиана соотношения частот инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными бактериями, к грамположительным бактериям составила 40 % : 60 % (диапазон — 15 % : 85 % – 74 % : 26 %). Впоследствии 33 центра из 18 стран (в 32 центрах проводили ауто-ТГСК, в 30 — алло-ТГСК) были включены в анкетирование с медианой года проведения наблюдения — 2008 г. (1998–2010 гг.). По результатам анкетирования отмечалось изменение соотношения частоты грамотрицательных инфекций кровотока к частоте грамположительных инфекций (45 % : 55 %, диапазон — 15 % : 85 % – 70 % : 30 %). Также было обнаружено увеличение доли инфекций кровотока, вызванных энтеробактериями, с 24 до 30 %, энтерококками — с 5 до 8 %, а также уменьшение доли инфекций, вызванных *Rhodotorula agnicina*, с 10 до 5 %.

Для детального изучения грамотрицательных инфекций кровотока было иницировано интерконтиентальное исследование, включившее 591 больного из 65 трансплантационных центров 25 стран за период 2014–2015 гг. Были констатированы 704 грамотрицательные инфекции кровотока, которые были вызваны следующими возбудителями: *Escherichia coli* — 43 %, *Klebsiella pneumoniae* — 18 %, другие энтеробактерии — 12 %, *Rhodotorula agnicina* — 14 %, *Stenotrophomonas maltophilia* — 0,5 %, другие — 8 % [33]. Частота детекции фторхинолон-резистентных изолятов была выше в центрах, где проводилась профилактика фторхинолонами и составила 79 % против 50 % без профилактики ($p = 0,001$) при алло-ТГСК и 36 % против 13 % ($p = 0,002$) при ауто-ТГСК. Профиль резистентности возбудителей грамотрицательных инфекций кровотока при алло-ТГСК был представлен следующим образом: 55,6 % (227/408) изолятов были резистентны к фторхинолонам, 59,2 % (241/407) — к антисинегнойным бета-лактамным антибиотикам, 23,7 % (105/443) — к карбапенемам и 43,7 % (187/428) штаммов были полирезистентны. Полученные результаты существенно отличались от обзора ECIL, в котором медиана года публикации включенных работ пришлась на 2001 г., а изоляты грамотрицательных бактерий были резистентны к фторхинолонам в 41 % случаев (медиана), а к карбапенемам — в 20 % [32]. Таким образом, увеличение доли грамотрицательных

инфекций кровотока у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток сопровождается увеличением доли резистентных штаммов, особенно среди больных, которым назначали фторхинолоны для профилактики бактериальных осложнений.

Факторы риска возникновения инфекций кровотока

Имеется большое количество исследований, целью которых было изучение факторов риска развития инфекций кровотока у больных после алло-ТГСК. Результаты этих работ разнятся и порой противоречат друг другу.

В одноцентровом исследовании из Швеции, включившем 521 больного после алло-ТГСК, частота инфекций кровотока до приживления трансплантата составила 21 %, а наиболее значимыми факторами риска развития инфекций кровотока явились использование стволовых клеток пуповинной крови (ОШ = 5,02; 95% ДИ: 2,43–10,4; $p < 0,001$), а также трансплантация от неродственного донора (ОШ = 2,41; 95% ДИ: 1,41–3,14; $p = 0,001$), а применение гемопоэтических стволовых клеток крови сопровождалось меньшей частотой инфекций кровотока по сравнению костным мозгом (ОШ = 0,47; 95% ДИ: 0,29–0,76; $p = 0,001$) [40].

В ретроспективном исследовании из США, включавшем 302 взрослых и педиатрических больных после алло-ТГСК, частота инфекций кровотока составила 22 и 19,5 % до и после приживления трансплантата соответственно [49]. Диагноз хронического миелоидного лейкоза, возраст менее 18 лет и использование периферических стволовых клеток в качестве источника трансплантата были достоверно связаны с высоким риском развития инфекций кровотока до приживления трансплантата, а острые РТПХ, печеночная и почечная недостаточность, вторичная нейтропения — в fazu по-сле приживления трансплантата.

В более позднем исследовании из США, включившем 1052 больных после алло-ТГСК, частота инфекций кровотока до приживления трансплантата составила 24,4 % при использовании антибактериальной профилактики и 32,7 % без нее [43]. Основными факторами риска при многофакторном анализе являлись использование стволовых клеток пуповинной крови в качестве источника трансплантата (ОР — 3,43; 95% ДИ: 1,49–7,89; $p < 0,01$), *ex vivo* манипулирование трансплантатом (ОР — 2,86; 95% ДИ: 1,83–4,47; $p < 0,01$), а профилактика ванкомицином (ОР — 0,46; 95% ДИ: 0,30–0,72; $p < 0,01$) или комбинацией ванкомицина с фторхинолонами (ОР — 0,31; 95% ДИ: 0,12–0,52; $p < 0,01$) были ассоциированы с меньшей частотой инфекций кровотока.

В ретроспективном исследовании японской группы, включившем 209 больных после алло-ТГСК, частота инфекций кровотока в fazu до приживления транс-

Таблица 1. Частота и исходы инфекций кровотока у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
Table 1. Incidence and outcomes of bloodstream infections after hematopoietic stem cell transplantation

