

МАТЕРИАЛЫ II РОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ИНФЕКЦИИ В ГЕМАТОЛОГИИ
И ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА 1–2 ИЮНЯ 2023 ГОДА

МОСКВА

ISSN (Print) 0234-5730
ISSN (Online) 2411-3042

ФГБУ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ
МИНЗДРАВА РОССИИ
НАЦИОНАЛЬНОЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ

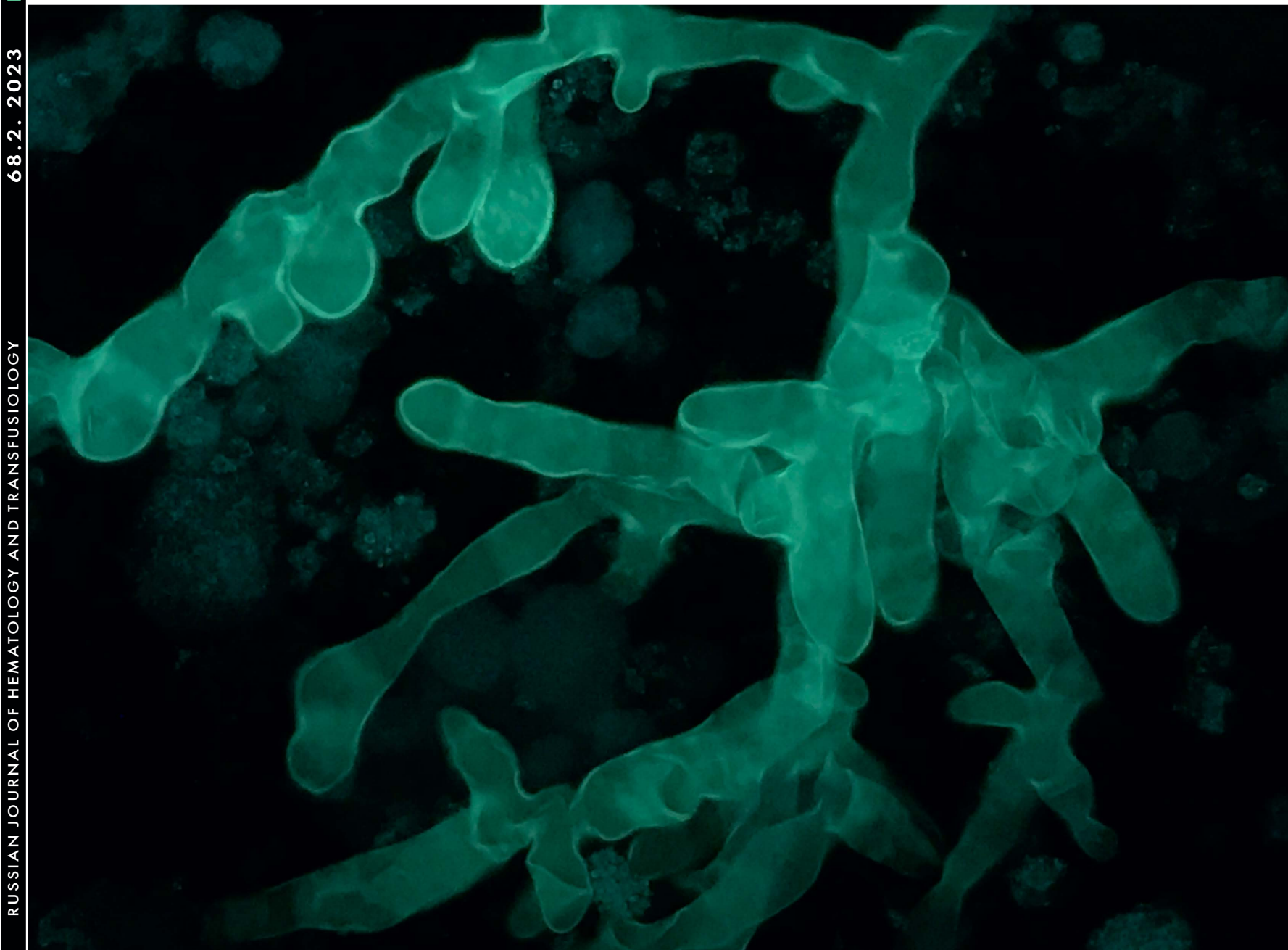
68.2. 2023

RUSSIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)

ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

68.2. 2023

RUSSIAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY



Глубокоуважаемые коллеги!

Настоящее Приложение журнала «Гематология и трансфузиология» представляет вам материалы II Российской конференции «Инфекции в гематологии и трансплантации костного мозга», посвященной современным аспектам диагностики, терапии и профилактики инфекционных осложнений у пациентов с заболеваниями системы крови.

II Российская конференция «Инфекции в гематологии и трансплантации костного мозга» проходит в период решения целевых задач Правительства Российской Федерации, направленных на реализацию Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в нашей стране.

Современная гематология и инфекции тесно связаны между собой. За последние 20 лет произошли существенные изменения в терапии гемобластозов. Широко используются высокотехнологичные подходы в лечении, внедрены в клиническую практику совершенно новые лекарственные препараты нецитостатической природы, моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназ, существенно увеличилось количество трансплантаций как аллогенных, так и аутологичных, стали применять клеточную терапию в лечении ряда заболеваний.

В области инфекций изменились подходы в лечении и профилактике, пересмотрена длительность применения противомикробных препаратов, более регламентированная стала диагностика, мультидисциплинарный подход становится все чаще и чаще востребованным как в диагностике, так и в лечении инфекционных осложнений. Происходят изменения в этиологической структуре возбудителей; так при инвазивных микозах ведущую позицию в гематологии стали занимать мицелиальные грибы, а не дрожжевые, а у энтеробактерий — основных возбудителей бактериальных инфекций — доминирующим механизмом резистентности является продукция карбапенмаз. Все большее значение придается инфекционному контролю в стационаре.

Сегодня вполне определенно можно выделить такое понятие, как «гематологическая инфектология», для которой характерным является разнообразие возбудителей, разная локализация инфекционного процесса, высокая частота регистрации оппортунистических инфекций.

Необходимо отметить, что сегодня как гематология, так и микробиология не могут существовать и полноценно развиваться без молекулярных методов исследований, причем молекулярная диагностика из года в год получает новый импульс. Возможности использования молекулярных исследований в области инфекций расширяются — это не только верификация возбудителей, но и проведение таргетной противомикробной терапии, применение результатов этих исследований в эпидемиологических целях.

Эта конференция объединяет врачей разных специальностей. Получено около 90 тезисов, которые стали основой формирования научной программы конференции.

Оргкомитет конференции искренне надеется, что широкий спектр обсуждаемых вопросов, новые данные, полученные с использованием современных молекулярных методов в ходе клинико-лабораторных и эпидемиологических исследований, будут востребованы специалистами разного профиля — гематологами, клиническими фармакологами, микробиологами, хирургами, радиологами, организаторами здравоохранения как в научном, так и в практическом здравоохранении.

Г.А. Клясова

заведующий отделом микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Е.Н. Паровичникова

генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, доктор медицинских наук

М.О. Попова

доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, врач-гематолог НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, кандидат медицинских наук

А.Д. Кулагин

директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, доктор медицинских наук

СОДЕРЖАНИЕ

Инфекционные осложнения в онкогематологии. Диагностика и лечение

Бальжанова Я.Б., Клясова Г.А., Данилина А.М., Новикова А.А., Данишян К.И., Ковригина А.М., Аль-Ради Л.С., Грибанова Е.О. Микобактериальные инфекции у пациентов с гемобластомами	5	Назарова Е.Л., Коробов С.О., Минаева Н.В., Сухорукова Э.Е., Шардаков В.И. Инфекции в посттрансплантационном периоде у больных множественной миеломой и полиморфизм генов иммунного ответа	11
Блудова А.Е., Кохно А.В., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. Характеристика инфекционных осложнений у больных миелодиспластическим синдромом высокого риска (МДС) и острым миелобластным лейкозом с изменениями, связанными с миелодисплазией (ОМЛ-МД) при поступлении	6	Романенко Н.А. Инфекционные и другие осложнения, ассоциированные с катетеризацией центральной вены, в онкогематологической практике	11
Блудова А.Е., Кохно А.В., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. Инфекционные осложнения у больных миелодиспластическим синдромом высокого риска (МДС) и острым миелобластным лейкозом с изменениями, связанными с миелодисплазией (ОМЛ-МД), в период индукции и консолидации	6	Синяев А.А., Гриненко А.О., Попова М.О., Рогачева Ю.А., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Кулагин А.Д. Эпидемиология инфекционных осложнений у пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина»	12
Блудова А.Е., Кохно А.В., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. Инфекционные осложнения на первом курсе химиотерапии (ХТ) у больных миелодиспластическим синдромом высокого риска (МДС) и острым миелобластным лейкозом с изменениями, связанными с миелодисплазией (ОМЛ-МД)	7	Спирidonova А.А., Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А., Власова Ю.Ю., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д. Опыт применения лабораторных технологий синдромального тестирования инфекций у пациентов онкогематологического профиля	13
Епифанова Н.Ю., Дорошев И.А., Колесникова О.С., Мукашева З.Ж. Результаты внедрения программы Стратегии Контроля Антимикробной Терапии в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗ России	7	Солдатова Н.В., Мельник Т.А. Инфекционно-воспалительные заболевания респираторного тракта гематологических пациентов: основные проблемы	13
Зайцева А.Н., Щербаков А.А., Попова М.О., Рудакова Т.А., Власова Ю.Ю., Кулагин А.Д. Геморрагический цистит у взрослых пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	8	Худайбергенова М.С., Меренков Е.А., Кемайкин В.М. Опыт внедрения Терапевтического лекарственного мониторинга в отделении онкогематологической реанимации	14
Клименко Е.С., Данишян К.И., Соболева О.А., Прасолов Н.В., Глебова А.И., Клясова Г.А. Нозокомиальные пневмонии после脾эктомии у гематологических больных	9	Шардаков В.И., Назарова Е.Л., Докшина И.А. Характеристика факторов врожденного иммунитета у больных неходжкинскими лимфомами	15
Кохно А.В., Соловьева Т.И., Двирник В.Н., Чулкова А.А., Наумова И.Н., Гликина С.А., Обухова Т.Н., Сидорова Ю.В., Моисеева Т.Н., Паровичникова Е.Н. Гематологическая токсичность лизеололида	9	Штыркова С.В., Данишян К.И., Клясова Г.А. Перианальные инфекционные осложнения в дебюте гемобластома	15
Малолеткина Е.С., Лазарева О.В. Состояние бактериологической службы Российской Федерации как залог успеха в лечении заболеваний системы крови	10	Штыркова С.В., Данишян К.И., Чабая Ю.А., Куликов С.М., Клясова Г.А. Факторы риска развития рецидивов перианальной инфекции у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови	16
Михайлов Е.С., Хертек С.Б., Смольякова Е.А., Гранаткин М.А., Богурев Е.А., Доронин В.А. Ранние серьезные нежелательные явления терапии острого миелодного лейкоза в зависимости от режима индукционной терапии	10	Штыркова С.В., Соболева О.А., Сабиров К.Р., Новиков В.А., Данишян К.И. Сложные формы острого парапроктита у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови	16
		Янбухтина В.Р., Моисеев И.С., Трофимов В.И. Дифференциальная диагностика лекарственно-индуцированного токсического и инфекционного поражения легких у онкогематологических пациентов	17

Инфекции кровотока. Колонизация. Антибиотикорезистентность.

Молекулярно-генетические исследования

Андреев С.С., Нарусова П.О., Мисюрина Е.Н., Желнова Е.И., Поляков Ю.Ю., Барях Е.А., Яцков К.В., Фролова И.Н., Лысенко М.А. Исследование случаев кандидемий у пациентов многопрофильного стационара: влияние пандемии COVID-19	18	Данилина А.М., Клясова Г.А., Бальжанова Я.Б., Новикова А.А., Карпов Е.Е., Полянская Т.Ю., Грибанова Е.О. Редкие инфекционные осложнения, вызванные анаэробными бактериями рода <i>Clostridium</i>, у пациентов острыми лейкозами	21
Андреев С.С., Мисюрина Е.Н., Желнова Е.И., Барях Е.А., Яцков К.В., Поляков Ю.Ю., Гришина Е.Ю., Каримова Е.А., Зотина Е.Н., Лысенко М.А. Этиологическая структура бактериемий у пациентов с гемобластомами	18	Данилова И.Н., Назарова Е.Л., Сухорукова Э.Е., Стрига Е.Г. Сравнительный мониторинг выявления возбудителей нозокомиальных инфекций у онкогематологических больных молекулярно-генетическим и бактериологическим методами	21
Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Кочнева Н.А., Асновская А.Г. Зависимость колонизации слизистой оболочки прямой кишки микроорганизмами с факторами агрессии и бактериемии у детей с онкогематологическими заболеваниями	19	Клясова Г.А., Хрульнова С.А., Фёдорова А.В., Фролова И.Н., Ветохина А.В., Капорская Т.С., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю. Эволюция грамотрицательных бактерий в этиологии инфекций кровотока у больных с гематологическими заболеваниями. Результаты многоцентрового исследования	22
Волков Н.В., Громова Е.Н., Иванов Г.Н., Зайцева М.А., Тарасова Е.В., Кузев М.В., Ипатова Н.Г. Клинический случай <i>Clostridium perfringens</i>-сепсиса у пациента с острым миелодным лейкозом	19	Клясова Г.А., Хрульнова С.А., Мальчикова А.О., Федорова А.В., Новикова А.А., Паровичникова Е.Н. Выживаемость пациентов с инфекцией кровотока, вызванной <i>Klebsiella pneumoniae</i> с продукцией карбапенемаз, в зависимости от генетических маркеров	23
Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Хохлова О.Е., Авдеева В.А., Фурсова Н.К., Агинова В.В. Высокорезистентные <i>Klebsiella pneumoniae</i>, выделенные от пациентов «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2021 г., и молекулярно-генетические особенности выделенных штаммов	20		

Клясова Г.А., Фёдорова А.В., Хрульнова С.А., Фролова И.Н., Ветохина А.В., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю. Активность <i>in vitro</i> цефепима/сульбактама и биापенема в отношении Enterobacterales и Pseudomonas aeruginosa, выделенных из гемокультуры от больных с гематологическими заболеваниями. Результаты проспективного многоцентрового исследования.	24
Новикова А.А., Клясова Г.А., Фёдорова А.В., Хрульнова С.А., Кузьмина Л.А., Фидарова З.Т., Грибанова Е.О., Звонков Е.Е., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Магомедова А.У., Соловьев М.В., Галстян Г.М., Гаврилина О.А., Паровичникова Е.Н. Инфекции кровотока у больных с заболеваниями системы крови	25
Новикова А.А., Клясова Г.А., Фёдорова А.В., Фидарова З.Т., Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Звонков Е.Е., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Магомедова А.У., Соловьев М.В., Гаврилина О.А., Паровичникова Е.Н. Коагулазонегативные стафилококки — возбудители инфекций кровотока в гематологии.	26
Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А., Спиридонова А.А., Власова Ю.Ю., Владовская М.Д., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д. Инфекции кровотока у пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга.	27
Свешникова Ю.В., Кукушкина М.П., Мазеин Д.А., Константинова Т.С. Инфекционные осложнения, вызванные <i>Klebsiella pneumoniae</i>, у пациентов с острыми лейкозами и после ТКМ.	28
Солопова Г.Г., Кожушная О.С., Воропаев А.Д., Щемелинская Ю.Л., Сацук А.В., Маркова Ж.В. Эпидемиологическое расследование вспышки катетер-ассоциированных инфекций кровотока, вызванных <i>Pseudomonas putida</i>.	29
Фёдорова А.В., Хрульнова С.А., Фролова И.Н., Ветохина А.В., Капорская Т.С., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Клясова Г.А. Чувствительность к даптомицину и характеристика генов вирулентности среди сиквенс-типов ванкомицин-резистентных <i>Enterococcus faecium</i>, выделенных из гемокультуры у больных с заболеваниями системы крови. Результаты проспективного многоцентрового исследования.	29
Фёдорова А.В., Фролова И.Н., Хрульнова С.А., Ветохина А.В., Капорская Т.С., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Клясова Г.А. Чувствительность к антимикробным препаратам <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, выделенных из гемокультуры у больных с заболеваниями системы крови. Результаты проспективного многоцентрового исследования.	30
Фёдорова А.В., Фролова И.Н., Хрульнова С.А., Ветохина А.В., Капорская Т.С., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Клясова Г.А. Неферментирующие бактерии — возбудители инфекций кровотока у больных с заболеваниями системы крови. Результаты проспективного многоцентрового исследования.	31
Хабибуллин Н.Р., Хрульнова С.А., Фёдорова А.В., Фролова И.Н., Клясова Г.А. Распределение плазмидных репликонов в изолятах <i>Klebsiella pneumoniae</i>, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови.	32
Хрульнова С.А., Фёдорова Ф.В., Фролова И.Н., Ветохина А.В., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Ликольд Е.Б., Клясова Г.А. Клональный состав карбапенемазопродуцирующих <i>Klebsiella pneumoniae</i>, выделенных из гемокультуры больных с гематологическими заболеваниями.	32
Чеботкевич В.Н., Кулешова А.В., Бурылев В.В., Грицаев С.В., Бессмельцев С.С. Количественный и качественный состав микробиома кишечника как предиктор развития инфекций у онкогематологических больных при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.	33
Юдинцева О.С., Попова М.О., Рогачева Ю.А., Спиридонова А.А., Казанцев И.В., Слесарчук О.А., Быкова Т.А., Зубаровская Л.С. Колонизация резистентными бактериями: влияние на инфекции и выбор эмпирической антибактериальной терапии у детей при выполнении ТГСК.	33