Ссылка Reference	Год Year	Количество больных (вид ТГСК) Number of patients (SCT type)	Антибактериальная профилактика Antibacterial prophylaxis	Число ИК BSI number	Частота ИК BSI incidence	Грамположительные бактерии Gram-positive bacteria	Грамотрицательные бактерии Gram-negative bacteria	Атрибутивная letalność Attributable mortality	
								5 %	5 %
[34]	2010– 2016	n = 553 (алло/allo) n = 281 (авто/auto)	ФХ / FQ	n = 204	30 % [до п/τ/pre]	54 %	43 %		
[35]	2013– 2015	n = 62 (алло/allo) n = 281 (авто/auto)	ФХ / FQ	n = 135	38 % [до п/τ/pre]	34,8 %	65,2 %		
[36]	2006– 2013	n = 209 (алло/allo) n = 239 (авто/auto)	ФХ / FQ	n = 136	39 % [до п/τ/pre] 17 % [после п/τ/ post]	67,4 % 84,1 %	28,3 % 11,4 %		6,8 %
[37]	2006– 2013	n = 161 (алло/allo) n = 239 (авто/auto)	ФХ / FQ	n = 189	75 % (алло/allo) 29 % (авто/auto)	64 % [до п/τ/pre] 57 % [после п/τ/post]	36 % [до п/τ/pre] 43 % [после п/τ/post]		
[38]	2003– 2014	n = 782 (алло/allo)	ФХ / FQ	n = 333	42,6 % [Д100] (D100)	73,1 %	26,1 %		
[39]	1997– 2012	n = 241 (пуп. кровь/ cord blood)	ФХ / FQ	n = 189	34 % [Д30/D30] 43 % [Д100/ D100]	21 % [Д30/D30]	19 % [Д30/D30]		
[40]	2001– 2008	n = 521 (алло/allo)	ФХ / FQ	n = 120	21 % [до п/τ/pre]	80 %	13 %		3,3 %
[41]	2001– 2010	n = 285 (алло/allo) n = 243 (авто/auto)	ФХ / FQ	n = 380	–	59 %	36 %		
[42]	2002– 2012	n = 59 (алло/allo) n = 75 (авто/auto)	ФХ / FQ	n = 36	45 %	36 % [алло/all/o] 31 % [авто/auto]	64 % [алло/all/o] 69 % [авто/auto]	33 % [алло/all/o] 7 % [авто/auto]	
[43]	2000– 2011	n = 1052 (алло/allo)	Без / ФХ + В No / FQ + V	n = 159 n = 203	32,7 % [без/no] 24,4 % [ФХ+В/ FQ+V]	63 % [без/no] 49 % [ФХ+В/ FQ+V]	37 % [без/no] 51 % [ФХ+В/ FQ+V]		
[44]	2005– 2010	n = 555 (алло/allo) n = 279 (авто/auto)	ФХ / FQ	n = 631	51 % [алло/all/o] 24 % [авто/auto]	88 %	12 %		
[45]	2001– 2009	n = 269 (алло/allo)	ФХ / FQ	n = 30	12 %	56 %	38 %		3 %
[46]	1999– 2006	n = 264 (алло/allo)	ФХ / FQ	n = 77	25 %	36 %	54 %		
[47]	1991– 2000	n = 369 (алло/allo) n = 427 (авто/auto)	A + B ФХ A + V FQ	n = 489	44 % [алло/all/o] 39 % [авто/auto]	63 %	29 %		6 %
[48]	1991– 1997	n = 286 (алло/allo) n = 233 (авто/auto)	ФХ / ТС FQ / ТМР SMX	n = 189	29,5 %	62 %	32 %		5,6 %

Примечание: ПТСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ИК — инфекции кровотока, АБ проф. — антибактериальная профилактика, ФХ — фторхинолоны, А — амикацин, В — ванкомycin, ТС — триметоприм/сульфаметоксазол, пул. кровь — половина крови, до п/т — до приживления трансплантата, после п/т — после приживления трансплантата.

Note: SCT — stem cell transplantation, Ref — reference, Ab proph — antibacterial prophylaxis, BSI — bloodstream infection, pre — pre-engraftment, post — post-engraftment, FQ — fluoroquinolone, A — amikacin, V — vancomycin, TMP-SMX — trimethoprim / sulfamethoxazole, D — day after transplant

Таблица 2. Основные возбудители инфекций кровотока у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
Table 2. Causative agents of bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Ссылка Reference	n	KHC / CNS	S. aureus	E. coli	Klebsiella spp.	Pseudomonas spp.	Enterococcus spp.	Другие / Others
[34]	213	22,5 %	1,9 %	31 % БЛРС/ESBL 36 %	2,8 %	4 %	15 %	S. viridans 14 % Candida spp. 2 % Enterobacter spp. 1,9 % КРГНБ/CRGNB 12 %
[35]	135	13,3 %	17 %	18,5 %	25,2 %	8,9 %	3 %	Acinetobacter spp. 11,8 % S. maltophilia 0,7 % КРГНБ/CRGNB 22,2 %
[36]	99	50,7 % MP/MR 96 %	—	2,2 %	—	5,1 %	15 %	S. maltophilia 6,6 % Candida spp. 4 % КРГНБ/CRGNB 15,2 %
[37]	189	35 %	4,8 %	21,2 %	4,8 %	5,3 %	6,3 %	S. pneumoniae 6,9 % S. viridans 5,8 % Candida spp. 1 %
[38]	383	35,2 %	6,8 % MP/MR 85 %	7,8 % БЛРС/ESBL 43 %	1,3 %	6,3 %	17,2 % БРЭ/VRE 0 %	Streptococcus spp. 5,2 % S. maltophilia 3,9 % Enterobacter spp. 1,5 % Candida spp. 0,5 %
[39]	202	27,7 %	2,5 %	15,8 % БЛРС/ESBL 77 %	2 % БЛРС/ESBL 50 %	14,3 %	5,4 %	Candida spp. 6,9 % S. maltophilia 5,4 % Acinetobacter spp. 5 % Streptococcus spp. 4,5 % КРГНБ/CRGNB 6,4 %
[40]	126	26 %	0,8 %	7 %	—	0,8 %	14,3 %	S. viridans 34 % Candida spp. 2,3 % Acinetobacter spp. 1,6 %
[41]	605	24 %	9 %	11 %	3 %	9 %	12 %	S. viridans 9 % S. maltophilia 2 % Acinetobacter spp. 3 % Enterobacter spp. 5 % Candida spp. 5 % БЛРС/ESBL 8,1 % КРГНБ/CRGNB 1,8 %
[42]	44	16 % MP/MR 100 %	9 % MP/MR 50 %	18,2 %	20,4 %	2,2 %	6,8 %	Acinetobacter spp. 6,8 % Enterobacter spp. 4,6 % S. maltophilia 4,6 %
[43]	362	13,2 %	2,5 %	11,9 %	11,6 %	4,4 %	29,3 % БРЭ/VRE 88 %	S. viridans 9 % Enterobacter spp. 5 % Acinetobacter spp. 3,9 % S. maltophilia 1,7 %
[44]	613	64,1 %	—	—	—	4,5 %	25,4 %	—