Инвазивные микозы

Абдурашидова Р.Р., Горенкова Л.Г., Мангасарова Я.К., Ковригина А.М., Магомедова А.У., Соболева О.А., Мамонов В.Е., Клясова Г.А. Инфекция кожи и мягких тканей, вызванная мицелиальными грибами <i>Fusarium proliferatum</i> и <i>Acremonium</i> spp., у пациентки с первичной кожной gamma/delta T-клеточной лимфомой до начала лечения.	35
Клясова Г.А., Мальчикова А.О., Фролова И.Н., Паровичникова Е.Н. Структура инвазивных микозов в гематологии.	35
Клясова Г.А., Миронова Д.А., Мальчикова А.О., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н. Инвазивные микозы у больных после аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток крови.	36
Куцевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Панова Н.И., Козюк О.В. Опыт диагностики легочной формы мукормикоза у ребенка с острым лимфобластным лейкозом.	37
Лепик Е.Е., Кондакова Е.В., Рудакова Т.А., Швецов А.Н., Пинегина О.Н., Попова М.О., Моисеев И.С., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д. Ложнорефрактерный инвазивный аспергиллез после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентки с ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой.	37
Мальчикова А.О., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Ветохина А.В., Клясова Г.А. Этиология инвазивного кандидоза у больных с гематологическими заболеваниями и без гематологических заболеваний: результаты проспективного многоцентрового исследования в России.	38
Мальчикова А.О., Фролова И.Н., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Ветохина А.В., Клясова Г.А. Чувствительность <i>Candida</i> spp. — возбудителей инвазивного кандидоза: результаты 18-летнего многоцентрового исследования	39
Мальчикова А.О., Хрульнова С.А., Хабибуллин Н.Р., Фролова И.Н., Ветохина А.В., Клясова Г.А. Чувствительность к противогрибковым препаратам, продукция биопленок и генетические особенности <i>Candida auris</i>, выделенных из гемокультуры.	39
Мальчикова А.О., Фролова И.Н., Клясова Г.А. Микологическая диагностика инвазивного аспергиллеза легких у больных гемобластозами.	40
Мальчикова А.О., Клясова Г.А. Лабораторная диагностика мукормикоза и инвазивных микозов, вызванных мицелиальными грибами non-Aspergillus, у больных гемобластозами.	41
Миронова Д.А., Клясова Г.А., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н. Профилактика инвазивных микозов у пациентов после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в период нейтропении.	41
Миронова Д.А., Клясова Г.А., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н. Профилактика инвазивных микозов (ИМ) у пациентов после второй трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в период нейтропении	42
Пискунова И.С., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Костина И.Э., Мальчикова А.О., Силаев М.А., Данишян К.И., Клясова Г.А. Доказанный мукормикоз легких у пациента с хроническим лимфоцитарным лейкозом (В-ХЛЛ) после перенесенной COVID-19-инфекции.	43
Пинегина О.Н., Попова М.О., Маркелов В.В., Рогачева Ю.А., Баранова И.Б., Роднева Ю.А., Волкова А.Г., Николаев И.Ю., Зайцева А.Н., Швецов А.Н., Спиридонова А.А., Голощапов О.В., Быкова Т.А., Паина О.В., Слесарчук О.А., Казанцев И.Ю., Власова Ю.Ю., Аюбова Б.И., Богомолова М.В., Смирнова А.Г., Михайлова Н.Б., Владовская М.Д., Зубаровская Л.С., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д. Этиология возбудителей инвазивных микозов у онкогематологических пациентов на фоне трансплантации костного мозга и противоопухолевой химиотерапии.	44
Рогачева Ю.А., Попова М.О., Богомолова М.В., Долгов О.И., Роднева Ю.А., Баранова И.Б., Пинегина О.Н., Спиридонова А.А., Михайлова И.А., Михайлова Н.Б., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д. Место аллогенной трансплантации костного мозга у пациента с предшествующим инвазивным микозом.	45
Роднева Ю.А., Попова М.О., Долгов О.И., Баранова И.Б., Николаев И.Ю., Пинегина О.Н., Кондрашов М.А., Швецов А.Н., Быкова Т.А., Паина О.В., Голощапов О.В., Бондаренко С.Н., Зубаровская Л.С., Климко Н.Н., Карпищенко С.А., Кулагин А.Д. Инвазивные микозы верхних дыхательных путей у гематологических пациентов	45

Скиба Я.Б., Рогачева Ю.А., Синяев А.А., Попова М.О., Власова Ю.Ю., Голощапов О.В., Пинегина О.Н., Спиридонова А.А., Кулагин А.Д. Системный инвазивный микоз с поражением центральной нервной системы у пациентки после аллогенной трансплантации костного мозга	46
---	----

Соловьева М.В., Соловьев М.В., Старцев А.А., Мамонов В.Е., Мальчикова А.О., Новикова А.А., Клясова Г.А., Менделеева Л.П. Мукормикоз кожи и мягких тканей стопы у пациента с AL-амилоидозом	47
--	----

Вирусные инфекции

Алешина О.А. Значение применения моноклональных антител к S-белку SARS-CoV-2 у пациентов с заболеваниями системы крови	49
Гришина Е.Ю., Желнова Е.И., Иксанова А.Р. Профилактика COVID-19 у пациентов с гемобластозами. Собственный клинический опыт ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»	49
Кожушная О.С., Солопова Г.Г. Диагностика мутаций резистентности цитомегаловируса к противовирусным препаратам у иммунокомпрометированных детей	50
Кочнева О.Л., Барях Е.А., Мисюрин Е.Н., Желнова Е.И., Яцков К.В., Поляков Ю.Ю., Чуднова Т.С., Иванова Д.Д., Толстых Т.Н., Самсонова И.В., Лысенко М.А. Особенности течения COVID-19 у пациентов с В-ХЛЛ	50
Крылова А.Ю., Тихомиров Д.С., Солдатова Т.А., Мисько О.Н., Старкова О.Г., Туполева Т.А. Лабораторные маркеры острой фазы вирусных инфекций у потенциальных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток	51
Поляков Ю.Ю., Барях Е.А., Мисюрин Е.Н., Андреев С.С., Гемджян Э.Г., Желнова Е.И., Яцков К.В., Кочнева О.Л., Чуднова Т.С., Иванова Д.Д., Толстых Т.Н., Лысенко М.А. Факторы внутригоспитальной летальности больных с лимфопролиферативными заболеваниями и коронавирусной инфекцией	52
Новикова Д.В., Кохно А.В., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Судариков А.Б., Двирник В.Н., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Паровичникова Е.Н. «Маски» парвовирусной инфекции в гематологии	52
Пластинина Л.В., Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Костина И.Э., Чабая Ю.А., Барях Е.А., Желнова Е.И., Туполева Т.А. Стационарное лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с волосатоклеточным лейкозом	53

Старкова О.Г., Тихомиров Д.С., Овчинникова Е.Н., Шайдунова К.В., Шишканов Д.В., Туполева Т.А., Гапонова Т.В. Сохранность антител к SARS-CoV-2 в течение периода карантизации донорской плазмы и частота нежелательных явлений у реципиентов плазмодержащих продуктов, заготовленных от серопозитивных по SARS-CoV-2 доноров	54
Солдатова Т.А., Тихомиров Д.С., Крылова А.Ю., Мисько О.Н., Старкова О.Г., Туполева Т.А. Актуальные проблемы диагностики активной инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6, у пациентов гематологического профиля с наследуемой хромосомно-интегрированной формой вируса	54
Толстых Т.Н., Барях Е.А., Гаглоева Д.Э., Иванова Д.Д., Мисюрин Е.Н., Желнова Е.И., Яцков К.В., Поляков Ю.Ю., Кочнева О.Л., Чуднова Т.С., Литвиненко М.С., Самсонова И.В., Лысенко М.А. Особенности лечения взрослых пациентов с острыми миелоидными лейкозами в условиях пандемии COVID-19	55
Торопова И.Ю., Алешина О.А., Ротанова М.Н., Лапин В.А., Гвоздарева А.С., Власова С.В., Виноградова Т.А. COVID-19 у пациентов с заболеваниями системы крови в реальной клинической практике гематологического отделения областной клинической больницы г. Ярославля	55
Хрульнова С.А., Кохно А.В., Менделеева Л.П., Клясова Г.А. Значение респираторных вирусов в этиологии пневмоний у больных с гематологическими заболеваниями	56
Чебыкина Д.А., Шмидт А.В., Линников С.Ю., Разумный А.В., Шуваев В.А., Кулешова А.В., Юдина В.А., Волошин С.В., Кувшинов А.Ю. Тиксагевимаб/цилгавимаб: опыт применения для доконтактной профилактики COVID-19 у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями	57
Чуднова Т.С., Мисюрин Е.Н., Барях Е.А., Толстых Т.Н., Кочнева О.Л., Поляков Ю.Ю., Иванова Д.Д., Яцков К.В., Шимановская Л.Т., Желнова Е.В., Гришина Е.Ю., Каримова Е.А., Зотина Е.Н., Гаглоева Д.Э. Новые возможности терапии COVID-19 у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами	58

Мультидисциплинарный подход в гематологии

Баранова И.Б., Яременко А.И., Попова М.О., Роднева Ю.А., Николаев И.Ю., Пинегина О.Н., Паина О.В., Быкова Т.А., Голощапов О.В., Баранов С.С., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д. Особенности течения и хирургического лечения орофациальных инвазивных микозов у онкогематологических больных	59
Баранова И.Б., Яременко А.И., Зубаровская Л.С., Попова М.О., Николаев И.Ю., Спиридонова А.А., Голощапов О.В., Быкова Т.А., Паина О.В., Слесарчук О.А., Казанцев И.В., Осипова А.А., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Михайлова Н.Б., Владовская М.Д., Иноземцева Е.Е., Малова Е.В., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д. Влияние стоматологического статуса на развитие инфекционных осложнений у реципиентов ТГСК	59
Долгов О.И., Моисеев И.С., Роднева Ю.А., Карпищенко С.А., Кулагин А.Д. Актуальные воспалительные оториноларингологические осложнения у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	60

Зайцева А.Н., Гургенидзе Н.Н., Швецов А.Н., Палтышев И.А., Паина О.В., Попова М.О., Зубаровская Л.С. Опыт хирургического лечения инфекций мягких тканей с применением ВАК-системы и реконструктивными этапами у пациентов с нейтропенией	61
Мамонов В.Е., Писецкий М.М., Хоменко В.А., Лукина Е.А. Хирургическое лечение костно-суставной инфекции при болезни Гоше I типа	61
Никитина Т.П., Алешина О.А., Ионова Т.И. Актуальные аспекты профессионального выгорания врачей-гематологов	62
Писецкий М.М., Мамонов В.Е., Караваева О.С., Васильева В.А., Кузьмина Л.А. Артроскопический дебридмент при лечении гнойного гонита у больной с острым миелоидным лейкозом. Клинический случай	62
Симавонян З.К., Давтян А.А., Баксиян Г.А., Бошков А.Н., Елусова А.М. Мультидисциплинарный подход в терапии мукормикоза с поражением легких. Клиническое наблюдение	63

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Бальжанова Я.Б., Клясова Г.А., Данилина А.М., Новикова А.А., Данишян К.И., Ковригина А.М., Аль-Ради Л.С., Грибанова Е.О.

МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Микобактериоз у пациентов с гемобластомами возникает чаще, чем в общей популяции (туберкулез от 1,5 до 16%, нетуберкулезный микобактериоз — 0,4–10%).

Цель. Демонстрация клинических случаев.

Результаты. Пациент Г., 46 лет госпитализирован 28.11.2018 г. в дебюте волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ) с панцитопенией (лейкоциты — $0,6 \times 10^9/\text{л}$), гепатоспленомегалией, генерализованной лимфаденопатией, двусторонней пневмонией. Диаскин-тест был отрицательным. В бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) 07.12.2018 г. были обнаружены ДНК *Mycobacterium kansasii* и получен рост *Aspergillus versicolor*. У больного был диагностирован инвазивный аспергиллез легких и немикобактериальная инфекция. В увеличенной селезенке (150×176×94 мм) визуализировались аваскулярные очаги неправильной формы. Выполнена спленэктомия. В биоптате выявлен субстрат ВКЛ. Была проведена терапия интерфероном-α, достигнута ремиссия. Терапия пневмонии сочетанной этиологии включала в себя вориконазол, этамбутол, рифамицин, изониазид, кларитромицин. В течение 1,5 года проведено лечение микобактериоза, получен стойкий клинический ответ. Через 5 лет сохраняется ремиссия ВКЛ.

Пациент Р., 40 лет госпитализирован 25.11.2021 г. с миелодиспластическим синдромом/миелопролиферативным заболеванием

(МДС/МПЗ), двусторонней пневмонией, гигантской спленомегалией (31×19×8,5 мм), предлеченность кортикостероидами, лейкоцитозом ($15 \times 10^9/\text{л}$). Диаскин-тест был отрицательным. В жидкости БАЛ 29.11.2021 г. получен рост *Mycobacterium avium*. 08.12.2021 г. удалена селезенка весом 4 кг с субстратом экстрамедуллярного кроветворения и множественными очагами, в которых были обнаружены кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ). Учитывая генерализованный микобактериоз, проведена терапия кларитромицином, этамбутолом, рифампицином, амикацином. Была достигнута положительная динамика в легких. Была проведена противоопухолевая терапия. Однако 12.01.22 была констатирована прогрессия МДС/МПЗ, и 02.03.22 констатирован летальный исход.

Пациентка А., 55 лет госпитализирована 22.12.2021 г. в дебюте острого промиелоцитарного лейкоза с панцитопенией (лейкоциты — $0,7 \times 10^9/\text{л}$), двусторонней пневмонией, очаговым поражением селезенки, энтеропатией, лихорадкой $>38,0^\circ\text{C}$. После курса индукции достигнута ремиссия. В жидкости БАЛ возбудитель не выявлен. В связи с симптомами энцефалопатии повторно была исследована спинномозговая жидкость. Обнаружен цитоз до 156 кл/мкл (нейтрофилы — 59%, лимфоциты — 40%, моноциты — 1%). Бактериальный агент не обнаружен. Выявлены копии ДНК цитомегаловируса <500 .



Рис. 1. Пациент Г., 46 лет. Компьютерная томография органов брюшной полости. Увеличенная селезенка с множественными инфарктами в паренхиме.



Рис. 2. Пациент Р., 40 лет. Компьютерная томография органов брюшной полости. Гепатоспленомегалия. Селезенка размерами до 241×110×325 мм. Лимфаденопатия абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов.

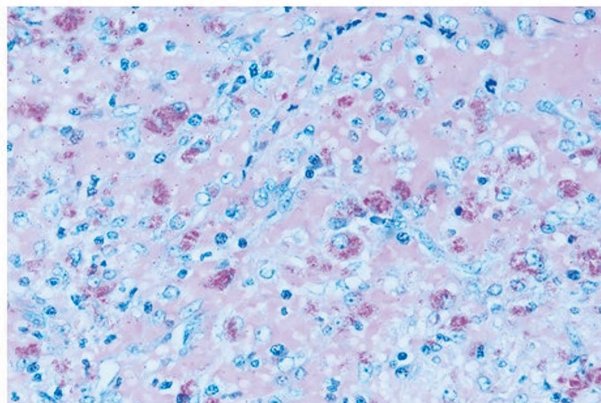


Рис. 3. Пациент Р., 40 лет. Биоптат селезенки. Многочисленные внутриклеточно расположенные кислотоустойчивые микроорганизмы. Окрашка по Цилю-Нильсену, x400

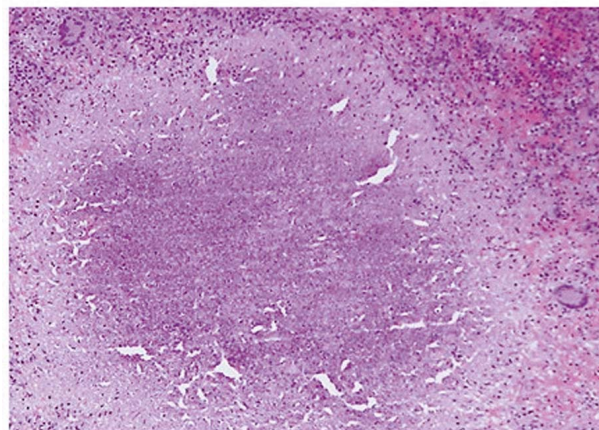


Рис. 4. Пациентка А., 55 лет. Биоптат селезенки. Некротизирующее гранулематозное воспаление. Окрашка гематоксилин-эозин, x100

Проводилась противомикробная терапия меропенемом, линезолидом, эхинокандинами, ганцикловиром. Достигнута кратковременная нормализация температуры. При компьютерной томографии количество очагов в селезенке увеличилось. 09.03.22 г. выполнена спленэктомия. В биоптате селезенки обнаружены КУМ и детектирована ДНК *Mycobacterium tuberculosis*. Больной установлен диагноз генерализованного туберкулеза: диссеминированный туберкулез легких, фаза инфильтрации, менингоэнцефалит, туберкулез селезенки. Противоопухолевая терапия была прекращена в связи с тяжестью

состояния. В течение года больной проводится противотуберкулезная терапия с эффектом. Сохраняется ремиссия.

Заключение. Иммунокомпрометированные больные представляют плацдарм для развития инфекции разной этиологии. Активная диагностика, включающая использование инвазивных методов исследования, позволила диагностировать редкие инфекционные осложнения и реализовать прецизионную терапию. Демонстрация этих случаев показала, что очаги в печени, селезенке могут быть обусловлены не только грибами, но и другими микроорганизмами.

Блудова А.Е., Кохно А.В., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ВЫСОКОГО РИСКА (МДС) И ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С ИЗМЕНЕНИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ (ОМЛ-МД) ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Инфекции относятся к частым осложнениям, возникающим у больных МДС высокого риска и ОМЛ-МД при поступлении и в период курсов химиотерапии (ХТ).

Цель. Изучить структуру инфекционных осложнений и факторы, оказывающие влияние на их развитие, у пациентов МДС высокого риска и ОМЛ-МД при поступлении.

Материалы и методы. Исследование было выполнено в НМИЦ гематологии в период с 2007 по 2022 год и включало 90 пациентов с диагнозом МДС высокого риска и ОМЛ-МД.

Результаты. В исследование было включено 90 пациентов (47 мужчин, 43 женщины), медиана возраста — 55 лет. У 65 (72%) из 90 пациентов МДС и ОМЛ развились *de novo*, у 25 (28%) — после другого онкологического заболевания. Цитогенетические аберрации, относящиеся к группе плохого и очень плохого прогностического риска, выявлялись у 39 (43%) пациентов. При поступлении гемоглобин <90 г/л был выявлен у 72 (80%), лейкоциты <4×10⁹/л у 58 (64%), абсолютное число нейтрофилов (АЧН) <0,5×10⁹/л у 31 (34%), тромбоциты <20×10⁹/л у 15 (17%). Заместительная терапия компонентами крови проводилась 51 (57%) пациенту. Из других стационаров в НМИЦ гематологии было переведено на лечение 19 (21%) больных. В течение месяца, предшествующего госпитализации, назначение антибиотиков было у 18 (20%) пациентов, из них 3 (15%) принимали антимикробные препараты на момент госпитализации. При поступлении инфекционные осложнения были выявлены у 20 (22%) пациентов, у трети из них диагностировано 2 и более инфекционных очага. Среди инфекций

преобладали клинически доказанные инфекции (КДИ), которые развились у 18 (90%) из 20 пациентов. Ведущую позицию занимали пневмонии, выявленные в 14 (78%) из 18 случаев, из них с острой дыхательной недостаточностью — в 3 (21%), пневмоцистная пневмония — в 1 (5%). Второе место среди КДИ занимали инфекции промежности, которые были диагностированы у 3 (16%) пациентов, далее следовали инфекции кожи и мягких тканей — у 1 (5%). Лихорадка неясной этиологии была выявлена в одном случае (5%). Инфекция кровотока, ассоциированная с ЦВК и вызванная *Klebsiella pneumoniae*, развилась у одного пациента (5%). Статистически значимыми факторами, связанными с развитием инфекций при поступлении, были перевод из другого стационара ($p=0,002$), прием антибиотиков в течение 1 месяца до поступления ($p<0,001$) или при поступлении ($p=0,008$), гипоальбуминемия ($p=0,037$) и выявление цитогенетических аберраций, относившихся к группе плохого и очень плохого цитогенетического риска ($p=0,027$).

Заключение. Анализ инфекционных осложнений у больных с МДС высокого риска и ОМЛ-МД при поступлении выявил их высокую частоту, которая составила 22%. Ведущую позицию среди инфекций занимали пневмонии. Факторами, ассоциированными с развитием инфекционных осложнений, были перевод из другого стационара, прием антибиотиков в течение 1 месяца до поступления и при госпитализации, гипоальбуминемия и выявление цитогенетических аберраций, относившихся к группе плохого и очень плохого цитогенетического риска.

Блудова А.Е., Кохно А.В., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ВЫСОКОГО РИСКА (МДС) И ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С ИЗМЕНЕНИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ (ОМЛ-МД), В ПЕРИОД ИНДУКЦИИ И КОНСОЛИДАЦИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва

Введение. Инфекции относятся к частым осложнениям, возникающим у больных МДС высокого риска и ОМЛ-МД в период проведения химиотерапии (ХТ).

Цель. Изучить структуру инфекционных осложнений и факторы, оказывающие влияние на их развитие, у пациентов МДС высокого риска и ОМЛ-МД в период индукции и консолидации.

Материалы и методы. Исследование было выполнено в НМИЦ гематологии в период с 2007 по 2022 г. и включало пациентов с диагнозом МДС высокого риска и ОМЛ-МД. Анализ инфекционных осложнений был проведен после курсов монотерапии Азациитидином (Aza) или Децитабином (Dac), и низкодозной ХТ с гипометилирующим праймингом Aza-Ida-Ara-C и Dac-Ida-Ara-C. Всего было проанализировано 236 курсов, включающих 2 курса индукции и 2 курса консолидации, из них Aza — 123 курса, Dac — 48, Aza-Ida-Ara-C — 42, Dac-Ida-Ara-C — 23.

Результаты. В исследование было включено 88 пациентов (45 мужчин, 43 женщины; медиана возраста — 55 лет). Наибольшая частота инфекционных осложнений наблюдалась в период первого курса (78%, $n=69$), на втором, третьем и четвертом курсах ХТ она составила 53%

($n=35$), 32% ($n=15$), 26% ($n=9$) соответственно. При этом частота инфекций у пациентов МДС высокого риска и ОМЛ-МД была сопоставима: на первом курсе 74 и 85% ($p=0,213$), на втором — 58 и 43% ($p=0,256$) соответственно. Структура инфекционных осложнений среди пациентов МДС высокого риска и ОМЛ-МД не различалась. При проведении первого курса ХТ ведущую позицию среди инфекций занимали пневмонии (80%, $n=24$ и 86%, $n=19$, $p=0,549$), инфекции кожи и мягких тканей (20%, $n=6$ и 32%, $n=7$, $p=0,331$), инфекции промежности (17%, $n=5$ и 18%, $n=4$, $p=0,887$), соответственно. Пневмоцистная пневмония была диагностирована у 12,5% ($n=3$) и 9% ($n=2$) пациентов, легионеллезная — у 4% ($n=1$) и 5% ($n=1$), инвазивный аспергиллез легких — у 5% ($n=2$) и 3% ($n=1$) соответственно. Инфекции кровотока были диагностированы у 10% ($n=4$) пациентов МДС высокого риска и 14% ($n=4$) ОМЛ-МД на первом курсе ХТ, из них в 2 (25%) из 8 случаев была ассоциирована с центральным венозным катетером (ЦВК). Из гемокультуры у 6 больных были выделены грамотрицательные бактерии (*Klebsiella pneumoniae* — 3, *Escherichia coli* — 1, *Pseudomonas aeruginosa* — 1, *Acinetobacter baumannii* — 1). Микробиологическое подтверждение инфекции кровотока, ассоциированной с ЦВК, получено у 1 (25%) из 4 больных

МДС, из удаленного катетера был выявлен рост *Staphylococcus hominis* 10^5 КОЕ/мл, и у 1 (25%) из 4 пациентов с ОМЛ — *Micrococcus luteus* 10^5 КОЕ/мл. На втором индукционном курсе частота КДИ у больных МДС высокого риска и ОМЛ-МД составила 58 и 43% соответственно, с аналогичным распределением по структуре. При проведении курсов консолидирующей ХТ, в объединенных группах МДС и ОМЛ-МД, частота развития инфекционных осложнений составила 32 и 26%. Проведен анализ факторов, ассоциированных с развитием инфекций, у больных МДС высокого риска и ОМЛ-МД на курсах ХТ. Статистически достоверными были гипоальбуминемия ($p=0,005$)

и выявление цитогенетических аномалий, относящихся к группе плохого и очень плохого цитогенетического риска ($p=0,004$).

Закключение. Частота инфекционных осложнений среди пациентов МДС высокого риска и ОМЛ-МД на различных этапах ХТ была сопоставима. Наибольшая частота их развития отмечалась в период первого индукционного курса ХТ, с преобладанием пневмоний. Факторами, ассоциированными с развитием инфекционных осложнений, на всех этапах ХТ стали гипоальбуминемия и выявление цитогенетических аномалий, относящихся к группе плохого и очень плохого цитогенетического риска.

Блудова А.Е., Кохно А.В., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ НА ПЕРВОМ КУРСЕ ХИМИОТЕРАПИИ (ХТ) У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ВЫСОКОГО РИСКА (МДС) И ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С ИЗМЕНЕНИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ (ОМЛ-МД)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Инфекции относятся к частым осложнениям, возникающим у больных МДС высокого риска и ОМЛ-МД в период проведения химиотерапии (ХТ).

Цель. Сравнить частоту и характер инфекционных осложнений у больных МДС высокого риска и ОМЛ-МД на первом курсе химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы. Исследование было выполнено в НМИЦ гематологии в период с 2007 по 2022 год и включало пациентов с диагнозом МДС высокого риска и ОМЛ-МД. Анализ инфекционных осложнений был проведен после курсов монотерапии гипометилирующими препаратами (ГМП) Азациитидином (Aza) ($n=40$) или Децитабинном (Dac) ($n=17$), и низкодозной ХТ с гипометилирующим праймингом Aza-Ida-Ara-C ($n=21$) или Dac-Ida-Ara-C ($n=10$). Частота и структура инфекционных осложнений в группе пациентов, получивших терапию ГМП в монорежиме, была сопоставима ($p=0,145$), что позволило нам объединить их в одну группу. Аналогичная ситуация наблюдалась в группах пациентов, получивших курс Aza-Ida-Ara-C и Dac-Ida-Ara-C ($p=1,000$). Таким образом, дальнейший анализ основан на сравнении групп пациентов, получивших терапию ГМП в монорежиме и комбинированную ХТ.

Результаты. В исследование было включено 88 пациентов (45 мужчин, 43 женщины) в возрасте от 18 до 85 лет (медиана — 55 лет). Монотерапия ГМП была проведена 57 (65%) пациентам, комбинированная — 31 (35%). На первом курсе монотерапии преобладали пациенты старше 60 лет (61%, $n=23$ vs. 13%, $n=4$, $p<0,001$), с диагнозом МДС высокого риска (84%, $n=32$ vs. 26%, $n=8$, $p<0,001$), гипоклеточным костным мозгом (45%, $n=17$ vs. 16%, $n=5$, $p=0,012$), количеством тромбоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$ (29%, $n=11$ vs. 3%, $n=1$, $p=0,006$), лейкоцитов $<4 \times 10^9/\text{л}$ (74%, $n=28$ vs. 52%, $n=16$, $p=0,058$). Инфекции на первом курсе ХТ возникли

у 67% ($n=38$) пациентов на монотерапии ГМП и у 100% ($n=31$) пациентов на комбинированной ХТ ($p<0,001$). Развитие агранулоцитоза (лейкоциты $<1 \times 10^9/\text{л}$) осложнило течение первого курса ХТ у 37% ($n=14$) и 87% ($n=27$) пациентов на курсах монотерапии и комбинированной, соответственно ($p<0,001$). В обеих группах преобладали клинически доказанные инфекции (КДИ) (79%, $n=30$ и 74%, $n=23$), далее следовали лихорадка неясной этиологии (11%, $n=4$ и 13%, $n=4$), инфекции кровотока (5%, $n=2$ и 13%, $n=4$). Ведущую позицию среди КДИ занимали пневмонии (70%, $n=21$ и 74%, $n=17$), при этом среди пациентов на курсе комбинированной ХТ в 41% случаев пневмония сопровождалась развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН). Пневмоцистная пневмония была диагностирована в 5% ($n=1$) и 12% ($n=2$) случаев, легионеллезная — в 5% ($n=1$) и 6% ($n=1$) соответственно. Инвазивный аспергиллез выявлялся у 2 (5%) пациентов МДС на курсе монотерапии ГМП. Частота герпесвирусных инфекций была сопоставима и составила 23% ($n=7$) и 30% ($n=7$) соответственно. В 12 (86%) случаях из 14 вирусная инфекция была вызвана *Herpes simplex*, в 2 (14%) — вирусом герпеса 6-го типа. Более одного инфекционного осложнения после курсов комбинированной ХТ отмечено в 39% ($n=12$) случаев, в отличие от пациентов, получивших курсы ГМП в монорежиме 12% ($n=8$) ($p=0,009$).

Закключение. Проведение терапии ГМП в монорежиме относится к эффективным методам лечения и сопровождается меньшим количеством инфекционных осложнений. Развитие агранулоцитоза после монотерапии ГМП и частота инфекционных осложнений были значительно ниже по сравнению с курсами низкодозной химиотерапии с гипометилирующим праймингом. В то же время обращает на себя внимание разность инфекционных осложнений, кроме бактериальных инфекций были диагностированы инвазивный аспергиллез легких, пневмоцистная пневмония и герпесвирусные инфекции.

Епифанова Н.Ю., Дорошев И.А., Колесникова О.С., Мукашева З.Ж.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОГРАММЫ СТРАТЕГИИ КОНТРОЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ В ФГБУ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МЗ РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Введение. Появление грамотрицательных MDR-инфекций является серьезной проблемой здравоохранения в онкологических центрах. Работа проведена в рамках мероприятий, направленных на сдерживание антибиотикорезистентности.