Ссылка Reference	n	KHC / CNS	S. aureus	E. coli	Klebsiella spp.	Pseudomonas spp.	Enterococcus spp.	Другие / Others
[45]	30	50 %	3,3 % MP/MR 100 %	23 %	3,3 %	10 %	3,3 %	Candida spp. 6,7 % БЛРС/ESBL 6,7 %
[47]	489	43 %	6 %	8 %	9 %	5 %	7 %	S. viridans 4,7 % Candida spp. 4 % Acinetobacter spp. 3 % S. malophilia 2 % Анаэробы/Anaerobes 2 %
[48]	250	19,2 %	6,4 %	12,8 %	6,8 %	5,6 %	—	Streptococcus spp. 30,4 %

Примечание: N — количество выделенных изолятов, КНС — коагулазонегативные стафилококки, БЛРС — продуценты бета-лактамаз расширенного спектра, КРГНБ — карбапенем-резистентные крахмалистые бактерии, МР — метициллин-резистентные энтерококки, Е. coli — Escherichia coli, S. aureus — Staphylococcus aureus, S. malophilia — Stenotrophomonas malophilia, S. viridans — Streptococcus viridans, S. pneumoniae — Streptococcus pneumoniae, VRE — vancomycin-resistant enterococci, E. coli — Escherichia coli, S. aureus — Staphylococcus aureus, S. malophilia — Stenotrophomonas malophilia, S. viridans — Streptococcus viridans, S. pneumoniae — Streptococcus pneumoniae.

Note: Ref — reference, N — total number of isolates, CNS — coagulase-negative staphylococci, CRGNB — carbapenem-resistant gram-negative bacteria, MR — methicillin-resistant, VRE — vancomycin-resistant enterococci, E. coli — Escherichia coli, S. aureus — Staphylococcus aureus, S. malophilia — Stenotrophomonas malophilia, S. viridans — Streptococcus viridans, S. pneumoniae — Streptococcus pneumoniae.

плантата составила 38,9 %, после приживления — 17,2 % [36]. Наиболее значимыми факторами риска развития инфекций кровотока в фазу до приживления трансплантата при многофакторном анализе являлись время от установки диагноза до алло-ТГСК более 261 дня (ОШ = 2,17, 95% ДИ: 1,33–3,53; $p = 0,001$), неприживление нейтрофилов на 28-й день после алло-ТГСК (ОШ = 2,00, 95% ДИ: 1,25–3,21; $p = 0,003$), а также высокий риск основного заболевания (ОШ = 1,94, 95% ДИ: 1,23–3,08; $p = 0,004$). Статистически значимых факторов риска развития инфекций кровотока после приживления трансплантата выявлено не было.

В ретроспективном исследовании из Италии, включавшем 553 больных после алло-ТГСК, частота инфекций кровотока до приживления трансплантата составила 30 % [34]. Возраст более 37 лет, трансплантация по поводу миелопролиферативных заболеваний или апластической анемии, трансплантация вне ремиссии, кондиционирование в режиме пониженной интенсивности, использование пуповинной крови, а также трансплантация от гаплоидентичного донора были достоверно связаны с высоким риском развития инфекций кровотока до приживления трансплантата. При этом риск увеличивался более чем в 3,5 раза при трансплантации пуповинной крови, гапло-ТГСК или трансплантации по поводу апластической анемии. Несмотря на независимое влияние гапло-ТГСК на риск, следует отметить, что эта когорта больных была старше, чаще трансплантирована в фазе активного заболевания с использованием режимов пониженной интенсивности. Все эти факторы также имели независимое влияние при многофакторном анализе.

В интерконтинентальном исследовании, включавшем 2818 больных после алло-ТГСК, частота инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными бактериями, составила 8,4 % до приживления трансплантата и 5,8 % — после приживления [50]. Расположение трансплантационного центра в Юго-Восточной Европе, трансплантация вне ремиссии и использование стволовых клеток пуповинной крови в качестве источника трансплантата были ассоциированы с высоким риском возникновения инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными бактериями в фазу до приживления трансплантата. Расположение трансплантационного центра вне Северной Европы, трансплантация по поводу незлокачественных заболеваний системы крови, отсутствие профилактики фторхинолонами и аккредитации согласно критериям одного из трех обществ клеточной терапии были факторами риска развития инфекций кровотока после приживления. Основными факторами риска, связанным с летальностью в течение 6 мес., были развитие инфекции кровотока, вызванной полирезистентными грамотрицательными бактериями до приживления трансплантата (ОР — 1,97, 95% ДИ: 1,34–2,88; $p = 0,0005$), расположение транс-

плантационного центра в юго-восточной Европе против северо-западноевропейских центров (ОР — 1,32, 95% ДИ: 1,08–1,62; $p = 0,0074$), использование стволовых клеток пуповинной крови (ОР — 2,43, 95% ДИ: 1,61–3,67, $p < 0,0001$), вторая и более алло-ТГСК (ОР — 1,37, 95% ДИ: 1,10–1,71; $p = 0,005$) и низкий показатель индекса Карновского (ОР — 1,17, 95% ДИ: 1,11–1,23; $p < 0,0001$).

Следует отметить гетерогенность результатов большинства исследований, изучавших факторы риска развития инфекций кровотока после алло-ТГСК.