Цель. Внедрить в стационар онкологического профиля программу Стратегия Контроля Антимикробной Терапией (СКАТ) при оказании стационарной медицинской помощи; повысить качество оказания медицинской помощи пациентам онкологического профиля путем рационализации применения антибиотиков; снизить уровень уже имеющейся устойчивости к антимикробным препаратам у ведущих нозокомиальных возбудителей (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*);

Потребление = DDD x100/общий койко-день, где DDD — сумма используемых АМП каждого класса

	Койко-день (общ)	НИИ КО	НИИ ДОиГ
2018 г	341 942	276 774	56 634
2019 г	318 614	256 512	55 242
2020 г	280 941	222 553	58 388
2021 г	315 461	236 238	79 223

Расход карбапенемов (флаконы)			
Год	Весь Центр	НИИ КО (+НИИ КиЭР)	НИИ ДОиГ
2018	23 735	15 514	8 221
2019	17 463	9 660	7 803
2020	16 478	9 640	6 838
2021	23 024	18 533	4 491

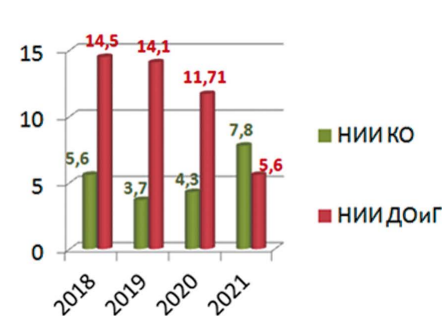


Рис. 1. Потребление карбапенемов (фл) на 100 койко-дней в 2018–2021 гг.

снизить потенциальный риск дальнейшего роста антибиотикорезистентности.

Материалы и методы. Для внедрения программы СКАТ было использовано три составляющих: образование, разработка и внедрение четких внутренних руководств к действию и аудит с разбором ошибок с врачами и обсуждением с руководством Центра результатов. Проведен ретроспективный анализ потребления антимикробных препаратов (АМП) за четырехлетний период с 2018 г. (исходная точка) по 2021 г. Параллельно по ежегодным итогам микробиологического мониторинга ретроспективно проведен анализ динамики резистентности к АМП у *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, на долю которых приходилось 10,57±2,27; 9,07±0,7; 5,6±1,5 и 3,5±2,96%

соответственно от всех микроорганизмов, выделенных из биологических материалов, полученных от пациентов. Количество госпитализированных пациентов в 2018–2021 гг.: 31019/33380/35733/42309 человек соответственно.

Результаты. Исходно чувствительность к ЦС 3-го и 4-го поколения составляла у *E. coli* 34%, *K. pneumoniae* — 9%; *P. aeruginosa* — 40–45%; чувствительность к меропенему *E. coli* — 90%, *K. pneumoniae* — 35%; *P. aeruginosa* — 40%, *A. baumannii* — 6%. Интервенционная стратегия внедрения СКАТ снизила потребление ЦС 3 и 4 (цефтазидим, цефепим) в 5 раз. Для периоперационной антибиотикопрофилактики в 2 раза увеличилась доля потребления ЦС I (цефазолина), в 1,16 раза — ЦС II (цефуроксим) и в 1,2 раза — ингибиторзащищенных аминопенициллинов.

Потребление карбапенемов по сравнению с 2018 годом снизилось в 1,5 раза в 2019–2020 гг. в НИИ клинической онкологии (НИИ КО) и в 3 раза в 2021 г. в НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОиГ). Динамика потребления карбапенемов на 100 койко-дней за отчетный период представлена на рис. 1. Одновременно было достигнуто снижение резистентности у ведущих грамотрицательных патогенов по всем классам АМП, за исключением тигециклина у *E. coli* (рис. 2 и 3). «Взрыв» устойчивости *E. coli* к тигециклину не совсем понятен, не связан с увеличением его потребления (в среднем потребление составляло 0,35±0,06 флакона на 100 койко-дней) и вызывает высокую озабоченность. В результате внедрения СКАТ чувствительность к концу 2021 года к ЦС 3-го и 4-го поколения повысилась у *E. coli* до 55%, *K. pneumoniae* — 31%; *P. aeruginosa* — 49 и 60% соответственно, к меропенему чувствительность возросла у *E. coli* до 91%, *K. pneumoniae* — 85%; *P. aeruginosa* — 70%, *A. baumannii* — 24%.

Заключение. Интервенционная стратегия СКАТ с внедрением ограничительных списков АМП, а также систематический контроль за оборотом АМП приводит к значимому снижению нерационального использования АМП и дает ощутимые положительные результаты в снижении антибиотикорезистентности уже в первые годы внедрения СКАТ. Ограничительные списки должны составляться с учетом профиля отделений — хирургическое, химиотерапевтическое, лечения гемобластозов и трансплантации гемопоэтических клеток.

Зайцева А.Н., Щербаков А.А., Попова М.О., Рудакова Т.А., Власова Ю.Ю., Кулагин А.Д.

ГЕМОРАГИЧЕСКИЙ ЦИСТИТ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Геморрагический цистит (ГЦ) является жизнеугрожающим осложнением у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Изучение потенциальной этиологии ГЦ и исходов ограничено несколькими публикациями, стандартного терапевтического подхода к лечению ГЦ не разработано.

Цель. Изучить характеристики пациентов с острыми лейкозами после алло-ТГСК с развившимся ГЦ (ландшафт) и оценить общую выживаемость в течение 2-летнего периода от развития ГЦ.

Материалы и методы. Мы сообщаем об анализе 259 пациентов с острым лимфобластным (ОЛЛ) и острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), перенесших ГЦ после алло-ТГСК в период с 2014 по 2023 год включительно. Образцы мочи исследовали на наличие вирусных и бактериальных агентов. Лечение ГЦ включало стандартную поддерживающую терапию ГЦ (форсированный диурез, нестероидные противовоспалительные препараты, спазмолитики) и в единичных случаях инстилляции антимикробных и/или противовирусных препаратов и/или стероиды.

Результаты. Среди 259 пациентов с ОЛЛ и ОМЛ ГЦ развился как у мужчин ($n=129$), так и у женщин ($n=130$), с медианой возраста

32 года (18–75 лет). Медиана времени развития ГЦ составила 38 дней (диапазон: 0–527). У 226 пациентов (87,3%) ГЦ развился в течение 100 дней после алло-ТГСК. У 212 пациентов (82%) профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) включала посттрансплантационный циклофосфан. У 51 (19,7%) пациента на момент начала ГЦ была нейтропения 4-й степени; 209 (81%) пациентов имели острую РТПХ до развития ГЦ. Вирусная реактивация была обнаружена у 124 пациентов (48%) с преобладанием ВК-полиомавируса; бактерии выделены из мочи у 157 пациентов (61%), и *Kl. pneumoniae* был основным микроорганизмом, выделенным у пациентов с ГЦ (40%). У 157 (61%) пациентов были проявления РТПХ и сочетанной вирусной и бактериальной инфекции на момент ГЦ; у 62 больных (24%) не было обнаружено инфекционного агента, но имелись признаки РТПХ различной локализации и степени, в 12 случаях (4,6%) причина ГЦ не была обнаружена. Двухлетняя общая выживаемость у пациентов с ГЦ составила 68% (95% ДИ, 60–74%).

Заключение. Это пилотное исследование определило ландшафт ГЦ в когорте взрослых пациентов с острыми лейкозами после алло-ТГСК. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального лечения и профилактики этого осложнения.

Клименко Е.С., Данишян К.И., Соболева О.А., Прасолов Н.В., Глебова А.И., Клясова Г.А.

НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ПНЕВМОНИИ ПОСЛЕ СПЛЕНЭКТОМИИ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Спленэктомия — наиболее часто выполняемое оперативное вмешательство в гематологической клинике. В структуре инфекционных осложнений ведущую позицию занимают послеоперационные пневмонии.

Цель. Определить частоту развития и этиологию нозокомиальных послеоперационных пневмоний у больных с заболеваниями системы крови после спленэктомии.

Материалы и методы. С 2021 по 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была выполнена 181 спленэктомия (СЭ), из них лапароскопическим доступом у 52% ($n=95$) пациентов, открытым — у 48% ($n=86$). СЭ была выполнена 77 (42%) пациентам с гематологическими заболеваниями (иммунная тромбоцитопения, апластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, наследственная микросфероцитарная гемолитическая анемия и др.) и 104 (58%) пациентам с онкогематологическими заболеваниями (лимфопролиферативные и миелопролиферативные заболевания). В группе больных с гематологическими заболеваниями СЭ была проведена лапароскопическим доступом у 63 (81,8%) пациентов, открытым — у 14 (18,2%), в группе с онкогематологическими заболеваниями у 32 (30,7%) — лапароскопическим доступом, у 72 (69,2%) — открытым. Всем больным с температурой и аускультативной картиной пневмонии после СЭ проводили компьютерную томографию органов грудной клетки. При сохранении симптомов инфекции на фоне антибактериальной терапии выполняли бронхоскопию и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ).

Результаты. После операции частота нозокомиальных пневмоний составила 28% ($n=50$). У больных с гематологическими заболеваниями пневмонии возникли у 22% ($n=17$), в группе онкогематологических больных — у 33% ($n=34$). Развитие послеоперационной пневмонии

было достоверно выше при выполнении открытой СЭ 39% ($n=34$) против лапароскопической СЭ 18% ($n=17$, $p=0,001$). Основным клиническим симптомом у всех пациентов была температура 38,5° ($n=45$), дыхательная недостаточность с потребностью в кислороде возникла у 10% ($n=5$). В качестве антибиотиков первой линии назначали 73% ($n=37$) больным β -лактамы препараты в монотерапии или в сочетании с аминогликозидами; карбапенемы — 21% ($n=11$), фторхинолоны — 6% ($n=4$). Клинический эффект от применения антибиотиков 1-й линии был констатирован у 49% ($n=25$) больных, а у 51% ($n=26$) — была проведена модификация противомикробной терапии. БАЛ был выполнен 6 (12%) больным, и клинически значимые микроорганизмы были выявлены у 4 пациентов в жидкости БАЛ. У 3 пациентов были выделены грамотрицательные бактерии, у части — в сочетании (*Klebsiella pneumoniae* 10^4 КОЕ/мл с продукцией карбапенемаз OXA-48, *K. pneumoniae* 10^5 КОЕ/мл с продукцией карбапенемаз OXA-48 и NDM, *K. pneumoniae* 10^2 КОЕ/мл, *Enterobacter cloacae*). Вирусы были выявлены у 2 пациентов (ДНК HHV, ДНК CMV, РНК SARS-CoV-2). Летальный исход возник у 2 (1,1%) пациентов с тяжелым соматическим статусом, предшествующими госпитализациями в других стационарах, полирезистентными возбудителями на 5-е и 7-е сутки после выполнения спленэктомии.

Заключение. Послеоперационные пневмонии чаще возникают при выполнении открытой СЭ у онкогематологических пациентов. Отсутствие эффекта от использования антибиотиков 1-й линии у половины больных и преобладание полирезистентных грамотрицательных бактерий в этиологии пневмоний, а также вирусов диктует необходимость в случаях сохранения температуры повторения компьютерной томографии грудной клетки и проведения бронхоскопии с исследованием БАЛ с целью реализации адекватной противомикробной терапии.

Кохно А.В., Соловьева Т.И., Двирный В.Н., Чулкова А.А., Наумова И.Н., Глинкина С.А., Обухова Т.Н., Сидорова Ю.В., Моисеева Т.Н., Паровичникова Е.Н.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ЛИНЕЗОЛИДА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Линезолид — оксазолидиновый антибиотик, применяемый для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных грамположительными микроорганизмами. Механизм действия препарата связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки. Линезолид хорошо переносится, из гематологической токсичности описано развитие анемии и тромбоцитопении в 2–30% случаев, преимущественно при применении более 2 недель.

Цель. Представить клинический случай развития приобретенной сидеробластной анемии и тромбоцитопении у пациента, длительно получавшего линезолид.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» обратился мужчина, 55 лет, с направительным диагнозом МДС, рефрактерная цитопения.

Результаты. Пациент 55 лет, в мае и июне 2022 года перенес оперативные вмешательства по поводу эпидурального абсцесса на уровне L3-S1. При микробиологическом исследовании интраоперационного отделяемого из абсцесса роста микроорганизмов не обнаружено, данных за наличие *M. tuberculosis* не получено. В послеоперационном периоде проводилась антибиотическая терапия, с 24.06.2022 г. начат прием линезолида в дозе 600 мг $\times$ 2 раза в день, orally. Из анамнеза известно, что в феврале 2022 года при обследовании в общем анализе крови (ОАК) изменений не выявлено. В период с июня по август, на фоне приема линезолида отмечено снижение тромбоцитов со 164×10^9 /л до 77×10^9 /л, Нв со 110 до 61 г/л, с развитием анемического синдрома и появлением потребности в проведении заместительной трансфузионной терапии донорскими эритроцитами, всего перелито 5 доз. В августе 2022 г. пациент обратился в НМИЦ гематологии с направительным диагнозом МДС. При обследовании в ОАК: Нв 108 г/л, эр. $3,65 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 148×10^9 /л, лейкоциты $7,5 \times 10^9$ /л,

сдвиг влево до миелоцитов, эозинофилы — 6%. В пунктате костного мозга (ПКМ) — бластные клетки — 0,4%, эритроидный ряд — 50,8%, с признаками дизэритропоэза более чем в 10% клеток и 21% кольцевых сидеробластов, увеличение количества мегакариоцитов с признаками дисмегакариоцитопоза более чем в 10%. В трепанобиоптате данных за МДС не обнаружено, кариотип — 46, XY [20], методом FISH аномалии 3, 5 и 7 хромосом не выявлены, мутации в генах *SF3B1*, *TP53*, *DNMT3A*, *RUNX1*, *ASXL1*, *IDH1/IDH2* — не обнаружены. Данных за гемолиз, дефицит витаминов группы В, наличие парвовируса В19 и патологической секреции — не получено. 23.08.2022 г. линезолид был отменен и в ОАК отмечено самостоятельное повышение Нв до 127 г/л. При обследовании через 6 месяцев в 03.2023 г. в ОАК: Нв 137 г/л, эр. $4,34 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 180×10^9 /л, лейкоциты $8,8 \times 10^9$ /л, с нормальной лейкоцитарной формулой. В ПКМ бластные клетки — 1,8%, красный ряд — 27,2%, кольцевые сидеробласты — 0%, мегакариоциты — норма, признаки дисмиелопоэза не обнаружены. Восстановление показателей гемограммы, отсутствие кольцевых сидеробластов и признаков дисмиелопоэза в ПКМ через 6 месяцев после отмены линезолида подтвердили факт развития обратимых гематологических изменений при длительном приеме препарата.

Заключение. Линезолид — антимикробный препарат, часто назначаемый гематологическим больным в период цитопении после курсов химиотерапии. Оценить его вклад в усугубление анемии и тромбоцитопении у этих пациентов затруднительно. Данный клинический пример демонстрирует развитие у пациента без гематологического заболевания приобретенной сидеробластной анемии и тромбоцитопении, регрессировавших самостоятельно после отмены антибиотика. Ежедневный контроль показателей гемограммы является обязательным при длительном назначении линезолида — свыше 14 дней.

Малолеткина Е.С., Лазарева О.В.

СОСТОЯНИЕ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ КАК ЗАЛОГ УСПЕХА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Значение микробиологических исследований в медицине во все времена играли колоссальное значение, а в последние 20 лет их роль возросла не только в лечебном процессе, но и повлияла на экономическую составляющую системы здравоохранения. Наличие современных бактериологических лабораторий является важным компонентом как в системе организации медицинской помощи (МП) в субъекте Российской Федерации (РФ) в целом, так и для оказания адекватной и высококвалифицированной МП пациентам с заболеваниями системы крови (ЗСК). Развитие инфекционных осложнений при цитостатической терапии опухолевых ЗСК происходит в 80% и более случаев, а при трансплантации костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток в 100%. Качество работы бактериологической лаборатории значимо влияет как на ранние, так и на долгосрочные результаты терапии пациентов с ЗСК. Поэтому анализ состояния бактериологической службы в субъектах РФ играет значимую роль при формировании предложений по совершенствованию организации гематологической службы субъектов РФ в рамках аналитической деятельности по организационно-методическому руководству медицинскими организациями (МО) 3-го уровня («якорные»).

Цель. Проанализировать состояние бактериологических лабораторий «якорных» МО, оказывающих МП взрослому населению по профилю «гематология».

Материалы и методы. Анализ ресурсов бактериологических лабораторий проведен в 82 из 89 (92%) субъектов РФ, где организована гематологическая служба (в анализ не включены новые территории и г.ф.з. Москва не участвует в реализации ФП «Развитие сети НМИЦ») на основании данных чек-листов, разработанных НМИЦ гематологии, уточненной на выездных мероприятиях.

Результаты. К 01.01.2023 только в 68 из 82 (83%) «якорных» МО организованы бактериологические лаборатории, из них полным

набором автоматического лабораторного оборудования (анализатор гемокультур — 52 МО, анализатор для идентификации микроорганизмов и определения чувствительности — 48 и система идентификации микроорганизмов методом масс-спектрометрии — 28) оснащены только 23 МО (34%), что подтверждает высокий уровень профильной помощи в них. Одним из важных индикаторов организации микробиологических исследований — определение антигена *Aspergillus* (галактоманнан) проводят только в 8 МО. В 45 МО (64%) парк микробиологического лабораторного оборудования устарел и требует модернизации. В 14 (17%) «якорных» МО бактериологическая служба не представлена, исследования выполняют сторонние МО на договорной основе. Однако подобный вариант из-за недостатков ФЗ-44 не обеспечивает потребности гематологической службы ввиду несовершенства тендерной системы. В большинстве лабораторий (86%) страны требуется укрепление кадрового потенциала (повышение уровня знаний, ликвидация кадрового дефицита).

Заключение. Анализ состояния бактериологических лабораторий «якорных» МО показал значительные различия между субъектами РФ по уровню обеспеченности материально-технической базой и кадровой составляющей. Экспертным путем подтверждена взаимосвязь мощности гематологической службы и организации бактериологической лаборатории. Совершенствование бактериологической службы в «якорных» МО субъектов РФ необходимо осуществлять в отношении правового регулирования (в т.ч. федерального уровня), создания эталонных (референс) лабораторий на уровне «якорных» МО, позволяющих обеспечить точность лабораторий других МО, решения кадровых проблем, налаживания междисциплинарного взаимодействия, что позволит улучшить качество оказания МП пациентам с ЗСК.

Михайлов Е.С., Хертек С.Б., Смольякова Е.А., Гранаткин М.А., Богурев Е.А., Доронин В.А.

РАННИЕ СЕРЬЕЗНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЖИМА ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

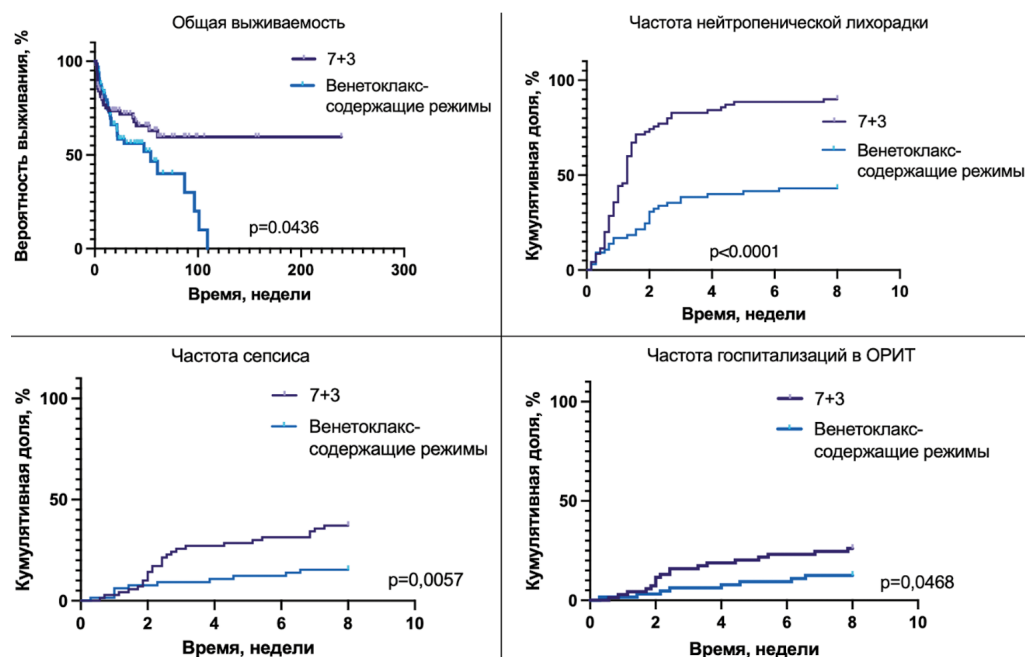
ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», г. Москва

Введение. Современные методы лечения позволили эффективно проводить терапию острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), в том числе у пожилых и ослабленных пациентов. Однако показатель ранней летальности по-прежнему остается достаточно высоким

и составляет по разным данным до 30%. Ведущей проблемой индукционной терапии ОМЛ являются инфекционные осложнения. В проведенном исследовании оценена частота развития фебрильной нейтропении, сепсиса и госпитализаций в отделение интенсивной терапии (ОРИТ) у пациентов с ОМЛ в первые 8 недель терапии.

Цель. Сравнить частоту развития фебрильной нейтропении, сепсиса и госпитализаций в ОРИТ у пациентов с ОМЛ в зависимости от выбора режима индукционной терапии.

Материалы и методы. В настоящее ретроспективное исследование включено 135 пациентов с впервые выявленным ОМЛ за период с 2020 по 2023 год. Медиана возраста составила 62 года (диапазон 18–90 лет), 54,1% женщин, 45,9% мужчин. 51,8% пациентов получили интенсивную химиотерапию (7+3±ингибиторы FLT3), 48,2% больных получили низкоинтенсивные протоколы венетоклакс-содержащими режимами (в сочетании с гипометилирующими препаратами или малыми дозами цитарабина). Сепсис определялся в соответствии с критериями Сепсис-3. Оценивалась частота развития нейтропенической лихорадки, сепсиса и госпитализаций в ОРИТ в первые 8 недель от начала терапии ОМЛ.



Результаты. Группы больных не отличались по полу, соматическому статусу, группе риска. Пациенты, получающие венетоклакс-содержащие режимы, были значимо старше ($\log \text{rank } p < 0,05$), медиана их возраста составила 72 года, в то время как медиана возраста пациентов, получивших интенсивную химиотерапию, составила 51 год. Больные, получившие химиотерапию в режиме 7+3, имели значимо большую частоту развития нейтропенической лихорадки (90% против 43%, $\log \text{rank } p < 0,0001$, отношение рисков (ОР)=4,042; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,594–6,297), сепсиса (40% против 15,4%, $\log \text{rank } p = 0,0057$, ОР=2,524; 95% ДИ 1,309–4,864), им чаще требовалась госпитализация в ОРИТ (25,7% против 12,3%, $\log \text{rank } p = 0,0468$,

ОР=2,185; 95% ДИ 1,011–4,723). Медиана общей выживаемости не была достигнута у пациентов, которым была проведена терапия 7+3, в то время как медиана общей выживаемости среди пациентов, которым была проведена низкоинтенсивная терапия, составила 54 недели ($\log \text{rank } p = 0,0436$).

Закключение. Инфекционные осложнения по-прежнему остаются основной проблемой в лечении пациентов с ОМЛ. В настоящем исследовании применение венетоклакс-содержащих режимов приводило к снижению частоты развития сепсиса и ассоциированных с ним госпитализаций в ОРИТ. Однако общая выживаемость у пациентов, получающих венетоклакс-содержащую терапию, была значимо ниже.

Назарова Е.Л., Коробов С.О., Минаева Н.В., Сухорукова Э.Е., Шардаков В.И.

ИНФЕКЦИИ В ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ИММУННОГО ОТВЕТА

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

Введение. В последнее время эффективность лечения множественной миеломы (ММ) значительно повысилась благодаря внедрению новых препаратов, применению высокодозной химиотерапии (ВДХТ) и трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). В то же время актуальными остаются инфекционные осложнения (ИО), вероятность развития которых составляет от 20 до 55%.

Цель. Определить генетические предикторы инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде у больных множественной миеломой.

Материалы и методы. Наблюдались 87 больных ММ, которым выполнена аутоТГСК. Среди них 39 (44,8%) мужчин и 48 (55,2%) женщин с медианой возраста перед трансплантацией 52 года (Q1–Q3: 48–58 лет). У 54 (62,1%) пациентов выполнена ВДХТ с последующей однократной и у 33 (37,9%) — с тандемной аутоТГСК. При бактериологическом анализе крови микроорганизмы культивировали традиционными методами. Определение 21 однонуклеотидного полиморфизма 15 генов иммунного ответа осуществляли методом ПЦР с аллель-специфичными праймерами до начала режима кондиционирования. В качестве независимых предикторов ИО (пневмонии, аспергиллеза легких, сепсиса, фебрильной нейтропении) использовали полиморфный статус генов иммунного ответа. Оценку прогностической значимости показателей производили методом одно- и многофакторной бинарной логистической регрессии.

Результаты. После аутоТГСК у больных ММ диагностированы: пневмония — 13,8%, аспергиллез легких — 8,1%, сепсис — 6,9%, фебрильная нейтропения без локализации инфекции — 9,2%. В результате однофакторного анализа выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) факторы, влияющие на развитие пневмонии после первой аутоТГСК: полиморфный статус генов *TLR9*-1237T>C, *TNF*-308G>A,

IL2-330G>T, фебрильной нейтропении — генов *TLR2* 2258G>A, *TLR4* 896G>A, аспергиллеза легких — генов *TLR9* 2848G>A, *IL10*-819C>T, *IL10*-1082G>A, сепсиса — гена *IL1β* 3953C>T. Фебрильная нейтропения после тандемной аутоТГСК ассоциировалась с полиморфизмом генов *TLR4* 1196C>T, *IL10*-819C>T, *IL1β* 3953C>T. Среди ИО в 65,5% случаев установлены бактериальные (Б), в 24,1% — бактериально-грибковые (БГ), в 5,8% — бактериально-вирусные (БВ), в 4,6% — бактериально-вирусно-грибковые (БВГ) инфекции. При анализе качественного состава микроорганизмов Б этиологии показано, что наибольший удельный вес среди выделенных изолятов имела грамположительная микрофлора (67,5%). Бактериальные ИО выявлены у носителей полиморфизма генов *TNF*-308G>A и *IL1β*-1473G>C, БВ при роды — генов *TLR4* 1196C>T и *IL1β* 3953C>T, БГ — генов *TLR9* 2848G>A, *IL17A*-197G>A, *TNF*-308G>A, БВГ — генов *TLR6* 745T>C и *IL1β* 3953C>T. Для исключения факторов, действующих однонаправленно и равнозначно, проведен многофакторный анализ, в котором использовали параметры, которые при однофакторном анализе показали значимое влияние на развитие инфекций в посттрансплантационном периоде у больных ММ. Выявлены две модели ($p < 0,05$), содержащие генетические предикторы, независимо влияющие на возникновение Б и БГ ИО. С развитием Б-инфекций связано носительство гетерозигот и мутантных гомозигот гена *IL1β*-1473G>C, БГ — гомозигот дикого типа и гетерозигот генов *TLR9* 2848G>A, *TNF*-308G>A, гетерозигот и мутантных гомозигот гена *IL17A*-197G>A.

Закключение. С практической точки зрения выявление мутаций генов *TNF*-308G>A, *IL1β*-1473G>C, *IL17A*-197G>A, *TLR9* 2848G>A, являющихся независимыми генетическими факторами риска ИО, при идентификации возбудителя уже в дебюте ММ может способствовать разработке профилактических мероприятий по предотвращению риска возникновения Б и БГ ИО после аутоТГСК у больных ММ.

Романенко Н.А.

ИНФЕКЦИОННЫЕ И ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С КАТЕТЕРИЗАЦИЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ, В ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Введение. Центральным венозным доступом необходим для проведения инфузионной, высокодозной химиотерапии, суточного введения препаратов, парентерального питания у онкогематологических пациентов. Вследствие инвазивности операции постановки центрального венозного катетера (ЦВК) возможны осложнения, обусловленные техникой постановки и течением основного заболевания.

Цель. Анализ частоты осложнений, ассоциированных с ЦВК, у онкогематологических больных.

Материалы и методы. Включена 3161 катетеризация центральных вен, проведенных в гематологической клинике за период с 2003 по 2022 год. В правую подключичную вену проведено 2600 (82,2%) катетеризаций, в левую — 552 (17,5%), в наружную яремную вену — 9 (0,3%). Рентген-контроль проводился после процедуры. При повышении температуры тела и подозрении на инфекцию кровотока

исследовали прокальцитонинный тест, посев крови на бактериальную и грибковую (по Сабуро) флору; при положительном высеве исследовали антибактериальную чувствительность.

Результаты. Среди осложнений, непосредственно связанных с процедурой постановки ЦВК, документированы: 1) гематома — у 124 больных (3,9%), 2) пункция подключичной артерии — у 85 (2,6%), 3) кровотечение после постановки катетера из хода ЦВК — у 83 (2,6%), 4) клинически значимая лимфоррея — у 43 (1,4%), 5) подтвержденный рентгенологически пневмоторакс — у 6 (0,19%), 6) у 2 (0,06%) пациентов отмечалось кровохарканье, не требующее дополнительной терапии, 7) боль в области ЦВК, парестезии и чувство онемения в конечности отмечено у 53 (1,6%) больных, 8) общая слабость, коллапс — у 36 (1,1%), 9) отек Квинке на введение анестетика — у 2 (0,06%). Отсроченные осложнения отмечались реже, среди них были преимущественно

тромбофлебит, инфильтрат в области ЦВК у 83 (2,6%) пациентов. Эти осложнения были ассоциированы с инфекцией кровотока, подтвержденные у 76 (2,4%) больных. Положительных (бактериальных или грибковых) культур получено 94, у 13 пациентов выявлялась микст-инфекция — 2 или 3 патогена. Превалировали грамположительные — в 61,8% случаев ($n=58$): *Staph. coagulase-negative* — 50,0% ($n=47$), *Staph. aureus* — 8,5% ($n=8$), *Strep. viridans* — 1,1% ($n=1$), *Enterococcus* spp. — 1,1% ($n=1$) и *Micrococcus* spp. — 1,1% ($n=1$). Грамотрицательные бактерии выявлены в 29,7% ($n=28$) случаев, из которых *Escherichia coli* — 14,9% ($n=14$) больных, *Enterobacter* spp. — 9,5% ($n=9$), *Acinetobacter* spp. — 1,1% ($n=1$), *Pseudomonas aeruginosa* — 2,1% ($n=2$), *Neisseria* spp. — 2,1% ($n=2$).

Системные грибковые инфекции выделены у 8,5% ($n=8$) больных: грибы рода *Candida* — у 6,4% (*C. albicans* — 5,3% ($n=5$), *C. krusei* — 1,1% ($n=1$), *Rhodotorula* spp. — у 1,1% ($n=1$) и в 1,0% ($n=1$) — *Aspergillus*.
Заключение. У онкогематологических пациентов после постановки ЦВК чаще отмечались осложнения в виде гематомы и пункция артерии. Среди катетер-ассоциированных инфекций превалировала стафилококковая коагулазонегативная (*Staph. epidermidis*), по-видимому, обусловленная контактным путем. Качественный уход за ЦВК и своевременная смена повязок, антибактериальная терапия при подозрении на инфекцию — эффективная мера предотвращения катетер-ассоциированной инфекции кровотока.