Другие локализации инфекций

Наиболее частыми инфекционными осложнениями после инфекций кровотока у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток являются пневмонии. Частота их возникновения, согласно ретроспективным исследованиям, составляет 25 % после алло-ТГСК и 4 % — после ауто-ТГСК [51]. Ввиду большого количества неинфекционных осложнений, связанных с нижними дыхательными путями у больных после алло-ТГСК, включая РТПХ с поражением легких, своевременная и правильная диагностика играет важнейшую роль в тактике лечения пневмоний после алло-ТГСК. Однако частота верификации возбудителей при пневмониях по сравнению с инфекциями кровотока значительно ниже. В проспективном многоцентровом исследовании испанской трансплантационной сети, включавшем 427 больных после алло-ТГСК, у 95 больных было выявлено 112 эпизодов пневмонии, из которых 72 (64 %) удалось верифицировать микробиологически [52]. В этиологической структуре пневмонии были вызваны бактериями чаще ($n = 32$; 44 %), чем грибами ($n = 21$; 29 %) или вирусами ($n = 14$; 19 %). Среди возбудителей пневмонии выделяли *Aeruginosa* spp. ($n = 12$; 15 %), ЦМВ ($n = 12$; 15 %), *Escherichia coli* ($n = 7$; 9 %), *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 5$; 4 %) и *Streptococcus pneumoniae* ($n = 5$; 4 %). Медиана времени от алло-ТГСК до возникновения пневмонии составила 66,5 дня. Медиана времени возникновения пневмоний, вызванных грамотрицательными бактериями, была значительно больше, чем пневмоний, вызванных плесневыми грибами (113 дней против 44 дней; $p = 0,02$). При медиане наблюдения 180 дней возникновение хотя бы одного эпизода пневмонии было связано с более высокой смертностью (46 % против 13 %; $p < 0,01$), а среди наиболее значимых факторов, влияющих на риск летального исхода у больных с пневмонией, были диагностика инвазивного микоза, возникновение острой или хронической РТПХ, развитие пневмонии в первые 100 дней после алло-ТГСК, острые дыхательные недостаточность и септический шок. Результаты этого исследования подтверждают большую частоту пневмоний у больных после трансплантации и высокие показатели летальности при их возникновении.

Клостридиальный колит является наиболее частой причиной диареи инфекционного генеза у больных после алло-ТГСК. За последние годы отмечается значительное увеличение частоты инфекций, вызванных *Clostridium difficile*, что связано с циркуляцией гиперварулентного штамма NAP1/BI/027, ассоциированного с более тяжелым течением клостридиального колита. Частота клостридиального колита среди госпитализированных больных после алло-ТГСК в 9 раз выше по сравнению с общей популяцией и в 1,4 раза выше, чем у больных онкологическими заболеваниями [53]. В исследовании из США среди 150 больных после ауто-ТГСК ($n = 58$) и алло-ТГСК ($n = 92$) частота клостридиального колита составила 24,1 и 25 % соответственно [54]. Медиана времени возникновения колита, вызванного *Clostridium difficile*, составила 3,5 дня (без значимой разницы в зависимости от типа трансплантации). При этом колонизация *Clostridium difficile* была важным фактором риска развития клостридиального колита (87,5 % против 17,1%; $p < 0,001$) с более ранним периодом возникновения по сравнению с больными без колонизации (медиана 0 против 11 дней после алло-ТГСК; $p < 0,001$). Среди наиболее значимых факторов риска развития клостридиального колита у больных после алло-ТГСК выделяют возраст старше 60 лет, трансплантацию стволовых клеток пуповинной крови, использование миелоаблативного кондиционирования, колонизацию *Clostridium difficile* или ванкомицином резистентными энтерококками, fazu до приживления трансплантата, мукозит 2-й и более степени, использование антибиотиков широкого спектра и развитие РТПХ [55]. Другие этиологические факторы, связанные с развитием инфекционной диареи у больных после алло-ТГСК, встречаются со значительно меньшей частотой. Частота развития бактериальной диареи, вызванной *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp., *Campylobacter* spp., составляет 0–2,8 %, а частота паразитарных (*Cryptosporidium* spp.) и вирусных энтероколитов (ЦМВ, адено-вирус, ротавирус, норовирус) — около 8 и 3 % соответственно [56].

Частота инфекций мочевыводящих путей у больных после алло-ТГСК значительно меньше частоты инфекций кровотока или пневмоний [25]. В единственном на настоящий момент проспективном исследовании из Германии, включившем 40 больных после

алло-ТГСК, общая частота урологических осложнений составила 65,5 %, при этом частота бактериальных инфекций мочевыводящих путей составила 17,5 % ($n = 7$), а у одного больного (2,5 %) развился ВК-вирус ассоциированный геморрагический цистит [57]. Последний не относится к частым осложнениям (медиана частоты — 13 %, диапазон — 7–25 %) и как правило возникает в срок 2–8 недель после алло-ТГСК [58, 59]. Тем не менее, частота ВК-вируса ассоциированного геморрагического цистита увеличивается при гапло-ТГСК с применением циклофосфамида в посттрансплантационном периоде (медиана частоты — 24,5 %, диапазон — 19–54 %), а среди наиболее важных факторов риска его развития выделяют применение миелоаблативного кондиционирования с использованием бусульфана, циклофосфамида и АТГ.

Таким образом, инфекции по-прежнему являются одними из наиболее частых осложнений после алло-ТГСК, при этом инфекции кровотока составляют большинство. Их частота может достигать 75 % в зависимости от трансплантационного центра. Миелоаблативные режимы кондиционирования связаны с большей частотой развития бактериальных инфекций, в то время как режимы пониженной интенсивности — с большей частотой вирусных инфекций. Не получено данных о влиянии интенсивности предтрансплантационного кондиционирования на показатели летальности от инфекций. Использование костного мозга и стволовых клеток пуповинной крови в качестве источника трансплантата сопряжено с большей частотой развития инфекционных эпизодов по сравнению со стволовыми клетками крови. Частичная (в том числе по одному гаплотипу) совместимость пары «донор – реципиент» по системе HLA также связана с более высоким риском развития инфекционных осложнений. На настоящий момент не получено достоверных данных о различиях в частоте инфекционных осложнений при использовании различных методов *in vivo* Т-клеточной деплекции. В то же время, манипулирование трансплантатом с использованием технологий *ex vivo* Т-клеточной деплекции сопровождается большей частотой инфекций. Ввиду разнообразия этих технологий требуются дальнейшие проспективные исследования для более детального изучения этого вопроса.