Синяев А.А., Гриненко А.О., Попова М.О., Рогачева Ю.А. Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕАКЦИЕЙ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

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

Введение. Пациенты с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток находятся в группе высокого риска инфекционных осложнений (ИО).
Цель. Изучить эпидемиологию ИО у пациентов с РТПХ: оценить кумулятивную частоту (КЧ) ИО в группах острой и хронической РТПХ, факторы риска, влияние на общую выживаемость (ОВ).
Материалы и методы. В исследование включено 131 и 128 взрослых пациентов с острой и хронической РТПХ в период с 2014 по 2021

год с медианой времени наблюдения 513 дней (22–2688) и 1160 дней (176–2854) соответственно. Анализ проводился с момента развития РТПХ до даты последнего контакта в соответствии с рекомендациями EBMT.
Результаты. Острая РТПХ. У 54 пациентов развилось 70 эпизодов бактериальных инфекций (БИ). 100-дневная КЧ БИ составила 39,6% [95% ДИ (31,3–47,9)]. Основными возбудителями БИ были грам(–)бактерии: *K. pneumoniae* — 36 эпизодов (51,4%), *Pseudomonas* spp. — 12 эпизодов (17,1%). 14 эпизодов (20%) были вызваны грам(+) бактериями. Основными локализациями были пневмония и инфекция кровотока — 20 эпизодов (28,5%) каждая. Медиана дня развития БИ — 28 дней (0–91). 90 пациентов развили 129 эпизодов вирусных инфекций (ВИ). 100-дневная КЧ ВИ составила 67,9% [95% ДИ (59,2–75,2)]. Основные патогены: ЦМВ и ВГЧ 6 типа с 70 (53,4%) и 32 (24,4%) эпизодами. Самая частая локализация: реактивация в крови или костном мозге — 71 эпизод (54,2%). Медиана дня развития ВИ — 15,5 дня (0–88). 17 больных развили 17 эпизодов инвазивных микозов (ИМ). 100-дневная КЧ ИМ составила 11,4% [95% ДИ (6,7–17,6)]. ИМ были вызваны *Aspergillus* spp. в 14 случаях (82,3%) и *Candida* spp. в 3 случаях (17,7%). Основной локализацией был аспергиллез легких — 12 случаев (70,5%). Медиана дня развития ИМ — 38 дней (0–119). В многофакторном анализе (таблица) степень тяжести острой РТПХ ($p=0,017$) и поражение ЖКТ ($p=0,0038$) влияли на КЧ БИ, степень тяжести острой РТПХ влияла на КЧ ВИ ($p=0,009$). Только БИ значимо снижали ОВ в группе острой РТПХ — 64,2% [95% ДИ (47,6–76,7)] ($p=0,018$) (рис. 1). Хроническая РТПХ. У 30 пациентов развилось 43 эпизода БИ. КЧ БИ за 2,5 года составила 22,8% [95% ДИ (15,8–30,6)]. Доля грам(–)бактерий: *K. pneumoniae* и *Pseudomonas* spp. с 17 (39,5%) и 6 (14%) эпизодами соответственно; грам(+) — 9 эпизодов (21%). Основные локализации: пневмония — 25 случаев (58,1%) и синусит — 9 (20,1%). Медиана дня

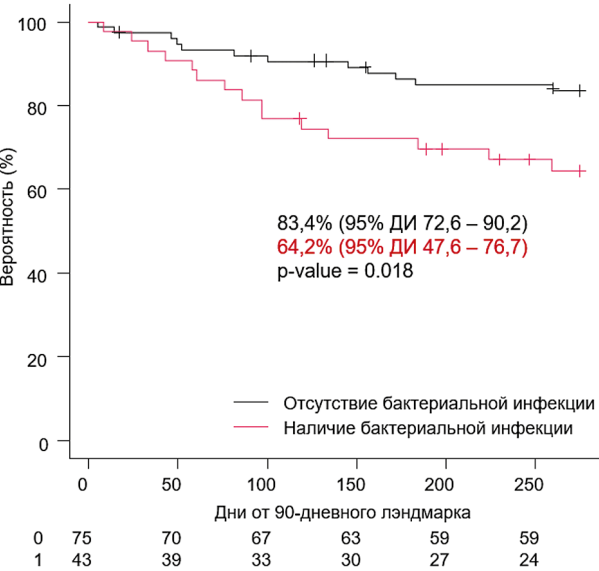


Таблица. Факторы риска инфекционных осложнений при острой и хронической РТПХ

	Бактериальные инфекции						Вирусные инфекции						Инвазивные микозы					
	Однофакторный			Многофакторный			Однофакторный			Многофакторный			Однофакторный			Многофакторный		
	ОР	95% ДИ	p-value	ОР	95% ДИ	p-value	ОР	95% ДИ	p-value	ОР	95% ДИ	p-value	ОР	95% ДИ	p-value	ОР	95% ДИ	p-value
Острая РТПХ																		
Степень тяжести РТПХ	2.3	1.65–3.2	<0.0001	1.9	1.1–3.4	0.017	1.7	1.2–2.4	0.0017	1.8	1.1–3.0	0.0092	2.2	1.2–4.0	0.0074	2.0	0.6–6.3	0.2
RIS-MAC	2.7	0.8–9.1	0.098	-	-	-	1.2	0.6–2.4	0.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Источник СК	0.8	0.4–1.6	0.62	-	-	-	1.1	0.6–1.8	0.68	-	-	-	0.6	0.2–1.7	0.34	-	-	-
Группа риска "Salvage"	2.0	1.1–3.4	0.01	1.6	0.9–2.8	0.12	1.2	0.8–1.8	0.33	1.0	0.7–1.6	0.8	2.1	0.7–5.8	0.14	1.9	0.7–5.5	0.2
Число компонентов профилактики РТПХ	1.4	0.9–2.2	0.11	-	-	-	1.0	0.7–1.4	0.6	-	-	-	0.9	0.4–1.8	0.88	-	-	-
РТПХ печени	1.1	0.9–1.4	0.057	0.8	0.6–1.0	0.17	1.2	1.0–1.4	0.02	1.0	0.8–1.2	0.9	1.4	1.0–1.9	0.013	1.1	0.7–1.8	0.6
РТПХ ЖКТ	1.5	1.3–1.7	<0.0001	1.3	1.1–1.6	0.0038	1.1	0.9–1.2	0.15	1.0	0.8–1.1	0.7	1.1	0.8–1.5	0.4	0.8	0.6–1.3	0.49
Хроническая РТПХ																		
Степень тяжести РТПХ	1.5	0.9–2.6	0.09	-	-	-	1.5	0.9–2.5	0.052	-	-	-	12.3	1.9–80.2	0.0083	-	-	-
RIS-MAC	1.8	0.5–6.5	0.33	-	-	-	0.8	0.3–2.1	0.7	-	-	-	0.69	0.1–2.3	0.49	-	-	-
Источник СК	1.1	0.5–2.6	0.69	-	-	-	0.9	0.4–2.0	0.9	-	-	-	1.2	0.3–4.7	0.73	-	-	-
Группа риска "Salvage"	2.0	0.9–4.4	0.08	1.5	0.6–3.5	0.33	2.7	1.3–5.8	0.0068	2.5	1.2–5.3	0.012	3.5	1.1–11.4	0.032	4.9	1.5–15.9	0.0068
Число компонентов профилактики РТПХ	0.7	0.5–1.2	0.29	-	-	-	0.8	0.5–1.3	0.58	-	-	-	0.8	0.4–1.7	0.67	-	-	-
РТПХ печени	0.7	0.5–1.1	0.2	0.7	0.5–1.1	0.24	1.1	0.8–1.5	0.41	1.1	0.8–1.4	0.51	1.1	1.2–3.9	0.0053	1.3	0.7–2.4	0.4
РТПХ ЖКТ	1.6	1.2–2.2	0.0014	1.6	1.1–2.2	0.0035	1.2	0.8–1.7	0.29	1.1	0.8–1.6	0.45	1.4	0.7–2.8	0.26	1.5	0.8–2.9	0.15
РТПХ легких	1.5	1.1–2.1	0.011	1.3	0.9–1.8	0.08	1.8	1.2–2.5	0.0009	1.7	1.2–2.6	0.0039	2.2	1.2–3.9	0.0053	2.5	1.5–4.4	0.0005

развития БИ — 56,5 дня (9–650). 41 пациент развил 52 эпизода ВИ. КЧ ВИ за 2,5 года составила 24,8% [95% ДИ (17,5–32,8)]. Основные патогены: ЦМВ — 25 случаев (48%) и ЭБВ — 7 случаев (13,5%). Самая частая локализация — реактивация в крови или костном мозге — 26 случаев (50%). Медиана дня развития ВИ — 75,5 дня (10–579). 13 больных развило 13 эпизодов ИМ. КЧ ИМ за 2,5 года составила 9,9% [95% ДИ (5,2–16,3)]. Инвазивный аспергиллез легких диагностирован в 12 случаях (92,3%) и в 1-м (7,7%) — мукомикоз легких (*Lichtheimia ramosa*). Медиана дня развития ИМ — 243 дня (115–523). В многофакторном

анализе поражение ЖКТ влияло на КЧ БИ ($p=0,0035$). Поражение легких и группа риска “salvage” значимо влияли на увеличение КЧ ВИ ($p=0,0039$, $p=0,012$) и ИМ ($p=0,0005$, $p=0,0068$). ИО значимо не влияли на 3-летнюю ОВ в группе хронической РТПХ.

Заключение. Кумулятивная частота ИО варьировала от 9,9 до 67,9% и зависела от этиологии возбудителя и вида РТПХ. Ключевыми факторами риска были степень тяжести РТПХ, поражение ЖКТ и легких, а также группа риска “salvage”. Только БИ в группе острой РТПХ значимо снижали ОВ.

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

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ СИНДРОМАЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург

Введение. Диагностика и контроль бактериальных инфекций, рациональная эмпирическая антибактериальная терапия имеют решающее значение для успешного исхода инфекционного эпизода у пациентов онкогематологического профиля.

Цель. Оценить метод мультиплексной ПЦР-диагностики инфекционных заболеваний на примере технологии BioFire FilmArray у пациентов онкогематологического профиля.

Материалы и методы. Новая лабораторная технология мультиплексной ПЦР BioFire FilmArray объединяет в себе 3 наиболее важных принципа диагностики инфекций: быстроту получения результатов, высокую точность метода и возможность тестирования сразу на множество патогенов (бактерии, вирусы и грибы). Эти принципы лежат в основе «синдромального тестирования». При наличии у пациента совокупности признаков/симптомов инфекционного заболевания выполняется один комплексный тест, направленный на одновременную идентификацию нескольких десятков мишеней, включая возбудители и гены резистентности. В основе такой диагностики лежит мультиплексная ПЦР, выполняемая полностью в автоматическом формате, а результат исследования выдается приблизительно через 1 час. Анализ был проведен у 12 пациентов, которые получили лечение в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Медиана возраста — 44 года (6 месяцев — 66 лет). Основные характеристики — в таблице.

Результаты. Было проанализировано 16 образцов крови у 12 пациентов. При анализе были выявлены следующие возбудители: *Candida parapsilosis* — 20% ($n=3$), *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* комплекс — 6,7% ($n=1$), *Enterobacter cloacae* — 6,6% ($n=1$), *Klebsiella pneumoniae* — 25% ($n=4$), *Proteus* spp. — 6,7% ($n=1$), *Salmonella* spp. — 13,3% ($n=2$), *Staphylococcus epidermidis* — 13,3% ($n=2$), *Staphylococcus* spp. — 6,6% ($n=1$), возбудитель не был идентифицирован лишь в одном образце. Были идентифицированы следующие гены резистентности у бактерий семейства Enterobacterales ($n=8$): СТХ-М — 50% ($n=4$), NDM — 37,5% ($n=3$), ДНК генов карбапенемаз группы КРС — 12,5% ($n=1$), ДНК генов карбапенемаз группы ОХА-48-подобных — 25% ($n=2$). При дебюте фебрильной нейтропении (ФН) забор крови был выполнен у девяти пациентов, возбудитель был идентифицирован во всех

образцах. Направленная терапия была инициирована немедленно, летальные исходы составили — 33%, во всех случаях были ассоциированы с сепсисом *K. pneumoniae* с генами резистентности: СТХ-М — 100% ($n=3$), NDM — 100% ($n=3$), ОХА-48 — 2 (66%). У четырех пациентов мультиплексное ПЦР исследование крови проводилось в связи с длительной лихорадкой, возбудитель был выявлен у всех пациентов. Летальный исход зафиксирован у 50% ($n=2$), у обоих пациентов была выявлена *Candida parapsilosis*.

Заклучение. Технология мультиплексной ПЦР BioFire FilmArray — перспективная и обнадеживающая методика не только для ранней диагностики возбудителя, но и для идентификации его при длительном текущем инфекционном процессе без определенной этиологии.

Таблица

Характеристика	%, n=12
	01.2022-12.2022
Медиана возраста	44 (0,6-66)
Мужчины	92% (11)
Основной диагноз	
	ОМЛ
	8% (1)
	ОЛЛ
	42% (5)
	ХМПЗ
	25% (3)
	ПИД
	17% (2)
	Другие
	8% (1)
Рецидив/прогрессирование	58% (7)
Вид терапии	
Трансплантация	58% (7)
	MRD
	14% (1)
	MUD
	29% (2)
	Гапло-ТГСК
	57% (4)
Химиотерапия	42% (5)

Солдатов Н.В.¹, Мельник Т.А.²

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ: ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

¹ГАЗУ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», г. Кемерово, ²ФГБОУ ВО «Государственный медицинский университет», г. Кемерово

Введение. У пациентов с онкогематологическими заболеваниями инфекционные осложнения являются одной из наиболее частых жизнеугрожающих проблем.

Цель. Выявить распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) респираторного тракта гематологических пациентов, причинно-значимые факторы, микробный пейзаж и тактику антибактериальной терапии (АБТ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации ($n=179$) стационарных пациентов отделения гематологии и химиотерапии ГАЗУ КОКБ с ИВЗ респираторного

тракта за 2021–2022 гг. Изучены клинические и микробиологические признаки ИВЗ респираторного тракта.

Результаты. Анализ результатов показал, что ИВЗ респираторного тракта составили 23,4% от общего количества пациентов, пролеченных в отделении гематологии и химиотерапии за изученный период. В 31,4% случаев развитию ИВЗ респираторного тракта предшествовало проведение полихимиотерапии (ПХТ) в условиях стационарной помощи и развитие цитопении в предшествующие 3 месяца и проведение противомикробной терапии в этот же период.

АБТ получали в объеме (рис. 1):

– цефтриаксон (51,5%);
– ампициллин/сульбактам (17,3%);
– цiproфлоксацин (16,1%);
– по 3% — ванкомицин и амикацин.

В стационаре микробиологическое исследование проводилось в 36,3% случаев, критерии чувствительности соответствуют клиническим рекомендациям «Определение чувствительности к антибактериальным препаратам», версия 2022 г. с рекомендациями EUCAST. Продукция карбапенемаз определялась методом инактивации карбапенемов, в 70% положительных результатов выявлена сапрофитная респираторная микрофлора, в 30% случаев — «проблемные» микроорганизмы — *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, представители семейства Enterobacterales.

Представители порядка Enterobacterales в 80% случаях были продуцентами БЛРС, их чувствительность составила (рис. 2):

- к меропенему и цефоперазону/сульбактаму — 60%;
- к амикацину 66,7%;



Рис. 1

– к пиперациллину/тазобактаму — 100%.

Анализ АБТ выявил, что в каждом четвертом случае (26,8%) антибактериальная терапия назначалась без учета стратификации рисков формирования резистентности и антиаэробной активности — преобладали в назначениях цефалоспорины 3-го поколения. При выделении «проблемных» микроорганизмов проводилась этиотропная АБТ препаратами резерва либо их комбинациями — меропенем/цефепим/амикацин или цефоперазон/сульбактам.

Заключение:

1. Эмпирическую АБТ ИВЗ респираторного тракта при повторных госпитализациях возможно следует проводить препаратами резерва или их комбинациями.
2. Этиологическим фактором ИВЗ респираторного тракта могут выступать «проблемные» микроорганизмы.

Развитие ИВЗ респираторного тракта в каждом третьем случае связано с предшествующей госпитализацией и проведением ПХТ в стационарных условиях.

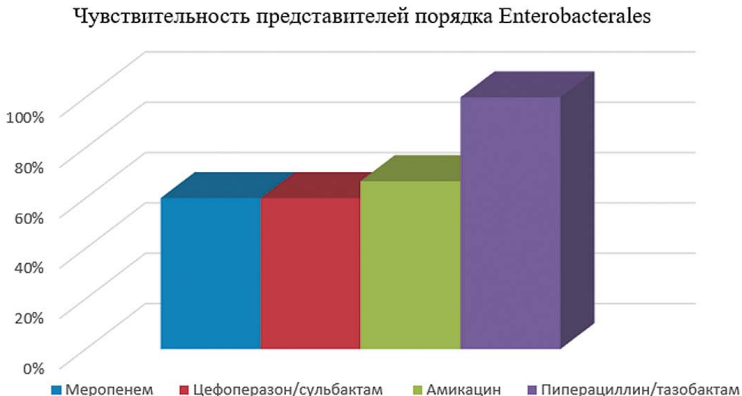


Рис. 2

Худайбергенова М.С., Меренков Е.А., Кемайкин В.М.

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА В ОТДЕЛЕНИИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАНИМАЦИИ

Национальный научный онкологический центр, г. Астана, Казахстан

Введение. (ТЛМ) — это измерение уровня лекарственных препаратов в биологических жидкостях (например, в крови или плазме). Используется для персонализации дозирования (доза, путь, частота и скорость введения лекарственного средства) и обеспечивает высокую вероятность терапевтического успеха при низкой токсичности. Учитывая иммуносупрессивный профиль онкогематологических пациентов, фебрильную нейтропению, значимые сопутствующие заболевания, различную массу тела, а также растущую антибиотикорезистентность, при которой для достижения терапевтической экспозиции необходимы более высокие дозы антимикробных препаратов, с целью оптимизации дозы и уменьшения токсического действия антимикробных препаратов с узким терапевтическим диапазоном действия с апреля 2022 года в нашем центре введен ТЛМ на ванкомицин и амикацин.

Цель. Достичь целевых показателей в крови, индивидуального подбора правильного режима приема и дозировки лекарственного препарата для каждого пациента, предупреждения развития токсических эффектов.

Материалы и методы. Всего было проведено 77 исследований крови у 45 пациентов, находившихся на тот момент в отделении онкогематологической реанимации, из них 18 пациентам проводили исследование 2 и более раз, до получения терапевтического диапазона. Забор крови проводился при введении или непосредственно перед введением следующей 3–5 дозы (C_{ss} min; минимальная равновесная концентрация).

Количество пациентов	Количество результатов	Женщины	Мужчины	ТЛМ на ванкомицин	ТЛМ на амикацин
39	77	23	13	55	22

Результаты:

Пациент №	Результат ТЛМ №1	Результат ТЛМ №2	Результат ТЛМ №3	Результат ТЛМ №4	Результат ТЛМ №5
Ванкомицин					
1	13,8	21,1	13,1		
2	40,8				
3	17,4	12,1	61,2	68,5	
4	15,6				
5	18,2	8,1			
6	8,8	24,5			
7	45,7	11,8			
8	5,9	13,1			
9	10,6				
10	0,2				
11	21,2	25,7	6,3	24,0	11,0
12	6,7	9,9	31,5		
13	13,0				
14	25,6	14,0			
15	9,3				
16	8,8				
17	18,1	8,2			
18	18,1	10,1	12,8		
19	9,1				
20	9,1				
21	15,1				
22	13,8				
23	26,3				
24	43,7				

Пациент №	Результат ТЛМ №1	Результат ТЛМ №2	Результат ТЛМ №3	Результат ТЛМ №4	Результат ТЛМ №5
25	27,4				
26	19,6	15,6	42,8	13,6	
27	24,0	13,2			
28	19,1				
29	13,1				
30	12,8				
31	1,0				
32	15,8				
Амикацин					
1	1,8				
2	2,1	2,8			
3	2,5				
4	0,3				
5	0,0				

Пациент №	Результат ТЛМ №1	Результат ТЛМ №2	Результат ТЛМ №3	Результат ТЛМ №4	Результат ТЛМ №5
6	23,1				
7	1,7				
8	3,6				
9	0,4	0,4	0,5		
10	1,0	5,5	1,7		
11	1,5	2,7			
12	0,3	0,5			
13	0,6	1,3	0,8		

Закключение. ТЛМ необходим для индивидуализации доз препаратов с узким терапевтическим диапазоном, безопасной и эффективной терапии. При интерпретации измерений концентрации лекарственного средства необходимо учитывать такие факторы, как время отбора проб, история дозирования, реакция пациента и желаемые клинические цели. Кроме того, ТЛМ способствует снижению общей стоимости медикаментозной терапии и сдерживанию антибиотикорезистентности.

Шардаков В.И., Назарова Е.Л., Докшина И.А.

ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России», г. Киров

Введение. Частота и тяжесть инфекционных осложнений у больных гемобластозами во многом зависит от сохранности факторов врожденного иммунитета. В этой связи изучение функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов при заболеваниях системы крови по-прежнему остается весьма перспективным направлением. Наличие у нейтрофилов растворимых, мембранно-ассоциированных и цитозольных рецепторов, объединенных под названием паттерн-распознающих рецепторов (ПРР), позволяет этим клеткам распознавать и элиминировать основные группы патогенов, в том числе и посредством фагоцитоза, включающего в себя кислородзависимый и кислороднезависимый киллинг микроорганизмов.

Цель. Оценка сохранности этих двух механизмов дезактивации патогенов у больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ).

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 50 больных НХЛ (мужчин — 30, женщин — 20), медиана возраста — 59 лет. В исследования включены пациенты с индолентным течением лимфом, в период с момента постановки диагноза до начала химиотерапии. Группу сравнения составили 50 здоровых людей — доноров крови и её компонентов. Оценивали фагоцитарную функцию и активность кислородзависимого киллинга в нейтрофильных гранулоцитах в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте. Состояние кислороднезависимого механизма микробицидности определяли по содержанию в нейтрофилах α -дефенсинов, используя метод М.Г. Шубича (1987), с подсчетом процента позитивных клеток и определением среднего цитохимического показателя реакции (СЦПР).

Результаты. В исследованиях установлено, что при сохранности морфологической структуры нейтрофильных гранулоцитов их функциональная активность оказалась сниженной. Так, процент позитивных клеток в латекс-тесте составил $68,0 \pm 2,40$ (в группе сравнения — $74,5 \pm 2,10\%$; $p < 0,05$). Оценка кислородзависимого потенциала нейтрофилов в НСТ-тесте выявила их слабый ответ на стимуляцию. Если в спонтанной пробе процент формазанпозитивных клеток был сопоставим с данными группы сравнения (у больных — $12,2 \pm 1,14\%$, в контрольной группе — $12,4 \pm 0,90\%$), то при стимуляции нейтрофилов их ответ был различным: у пациентов — $19,8 \pm 2,25\%$, а в группе контроля — $27,8 \pm 2,41\%$; $p < 0,05$. Соответственно величина индекса стимуляции (ИС) в этом тесте имела свои отличия в названных группах (у больных — $1,5 \pm 0,20\%$, в группе сравнения — $2,2 \pm 0,11\%$; $p < 0,05$). Исследования содержания в нейтрофильных гранулоцитах α -дефенсинов, входящих в состав азурофильных гранул, выявили снижение их количества у пациентов. Если в нейтрофилах здоровых лиц данный фермент наблюдался в 100% клеток (СЦПР — $2,12 \pm 0,02$ ед.), то у больных эти показатели составили $92,0 \pm 2,38\%$ и $1,98 \pm 0,02$ ед. соответственно; $p < 0,05$.

Закключение. Полученные данные свидетельствуют о функциональной неполноценности нейтрофилов у больных НХЛ. Изменения затрагивают как состояние НАДФН-оксидазной системы (показатели НСТ-теста), так и ослабление лизиса поглощенных микробов, который в большей степени обеспечивается α -дефенсином. В настоящий момент ведутся исследования функции нейтрофилов в зависимости от скорости прогрессии НХЛ.

Штыркова С.В., Данишян К.И., Клясова Г.А.

ПЕРИАНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ДЕБЮТЕ ГЕМОБЛАСТОЗА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Инфекционные осложнения являются частым вариантом манифестации гемобластозов. Частота периаанальной инфекции (ПИ) составляет 5,8–7,9% среди взрослых пациентов с острыми лейкозами, из них примерно у 20,0% ПИ может развиваться в дебюте гемобластога и быть первым поводом для обращения за медицинской помощью.

Цель. Изучить частоту и клинические варианты ПИ, развившейся в дебюте онкогематологического заболевания.

Пациенты и методы. В проспективное исследование включены онкогематологические пациенты НМИЦ гематологии, у которых в дебюте заболевания, до начала химиотерапии (ХТ) развились эпизоды ПИ.

Результаты. С 2016 по 2020 г. ПИ была выявлена у 132 пациентов с гемобластозами, у 13 (9,85%) из них — в дебюте заболевания (неходжкинская лимфома, $n=3$, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ),

$n=3$, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), $n=2$, множественная миелома (ММ), волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ) и миелодиспластический синдром (МДС) — по 1 пациенту). Мужчин было 10; женщин 3, возраст от 18 до 62 лет (медиана 45,5). Клиническими проявлениями ПИ были параректальные абсцессы у 9 (69,23%) пациентов, обострение анальных трещин с развитием воспалительного инфильтрата — у 3 (23,08%), свищ — у 1 (7,69%). Консервативное лечение антибиотиками проводилось 4 больным, срочные операции выполнены 9 (69,23%). Диагноз гемобластога был установлен на момент лечения ПИ у 9 (69,23%) из 13 пациентов, у остальных — при повторных обращениях на фоне ухудшения состояния. Недиагностированным гемобластоз оставался чаще у пациентов с «компенсированными» показателями гемограммы. У 5 (38,46%) пациентов с ПИ отмечались симптомы, характерные для прогрессирования гемобластога, такие как геморрагический синдром ($n=2$),

почечная недостаточность с необходимостью гемодиализа ($n=2$), пневмония ($n=2$). У 5 (38,46%) из 13 пациентов отмечено существенное удлинение срока между обращением за медицинской помощью по поводу ПИ и началом ХТ гемобластоза, которое варьировало от 18 до 49 суток. Промедление с ХТ было связано с неуставленным диагнозом гемобластоза (ОМЛ в 2 случаях, множественная миелома в 1), прогрессированием ПИ и сепсисом на фоне нейтропении.

Штыркова С.В., Данишян К.И., Чабаяева Ю.А., Куликов С.М., Клясова Г.А.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ ПЕРИАНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Отличительной особенностью периаанальной инфекции (ПИ) является рецидивирующее течение.

Цель. Изучение факторов риска развития рецидивов ПИ у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование (2016–2020 гг.) были включены пациенты с опухолевыми заболеваниями системы крови, у которых на любом этапе химиотерапии (ХТ) развились эпизоды ПИ. Изучение факторов риска рецидивов ПИ проводили в ходе сравнения отдельных клинических параметров групп пациентов, имевших один и несколько инфекционных эпизодов.

Результаты. Всего было изучено 158 эпизодов ПИ у 132 пациентов (мужчин — 64; женщин — 68), медиана возраста 40 лет (17–77). Рецидивы ПИ развились у 22 (16,67%) пациентов. Развитие рецидивов отмечено чаще у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) (63,64%), чем у пациентов с другими гемобластозами (37,27%) (ОР 2,94; 95% ДИ 1,14–7,62; $p < 0,0320$). Повторные эпизоды ПИ возникли на фоне проведения программ ХТ в 96,15% случаев, чаще на этапе консолидации ХТ острых лейкозов (38,5%), чем на других этапах терапии (17,42%) (ОР 2,96; 95% ДИ 1,19–7,35; $p < 0,013$). Источниками инфицирования при рецидивах являлись анальные трещины

Заключение. ПИ может быть инфекционным осложнением, развивающимся в дебюте онкогематологического заболевания. В этой связи крайне важным является выполнение перед операцией общего анализа крови с лейкоцитарной формулой. Неуставленный диагноз гемобластоза и неэффективность оперативного лечения парапроктита у больных с нейтропенией были главными причинами промедления в противоопухолевом лечении.

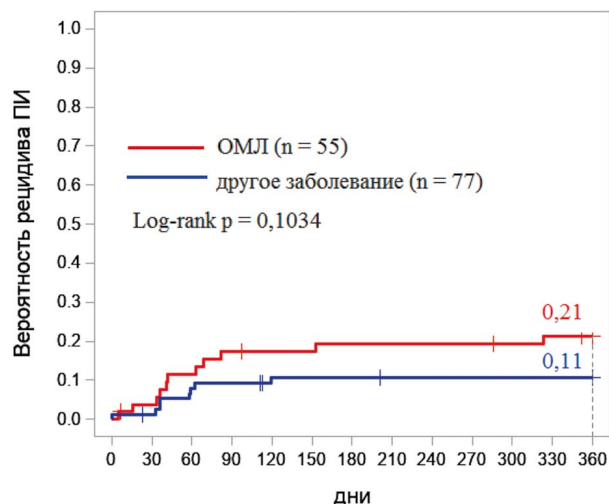


Рис. 1. Вероятность развития рецидива периаанальной инфекции в зависимости от варианта гематологического заболевания

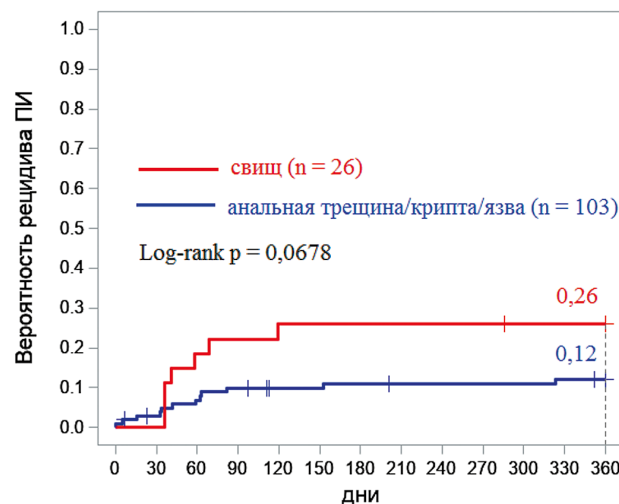


Рис. 2. Вероятность развития рецидива периаанальной инфекции в зависимости от источника инфицирования

Штыркова С.В., Соболева О.А., Сабиров К.Р., Новиков В.А., Данишян К.И.

СЛОЖНЫЕ ФОРМЫ ОСТРОГО ПАРАПРОКТИТА У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Инфекционные поражения клетчаточных пространств и органов малого таза у онкогематологических пациентов ассоциированы с высокой летальностью (более 60%) по причине сложной диагностики, высокой частоты сепсиса, длительной репарации ран и отсутствия возможности для реализации программ химиотерапии (ХТ).

Цель. Разработать алгоритм диагностики и тактику лечения сложных форм острого парапроктита (ОП) у онкогематологических больных.

Материалы и методы. В исследование, выполненное в НМИЦ гематологии с января 2021 по декабрь 2022 г., были включены пациенты с гемобластомами и сложными формами ОП: суправенторным абсцессом, флегмоной таза, поражением тазовых органов или прямой кишки выше зубчатой линии. Объем поражения оценивался клинически и по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Проводили микробиологическое исследование ректальных мазков или биоптатов ран. При температуре тела 38 °C и выше исследовали

гемокультуру. Дренирование абсцессов выполняли параректальным доступом. Антибактериальную терапию начинали до операции и продолжали в послеоперационном периоде до нормотермии и редукции очагов инфекции. Сигмостомию выполняли пациентам с обширными параректальными ранами, нейтропенией, сепсисом. Вакуум-инстилляционная терапия применялась у стомированных больных.

Результаты. Сложные формы ОП были выявлены у 7 (8,97%) из 78 пациентов с ПИ. Мужчин было 4, женщин — 3, в возрасте от 32 до 63 лет (медиана 48,9). Острые лейкозы были у 5 пациентов (острый миелоидный лейкоз $n=3$, острый лимфобластный лейкоз $n=2$), ХТ проводилась 4 больным. Лейкоциты $\leq 1000 \times 10^9/\text{л}$ были у 5 (71,42%) пациентов. В связи с сепсисом 4 пациента находились в отделении реанимации. Пельвиоректальные абсцессы были выявлены у всех пациентов, у 2 — перфорация прямой кишки, у 1 — флегмона промежности, у 1 — ректовагинальный свищ. Диагноз, установленный при визуальном осмотре, был скорректирован после МРТ в 6 из 7 случаев. После МРТ у 4 пациентов обнаружены абсцессы, у 2 — перфорация прямой кишки. Возбудители были представлены ассоциациями микроорганизмов, чаще встречались штаммы

Klebsiella spp. (34,78%); *Pseudomonas aeruginosa* (17,39%) и *Candida* spp. (13,04%). Гемокультуры получены у 4 (57,14%) больных и были представлены *Klebsiella pneumoniae* БЛРС ($n=2$), *Escherichia coli* БЛРС ($n=1$), *Pseudomonas aeruginosa* ($n=1$). Дренирование абсцессов выполнено всем пациентам, в 3 случаях — сигмостомию и вакуум-инстилляционная терапия. В послеоперационном периоде во всех случаях отмечалась фебрильная лихорадка с периодами нормотермии в течение 1 месяца. Повторные операции были выполнены 5 (71,42%) пациентам и включали иссечение параректального свища — 1, пластику ректовагинальной перегородки — 1, пластику промежности — 1, закрытие сигмостомы — 2. Репарация ран была достигнута у всех пациентов. Умерло 2 пациента в сроки 50 и 215 дней от причин, не связанных с ОП.