Литература

- Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C., et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(8): 1604–13. DOI: 10.1038/s41409-020-0826-4.
- Савченко В.Г., Любимова Л.С., Паровичникова Е.Н. и др. Трансплантации аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта). *Терапевтический архив.* 2007; 79(7): 30–5.
- Алянский А.Л., Макаренко О.А., Иванова Н.Е. и др. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2016; 3(2): 68–74. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74.
- Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. и др. Выполнение трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственных доноров из Российского и зарубежного регистров в одном трансплантационном центре. *Гематология и трансфузиология.* 2020; 65(3): 299–311. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-299-311.
- Менделеева Л.П., Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. и др. Анализ трансплантационной активности в РФ за 2018 г. (отчет межрегионального регистра). *Гематология и трансфузиология.* 2020; 65(S1): 180.
- Wingard J.R., Hsu J., Hiemenz J.W. Hematopoietic stem cell transplantation: An overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24(2): 257–72. DOI: 10.1016/j.idc.2010.01.010.
- Sahin U., Toprak S.K., Atilla P.A., et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother.* 2016; 22(8): 505–14. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.05.006.
- Ustun C., Kim S., Chen M., et al. Increased overall and bacterial infections following myeloablative allogeneic HCT for patients with AML in CR1. *Blood Adv.* 2019; 3(17): 2525–36. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000226.
- Dholaria B., Labopin M., Angelucci E., et al. Improved outcomes of haploid-identical hematopoietic cell transplantation with total body irradiation-based myeloablative conditioning in acute lymphoblastic leukemia. *Transplant Cell Ther.* 2020; 27(2): 171.e1–8. DOI: 10.1016/j.jtct.2020.10.008.
- Fasslrunner F., Schetelig J., Burchert A., et al. Long-term efficacy of reduced-intensity versus myeloablative conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: retrospective follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2018; 5(4): e161–9. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30022-X.
- Mohty M., Labopin M., Volin L., et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2010; 116(22): 4439–43. DOI: 10.1182/blood-2010-02-266551.
- Anderson D., DeFor T., Burns L., et al. A comparison of related donor peripheral blood and bone marrow transplants: Importance of late-onset chronic graft-versus-host disease and infections. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003; 9(1): 52–9. DOI: 10.1053/bbmt.2003.50000.
- Holtick U., Albrecht M., Chemnitz J.M., et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4: CD010189. DOI: 10.1002/14651858.CD010189.pub2.
- Young J.-A.H., Logan B.R., Wu J., et al. Infections following transplantation of bone marrow or peripheral-blood stem cells from unrelated donors.

References

- Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C., et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(8): 1604–13. DOI: 10.1038/s41409-020-0826-4.
- Savchenko V.G., Lyubimova L.S., Parovichnikova E.N., et al. Allogeneic and autologous stem cell transplantation for acute leukemias (20-year experience). *Terapevticheskiy arkhiv.* 2007; 79(7): 30–5 (In Russian).
- Alyanskiy A.L., Makarenko O.A., Ivanova N.E., et al. Development of donor bone marrow registry in Russian Federation: Experience of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. *Rossiiskiy Journal Detskoy Gematologii i Onkologii.* 2016; 3(2): 68–74. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74. (In Russian).
- Vasilyeva V.A., Kuzmina L.A., Parovichnikova E.N. et al. Unrelated donor transplantations from Russian and foreign registries in a single center. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2020; 65(3): 299–311. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-299-311. (In Russian).
- Mendeleeva L.P., Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., et al. Transplant activity analysis in Russia in 2018. (Report from interregional registry). *Russian Journal of Hematology and Transfusionology (Gematologiya i transfuziologiya).* 2020; 65(S1): 180. (In Russian).
- Wingard J.R., Hsu J., Hiemenz J.W. Hematopoietic stem cell transplantation: An overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24(2): 257–72. DOI: 10.1016/j.idc.2010.01.010.
- Sahin U., Toprak S.K., Atilla P.A., et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother.* 2016; 22(8): 505–14. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.05.006.
- Ustun C., Kim S., Chen M., et al. Increased overall and bacterial infections following myeloablative allogeneic HCT for patients with AML in CR1. *Blood Adv.* 2019; 3(17): 2525–36. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000226.
- Dholaria B., Labopin M., Angelucci E., et al. Improved outcomes of haploid-identical hematopoietic cell transplantation with total body irradiation-based myeloablative conditioning in acute lymphoblastic leukemia. *Transplant Cell Ther.* 2020; 27(2): 171.e1–8. DOI: 10.1016/j.jtct.2020.10.008.
- Fasslrunner F., Schetelig J., Burchert A., et al. Long-term efficacy of reduced-intensity versus myeloablative conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: retrospective follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2018; 5(4): e161–9. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30022-X.
- Mohty M., Labopin M., Volin L., et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: A retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2010; 116(22): 4439–43. DOI: 10.1182/blood-2010-02-266551.
- Anderson D., DeFor T., Burns L., et al. A comparison of related donor peripheral blood and bone marrow transplants: Importance of late-onset chronic graft-versus-host disease and infections. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003; 9(1): 52–9. DOI: 10.1053/bbmt.2003.50000.
- Holtick U., Albrecht M., Chemnitz J.M., et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4: CD010189. DOI: 10.1002/14651858.CD010189.pub2.
- Young J.-A.H., Logan B.R., Wu J., et al. Infections following transplantation of bone marrow or peripheral-blood stem cells from unrelated donors.

- Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22(2): 359–70. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.013.
15. Parody R., Martino R., Rovira M., et al. Severe infections after unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults: Comparison of cord blood transplantation with peripheral blood and bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12(7): 734–48. DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.03.007.
 16. Ochs L., Shu X.O., Miller J., et al. Late infections after allogeneic bone marrow transplants: Comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. Blood. 1995; 86(10): 3979–86.
 17. Saber W., Opie S., Rizzo J.D., et al. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. Blood. 2012; 119(17): 3908–16. DOI: 10.1182/blood-2011-09-381699.
 18. Chang J., Hsiao M., Blodget E., Akhtari M. Increased risk of 100-day and 1-year infection-related mortality and complications in haploidentical stem cell transplantation. J Blood Med. 2019; 10: 135–43. DOI: 10.2147/JBM.S201073.
 19. Ruggeri A., Sun Y., Labopin M., et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prophylaxis in haploidentical transplant. Haematologica. 2017; 102(2): 401–10. DOI: 10.3324/haematol.2016.151779.
 20. Battipaglia G., Labopin M., Kröger N., et al. Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. Blood. 2019; 134(11): 892–9. DOI: 10.1182/blood.2019000487.
 21. Samarasinghe S., Clesham K., Iacobelli S., et al. Impact of T-cell depletion strategies on outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for idiopathic aplastic anemia: A study on behalf of the European blood and marrow transplant severe aplastic anemia working party. Am J Hematol. 2019; 94(1): 80–6. DOI: 10.1002/ajh.25314.
 22. Prezioso L., Manfra I., Bonomini S., et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults using the αβTCR/CD19-based depletion of G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells. Bone Marrow Transplant. 2019; 54(Suppl 2): 698–702. DOI: 10.1038/s41409-019-0608-z.
 23. Malard F., Labopin M., Cho C., et al. Ex vivo and in vivo T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission resulted in similar overall survival: on behalf of the ALWP of the EBMT and the MSKCC. J Hematol Oncol. 2018; 11(1): 127. DOI: 10.1186/s13045-018-0668-3.
 24. Ciurea S.O., Mulanovich V., Saliba R.M., et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18(12): 1835–44. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.07.003.
 25. Dettenkofer M., Ebner W., Bertz H., et al. Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003; 31(9): 795–801. DOI: 10.1038/sj.bbmt.1703920.
 26. Mori Y., Yoshimoto G., Nishida R., et al. Gastrointestinal graft-versus-host disease is a risk factor for postengraftment bloodstream infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2018; 24(11): 2302–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.06.002.
 27. Klastersky J. Concept of empiric therapy with antibiotic combinations. Indications and limits. Am J Med. 1986; 80(5C): 2–12.
 28. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Gram-positive bacteraemia in granulocytopenic cancer patients. Eur J Cancer. 1990; 26(5): 569–74. DOI: 10.1016/0277-5379(90)90079-9.
- Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22(2): 359–70. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.013.
15. Parody R., Martino R., Rovira M., et al. Severe infections after unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults: Comparison of cord blood transplantation with peripheral blood and bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12(7): 734–48. DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.03.007.
 16. Ochs L., Shu X.O., Miller J., et al. Late infections after allogeneic bone marrow transplants: Comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. Blood. 1995; 86(10): 3979–86.
 17. Saber W., Opie S., Rizzo J.D., et al. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. Blood. 2012; 119(17): 3908–16. DOI: 10.1182/blood-2011-09-381699.
 18. Chang J., Hsiao M., Blodget E., Akhtari M. Increased risk of 100-day and 1-year infection-related mortality and complications in haploidentical stem cell transplantation. J Blood Med. 2019; 10: 135–43. DOI: 10.2147/JBM.S201073.
 19. Ruggeri A., Sun Y., Labopin M., et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prophylaxis in haploidentical transplant. Haematologica. 2017; 102(2): 401–10. DOI: 10.3324/haematol.2016.151779.
 20. Battipaglia G., Labopin M., Kröger N., et al. Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. Blood. 2019; 134(11): 892–9. DOI: 10.1182/blood.2019000487.
 21. Samarasinghe S., Clesham K., Iacobelli S., et al. Impact of T-cell depletion strategies on outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for idiopathic aplastic anemia: A study on behalf of the European blood and marrow transplant severe aplastic anemia working party. Am J Hematol. 2019; 94(1): 80–6. DOI: 10.1002/ajh.25314.
 22. Prezioso L., Manfra I., Bonomini S., et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults using the αβTCR/CD19-based depletion of G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells. Bone Marrow Transplant. 2019; 54(Suppl 2): 698–702. DOI: 10.1038/s41409-019-0608-z.
 23. Malard F., Labopin M., Cho C., et al. Ex vivo and in vivo T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission resulted in similar overall survival: on behalf of the ALWP of the EBMT and the MSKCC. J Hematol Oncol. 2018; 11(1): 127. DOI: 10.1186/s13045-018-0668-3.
 24. Ciurea S.O., Mulanovich V., Saliba R.M., et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18(12): 1835–44. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.07.003.
 25. Dettenkofer M., Ebner W., Bertz H., et al. Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003; 31(9): 795–801. DOI: 10.1038/sj.bbmt.1703920.
 26. Mori Y., Yoshimoto G., Nishida R., et al. Gastrointestinal graft-versus-host disease is a risk factor for postengraftment bloodstream infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2018; 24(11): 2302–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.06.002.
 27. Klastersky J. Concept of empiric therapy with antibiotic combinations. Indications and limits. Am J Med. 1986; 80(5C): 2–12.
 28. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Gram-positive bacteraemia in granulocytopenic cancer patients. Eur J Cancer. 1990; 26(5): 569–74. DOI: 10.1016/0277-5379(90)90079-9.

29. Klustersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41(suppl 4): 13–24. DOI: 10.1093/jac/41.suppl_4.13.
30. Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности [результаты многоцентрового исследования]. *Гематология и трансфузиология.* 2007; 52(1): 1–18.
31. Алгоритмы диагностики и программы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.; 2018.
32. Mikulska M., Viscoli C., Orasch C., et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect.* 2014; 68(4): 321–31. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.12.006.
33. 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.
34. Mikulska M., Raiola A.M., Galaverna F., et al. Pre-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Impact of T cell-replete transplantation from a haploidentical donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24(1): 109–18. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.08.024.
35. Stoma I., Karpov I., Milanovich N., et al. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections during the pre-engraftment period after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Res.* 2016; 51(2): 102–6. DOI: 10.5045/br.2016.51.2.102.
36. Kikuchi M., Akahoshi Y., Nakano H., et al. Risk factors for pre- and post-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Infect Dis.* 2015; 17(1): 56–65. DOI: 10.1111/tid.12345.
37. Gudiol C., Garcia-Vidal C., Arnan M., et al. Etiology, clinical features and outcomes of pre-engraftment and post-engraftment bloodstream infection in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49(6): 824–30. DOI: 10.1038/bmt.2014.37.
38. Takagi S., Ogura S., Araoka H., et al. The impact of graft cell source on bloodstream infection in the first 100 days after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56(7): 1625–34. DOI: 10.1038/s41409-021-01229-6.
39. Sanz J., Cano I., González-Barberá E.M., et al. Bloodstream infections in adult patients undergoing cord blood transplantation from unrelated donors after myeloablative conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(4): 755–60. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.038.
40. Blennow O., Ljungman P., Sparreli E., et al. Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Transplant Infect Dis.* 2014; 16(1): 106–14. DOI: 10.1111/tid.12175.
41. Macesic N., Morrissey C.O., Cheng A.C., et al. Changing microbial epidemiology in hematopoietic stem cell transplant recipients: increasing resistance over a 9-year period. *Transplant Infect Dis.* 2014; 16(6): 887–96. DOI: 10.1111/tid.12298.
42. Hong J., Moon S.M., Ahn H.K., et al. Comparison of characteristics of bacterial bloodstream infection between adult patients with allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(6): 994–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.03.019.
43. Seo S.K., Xiao K., Huang Y.-T., et al. Impact of peri-transplant vancomycin and fluoroquinolone administration on rates of bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients: A 12-year single institution study. *J Infect.* 2014; 69(4): 341–51. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.06.004.
29. Klustersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41(suppl 4): 13–24. DOI: 10.1093/jac/41.suppl_4.13.
30. Klyasova G.A., Speranskaya L.L., Mironova A.V., et al. Sepsis in immunocompromised patients: Structure and the problem of antibiotic resistance. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2007; 52(1): 1–18. (In Russian).
31. Savchenko V.G. (ed). Algorithms of diagnostics and program therapy of blood diseases. Moscow; 2018. (In Russian)
32. Mikulska M., Viscoli C., Orasch C., et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect.* 2014; 68(4): 321–31. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.12.006.
33. 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.
34. Mikulska M., Raiola A.M., Galaverna F., et al. Pre-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Impact of T cell-replete transplantation from a haploidentical donor. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24(1): 109–18. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.08.024.
35. Stoma I., Karpov I., Milanovich N., et al. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections during the pre-engraftment period after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Res.* 2016; 51(2): 102–6. DOI: 10.5045/br.2016.51.2.102.
36. Kikuchi M., Akahoshi Y., Nakano H., et al. Risk factors for pre- and post-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Infect Dis.* 2015; 17(1): 56–65. DOI: 10.1111/tid.12345.
37. Gudiol C., Garcia-Vidal C., Arnan M., et al. Etiology, clinical features and outcomes of pre-engraftment and post-engraftment bloodstream infection in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49(6): 824–30. DOI: 10.1038/bmt.2014.37.
38. Takagi S., Ogura S., Araoka H., et al. The impact of graft cell source on bloodstream infection in the first 100 days after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021; 56(7): 1625–34. DOI: 10.1038/s41409-021-01229-6.
39. Sanz J., Cano I., González-Barberá E.M., et al. Bloodstream infections in adult patients undergoing cord blood transplantation from unrelated donors after myeloablative conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(4): 755–60. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.038.
40. Blennow O., Ljungman P., Sparreli E., et al. Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Transplant Infect Dis.* 2014; 16(1): 106–14. DOI: 10.1111/tid.12175.
41. Macesic N., Morrissey C.O., Cheng A.C., et al. Changing microbial epidemiology in hematopoietic stem cell transplant recipients: increasing resistance over a 9-year period. *Transplant Infect Dis.* 2014; 16(6): 887–96. DOI: 10.1111/tid.12298.
42. Hong J., Moon S.M., Ahn H.K., et al. Comparison of characteristics of bacterial bloodstream infection between adult patients with allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(6): 994–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.03.019.
43. Seo S.K., Xiao K., Huang Y.-T., et al. Impact of peri-transplant vancomycin and fluoroquinolone administration on rates of bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients: A 12-year single institution study. *J Infect.* 2014; 69(4): 341–51. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.06.004.

44. Bock A.M., Cao Q., Ferrieri P., et al. Bacteremia in blood or marrow transplantation patients: Clinical risk factors for infection and emerging antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(1): 102–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.016.
45. Busca A., Cavecchia I., Locatelli F., et al. Blood stream infections after allogeneic stem cell transplantation: A single-center experience with the use of levofloxacin prophylaxis. *Transplant Infect Dis.* 2012; 14(1): 40–8. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2011.00650.x.
46. Liu C.-Y., Lai Y.-C., Huang L.-J., et al. Impact of bloodstream infections on outcome and the influence of prophylactic oral antibiotic regimens in allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46(9): 1231–9. DOI: 10.1038/bmt.2010.286.
47. Ortega M., Rovira M., Almela M., et al. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Ann Hematol.* 2005; 84(1): 40–6. DOI: 10.1007/s00277-004-0909-0.
48. Collin B.A., Leather H.L., Wingard J.R., Ramphal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(7): 947–53. DOI: 10.1086/322604.
49. Almyroudis N.G., Fuller A., Jakubowski A., et al. Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant Infect Dis.* 2005; 7(1): 11–7. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2005.00088.x.
50. 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.
51. Gentile G., Micozzi A., Girmenia C., et al. Pneumonia in allogenic and autologous bone marrow recipients. A retrospective study. *Chest.* 1993; 104(2): 371–5. DOI: 10.1378/chest.104.2.371.
52. Aguilar-Guisado M., Jiménez-Jambrina M., Espigado I., et al. Pneumonia in allogeneic stem cell transplantation recipients: A multicenter prospective study. *Clin Transplantat.* 2011; 25(6): E629–38. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2011.01495.x.
53. Chopra T., Alangaden G.J., Chandrasekar P. Clostridium difficile infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Exp Rev Anti-Infective Ther.* 2010; 8(10): 1113–9. DOI: 10.1586/eri.10.95.
54. Bruminhent J. Clostridium difficile colonization and disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(9): 1329–34. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.04.026.
55. Balletto E., Mikulska M. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2015; 7(1): e2015045. DOI: 10.4084/mjhid.2015.045.
56. Robak K., Zambonelli J., Bilinski J., Basak G.W. Diarrhea after allogeneic stem cell transplantation: Beyond graft-versus-host disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 29(5): 495–502. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000833.
57. Schneidewind L., Neumann T., Zimmermann K., et al. Urological complications associated with adult allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2018; 93(1): E3–4. DOI: 10.1002/ajh.24920.
58. Cesaro S., Dalianis T., Hanssen Rinaldo C., et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 73(1): 12–21. DOI: 10.1093/jac/dkx324.
59. Васильева В.А., Паровичникова Е.Н., Дроков М.Ю. и др. Этиологические особенности геморрагического цистита после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2018; 20(3): 232–8. DOI: 10.36488/cmac.2018.3.232-238.
44. Bock A.M., Cao Q., Ferrieri P., et al. Bacteremia in blood or marrow transplantation patients: Clinical risk factors for infection and emerging antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(1): 102–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.016.
45. Busca A., Cavecchia I., Locatelli F., et al. Blood stream infections after allogeneic stem cell transplantation: A single-center experience with the use of levofloxacin prophylaxis. *Transplant Infect Dis.* 2012; 14(1): 40–8. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2011.00650.x.
46. Liu C.-Y., Lai Y.-C., Huang L.-J., et al. Impact of bloodstream infections on outcome and the influence of prophylactic oral antibiotic regimens in allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46(9): 1231–9. DOI: 10.1038/bmt.2010.286.
47. Ortega M., Rovira M., Almela M., et al. Bacterial and fungal bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991 and 2000. *Ann Hematol.* 2005; 84(1): 40–6. DOI: 10.1007/s00277-004-0909-0.
48. Collin B.A., Leather H.L., Wingard J.R., Ramphal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(7): 947–53. DOI: 10.1086/322604.
49. Almyroudis N.G., Fuller A., Jakubowski A., et al. Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transplant Infect Dis.* 2005; 7(1): 11–7. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2005.00088.x.
50. 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.
51. Gentile G., Micozzi A., Girmenia C., et al. Pneumonia in allogenic and autologous bone marrow recipients. A retrospective study. *Chest.* 1993; 104(2): 371–5. DOI: 10.1378/chest.104.2.371.
52. Aguilar-Guisado M., Jiménez-Jambrina M., Espigado I., et al. Pneumonia in allogeneic stem cell transplantation recipients: A multicenter prospective study. *Clin Transplantat.* 2011; 25(6): E629–38. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2011.01495.x.
53. Chopra T., Alangaden G.J., Chandrasekar P. Clostridium difficile infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Exp Rev Anti-Infective Ther.* 2010; 8(10): 1113–9. DOI: 10.1586/eri.10.95.
54. Bruminhent J. Clostridium difficile colonization and disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(9): 1329–34. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.04.026.
55. Balletto E., Mikulska M. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2015; 7(1): e2015045. DOI: 10.4084/mjhid.2015.045.
56. Robak K., Zambonelli J., Bilinski J., Basak G.W. Diarrhea after allogeneic stem cell transplantation: Beyond graft-versus-host disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 29(5): 495–502. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000833.
57. Schneidewind L., Neumann T., Zimmermann K., et al. Urological complications associated with adult allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2018; 93(1): E3–4. DOI: 10.1002/ajh.24920.
58. Cesaro S., Dalianis T., Hanssen Rinaldo C., et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 73(1): 12–21. DOI: 10.1093/jac/dkx324.
59. Vasilieva V.A., Parovichnikova E.N., Drokov M.Yu., et al. Aetiology of hemorrhaic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya.* 2018; 20(3): 232–8. DOI: 10.36488/cmac.2018.3.232-238. (In Russian).

60. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H., et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(10): 1143–1238. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.

60. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H., et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(10): 1143–1238. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019.

Информация об авторах

Ахмедов Мобил Илгарович*, врач-онколог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mobilakhmedov@gmail.com ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9646-690X>

Клясова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: klyasova.g@blood.ru ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: elenap@blood.ru ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 12.03.2021

Принята в печать: 16.02.2022

Information about the authors

Mobil I. Achmedov*, Physician of the Department of Intensive Chemotherapy and BMT, National Research Center for Hematology, e-mail: e-mail: mobilakhmedov@gmail.com ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9646-690X>

Galina A. Klyasova, Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Microbiology, Mycology and Antibiotic Therapy, National Research Center for Hematology, e-mail: klyasova.g@blood.ru ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sc. (Med.), CEO, National Research Center for Hematology, e-mail: elenap@blood.ru ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

* Corresponding author

Received 12.03.2021

Accepted 16.02.2022