Закключение. МРТ органов малого таза — метод диагностики, необходимый для определения объема поражения при сложных формах ОП. Основными методами контроля инфекции являются дренирование абсцессов и антибактериальная терапия. С целью стимуляции репарации ран при сложных формах ОП возможно применение вакуум-инстилляционной терапии.

Янбухтина В.Р.¹, Моисеев И.С.¹, Трофимов В.И.²

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО ТОКСИЧЕСКОГО И ИНФЕКЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург, ²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

Введение. Дифференциальная диагностика поражения легких различной этиологии у пациентов онкогематологического профиля сложна, поскольку проявления этого поражения при различных вариантах лечения неспецифичны. Самой частой причиной изменений в бронхолегочной системе являются инфекции, однако неинфекционные причины также вносят значительный вклад в клиническое течение гемобластоза и смертность пациентов. Одной из наиболее актуальных проблем последних лет является лекарственно-индуцированное поражение легких, для которого на настоящий момент не существует утвержденных рекомендаций с дифференциально-диагностическими критериями.

Цель. Выявление сходств и различий между пневмотоксическим и инфекционным процессом по данным, рутинно получаемым в реальной клинической практике, поиск специфических характеристик и оценка перспектив дополнительных методов исследования.

Материалы и методы. В группу исследования вошло 38 пациентов с поражением легких, вызванным получаемой специфической лекарственной терапией (группа 1). В группу сравнения вошло 38 пациентов с инфекционным поражением легких, получающих те же препараты (группа 2). Были ретроспективно изучены данные анамнеза, клинического течения, инструментальных исследований и стандартных лабораторных исследований. Для анализа использовались непараметрические статистические методы: критерий Манна — Уитни, хи-квадрат, критерий Краскела — Уоллеса. Для оценки чувствительности и специфичности различных факторов в отношении лекарственно-индуцированного поражения производилось построение ROC-кривых.

Результаты. Среди пациентов с лекарственно-индуцированным поражением легких преобладали больные с лимфомами (63%, $p=0,02$). У пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию

гемопоэтических стволовых клеток, пневмотоксические осложнения развивались не ранее чем через месяц после вмешательства, инфекционные — только в ранние сроки ($p=0,02$). Были выявлены статистически значимые различия в преобладании у пациентов с лекарственно-индуцированным поражением отягощенного аллергологического анамнеза и аутоиммунных заболеваний ($p=0,03$). Ведущим симптомом у пациентов первой группы была одышка (68% случаев, $p<0,05$), второй — повышение температуры тела (92% случаев, $p<0,05$); также частым симптомом был кашель — у 19 и 13% пациентов соответственно. Во второй группе у 58% пациентов было выявлено преобладание случаев параллельно протекающего мукозита, в первой группе он не встречался ($p<0,05$). Наиболее частым рентгенологическим паттерном (по 71% случаев каждой из групп) было затемнение легочной ткани по типу «матового стекла», у пациентов второй группы часто сочетающееся с инфильтративными изменениями и утолщением стенок бронхов (в 53 и 42% случаев соответственно, $p=0,04$ и $p=0,01$). Среди лабораторных результатов наблюдались различия между группами в уровне лейкоцитов, эозинофилов, С-реактивного белка и креатинина ($p<0,05$).

Закключение. Полученные данные указывают на ценность сбора анамнеза у пациентов с подозрением на лекарственно-индуцированное поражение легких, а также определяют группы риска. На основании выявленных отличий предложена шкала для дифференциальной диагностики лекарственно-опосредованного и инфекционного поражения легких с высокой чувствительностью и специфичностью, которая включает результаты общедоступных методов исследования. Актуален дальнейший поиск более специфичных, но в то же время универсальных для различных препаратов критериев токсического поражения легких.

ИНФЕКЦИИ КРОВотоКА. КОЛОНИЗАЦИЯ. АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Андреев С.С.¹, Нарусова П.О.¹, Мисюрин Е.Н.¹, Желнова Е.И.¹, Поляков Ю.Ю.¹, Барях Е.А.^{1,2}, Яцков К.В.¹, Фролова Н.Ф.^{1,3}, Лысенко М.А.^{1,4}

ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЕВ КАНДИДЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА: ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗ г. Москвы», г. Москва, ²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, ³ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, ⁴ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Введение. Пандемия COVID-19 привела к увеличению числа инвазивных микозов за счёт как типичных (коморбидность, госпитализация в ОРИТ, ЦВК, лейкопения), так и новых факторов риска (применение иммуносупрессивных препаратов с целью купирования «цитокинового шторма»). Частота и структура кандидемии в различных центрах характеризуются большой вариабельностью.

Цель. Изучить факторы риска и результаты лечения кандидемии у пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты, проходившие лечение в ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗМ» в 2020–2022 годах, у которых из крови выделены *Candida* species. Идентификацию проводили методом MALDI-TOF MS (Bruker). Статистическая обработка результатов проводилась методами описательной статистики с использованием пакета IBM SPSS Statistics V-22.

Результаты. В 2020–2022 гг. кандидемия диагностирована у 119 пациентов (60 мужчин, 59 женщины) в возрасте от 19 до 94 лет (медиана 68 лет). Все пациенты имели коморбидную патологию: 90 — COVID-19, 32 — сахарный диабет, 11 — гемобластозы, 6 — реципиенты трансплантата почки, 4 — аутоиммунные заболевания, 3 — опухоли солидных органов. У 54,4% пациентов отмечено сочетание сопутствующих заболеваний. В 2020 году верифицировано 27 случаев кандидемии, в 2021-м — 40, в 2022-м — 52. Отмечено изменение структуры кандидемий: *C. albicans* в 2020 году была выделена у 66,7% (18 из 27) пациентов, в 2021 году у 25% (10 из 40), в 2022 году у 19,2% (10 из 52); *C. auris* — у 22,2% (6 из 27) в 2020 году, у 60% (24 из 40) в 2021 году, у 55,8% (29 из 52) в 2022 году; *C. glabrata* — у 7,4% (2 из 27) в 2020 году, у 7,5% (3 из 40) в 2021 году, у 7,7% (4 из 52)

в 2022 году. Другие non-*albicans Candida*: по 1 случаю *C. dubliniensis* в 2020 и 2021 гг.; *C. parapsilosis* — 2 случая в 2021-м, 3 — в 2022 г. В 2022 году выделена 1 *C. krusei*, 2 — *C. tropicalis*, 3 — *C. lusitanae*. Факторы риска кандидемии: длительное (>7 суток) стояние ЦВК — 99,1% пациентов, продлённая ИВЛ — 75,6%, проведение заместительной почечной терапии — 72,3%; проведение 2 и более линий системной антибактериальной терапии — 95,0%; применение системных глюкокортикостероидов — 52,4%, генно-инженерной биологической терапии — 50,4%, цитостатиков — 26,1%. Общая 30-дневная выживаемость пациентов с кандидемией составила 23,5%. При кандидемии *C. albicans* общая выживаемость составила 26,3%, при *C. auris* — 23,7%, при других *Candida* non-*albicans* — 18,2%. Статистически значимой разницы в общей 30-дневной выживаемости между группами не получено ($p>0,05$). При применении эхинокандинов после выделения *Candida* spp. из гемокультуры общая летальность составила 67,3%, при использовании других препаратов — 74,3%, при отсутствии антифунгальной терапии — 91,7%. Различия были статистически значимы между всеми группами ($p<0,05$), снижение относительного риска при применении эхинокандинов составило 22,2% (ОР 0,778 95% ДИ: 0,607–0,997).

Заключение. Во время пандемии COVID-19 и после неё отмечено количественное и качественное изменение кандидемий — увеличилось число случаев выделения *Candida* spp. из культуры крови, отмечено прогрессивное нарастание доли *C. auris*. Большинство пациентов характеризовались сочетанием сопутствующих заболеваний и факторов риска развития инвазивного микоза. Развитие кандидемии сопровождалось высокой общей летальностью независимо от вида *Candida* spp. Снижение летальности было продемонстрировано при применении эхинокандинов после верификации кандидемии.

Андреев С.С.¹, Мисюрин Е.Н.¹, Желнова Е.И.¹, Барях Е.А.^{1,2}, Яцков К.В.¹, Поляков Ю.Ю.¹, Гришина Е.Ю.¹, Каримова Е.А.¹, Зотина Е.Н.¹, Лысенко М.А.^{1,3}

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА БАКТЕРИЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗ г. Москвы», ²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, ³ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Введение. Инфекции являются одной из наиболее сложных проблем ведения пациентов с гемобластозами. Лечение инфекций у онкогематологических больных требует знания этиологии бактериемий и трендов распространения резистентности в локальных центрах.

Цель. Выявление возбудителей бактериемии и их спектра резистентности у пациентов отделений онкогематологии и специализированной гематологической реанимации.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование гемокультур у пациентов, проходивших лечение в отделениях онкогематологии и гематологического ОРИТ в ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» в 2022 году. Идентификация возбудителей проводилась методом MALDI-TOF MS (Bruker), определение чувствительности к антибактериальным препаратам — автоматической системой Phoenix (BD); детекция генов бета-лактамаз — методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с применением реагентов «БакРезиста GLA». Из исследования исключались случаи персистенции патогена в гемокультуре.

Результаты. Выделено 107 изолятов бактерий из культур крови. Медиана возраста составила 65 лет (от 20 до 93 лет), мужчин 60 (56,1%),

женщин 57 (43,9%). Грамотрицательные бактерии выделены в 78,5% ($n=84$) случаев. Ведущим патогеном, выделенным из гемокультуры, являлась *Klebsiella pneumoniae* — 41,1% ($n=44$) штаммов, из которых лишь 1 сохранял чувствительность к цефалоспорином III–IV поколения, 11 — сохраняли чувствительность к карбапенемам; резистентными к карбапенемам являлись 33 штамма, 2 демонстрировали фенотип панрезистентности (в том числе к колистину). Методом ПЦР-РВ проведена детекция бета-лактамаз у 21 патогена. Сочетанная продукция сериновых протеаз — бета-лактамаз расширенного спектра класса A (TEM, CTX-M и/или SHV); карбапенемаз классов A (KPC) и D (OXA-48-like) выявлена у 8 пациентов; сочетанная продукция сериновых протеаз и металло-бета-лактамазы NDM — у 13 больных. *Escherichia coli* выделена в 25 случаях. 16 штаммов являлись продуцентами БЛРС, все выделенные культуры сохраняли чувствительность к карбапенемам и колистину. Выделено 9 гемокультур *Pseudomonas aeruginosa*, из которых 4 являлись продуцентами БЛРС, 2 были резистентны к карбапенемам; все выделенные изоляты сохраняли чувствительность к колистину. В 6 случаях выделен *Acinetobacter baumannii*, 5 выделенных изолятов демонстрировали фенотип экстремальной

резистентности, сохраняя чувствительность только к колистину. Грамположительные патогены, выделенные из гемокультуры, составили 21,5% ($n=23$). *Enterococcus faecium* идентифицирован в 11 случаях, из них 8 — VRE; все изоляты сохраняли чувствительность к линезолиду и тигециклину. Выявлено 7 случаев бактериемии *Staphylococcus aureus*, из которых 1 — MRSA. *Enterococcus faecalis* выделен в 5 случаях, все изоляты сохраняли чувствительность к ампициллину, 4 — были резистентны к гентамицину.

Боронина Л.Г.^{1,2}, Саматова Е.В.¹, Кочнева Н.А.¹, Асновская А.Г.¹

ЗАВИСИМОСТЬ КОЛОНИЗАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПРЯМОЙ КИШКИ МИКРООРГАНИЗМАМИ С ФАКТОРАМИ АГРЕССИИ И БАКТЕРИЕМИИ У ДЕТЕЙ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», ²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Введение. Глобальной проблемой медицины XXI века является неуклонный рост числа инфекционных заболеваний, вызванных резистентными штаммами микроорганизмов, и снижение эффективности антимикробных препаратов, используемых для их лечения.

Цель. Провести изучение зависимости колонизации слизистой оболочки прямой кишки представителями порядка *Enterobacteriales* с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра и устойчивых к карбапенемам, *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивых к карбапенемам, и ванкомицин-резистентными *Enterococcus* и бактериемии, у детей с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Исследование проводилось с 1 января по 31 декабря 2022 г. Проанализировано 746 проб мазков со слизистой оболочки прямой кишки и 1355 проб крови от 451 пациента, поступающих и находящихся на лечении в онкогематологическом центре ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница». Все образцы засеивали на хромогенные селективные среды: «CHROMagar™ ESB», «CHROMagar™ KPC», «CHROMagar™ VRE» («CHROMagar», Франция). Для посева крови, забранной из интактной вены и/или катетера, использовались: системы для гемокультур «Signal» («Oxoid», Великобритания), флаконы для автоматического анализатора гемокультур «BACTEC™ FX» («Becton Dickinson», США).

Результаты. У 98 штаммов, колонизирующих слизистую оболочку прямой кишки, выявлены маркеры резистентности. ESB-продуцирующий изоляты составили 90,8%: *Escherichia coli* — 56,8%, *Klebsiella pneumoniae* — 19,3%, *Klebsiella oxytoca* — 8%, *Enterobacter cloacae* — 8%, *Citrobacter freundii* — 3,4%, *Citrobacter koseri* — 2,2%, *Proteus mirabilis* — 2,2%. Ванкомицин-резистентный энтерококк — 3,1%

Заключение. Грамотрицательные патогены остаются ведущими возбудителями вторичных инфекций у пациентов с онкогематологическими заболеваниями — они обусловили 78,5% бактериемий. Основным патогеном, выделенным из гемокультуры, является *K. pneumoniae*, характеризующаяся сочетанной продукцией сериновых протеаз и металло-бета-лактамазы. Полученные эпидемиологические данные служат основой для создания локальных протоколов эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии инфекций у больных с гемобластомами.

(*E. gallinarum* — 66,7%, *E. faecium* — 33,3%). Изоляты, продуцирующие карбапенемазы, 3%: класса В (MLB) — 66,7% *K. pneumoniae*, класса А (KPC) — 33,3% *Pseudomonas aeruginosa*. Изолят, резистентный к одному или нескольким карбапенемам, — 3,1%: *Acinetobacter baumannii* — 66,7%, *P. aeruginosa* — 33,3%. Бактериemia выявлена в 35 пробах от 21 ребенка. В монокультуре из крови выделено: *P. aeruginosa* — 14,3%, *K. pneumoniae* — 20%, *K. oxytoca* — 5,7%, *E. coli* — 5,7%, *Staphylococcus aureus* — 22,8%, коагулазоотрицательные стафилококки (KOC, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*) — 17,1%, *Enterococcus* spp. — 2,9%, *Streptococcus pyogenes* — 2,9%, *Streptococcus viridans* — 5,7%, *Micrococcus* spp. — 2,9%. Роль KOC и *S. viridans*, *Micrococcus* spp., являющихся представителями нормобиоты кожи и слизистых оболочек, при бактериемии онкогематологических пациентов требует уточнения, так как при агранулоцитозе эти микроорганизмы могут коррелировать с инфекцией, необходимы неоднократные посевы крови. У двух детей с выделенными из крови *P. aeruginosa* этот же вид микроорганизма колонизировал прямую кишку. У двух пациентов из трех с *K. pneumoniae* — бактериемией этот же вид микроба, продуцирующий карбапенемазы класса В (MLB), колонизировал прямую кишку. У одного из двух детей бактериemia вызвана ESB-продуцирующим изолятом *E. coli*, который также колонизировал прямую кишку.

Заключение. Бактериemia выявлена у 4,6% пациентов, из них у 1/4 (5 из 21) обнаружена бактериemia, вызванная микроорганизмами с маркерами резистентности (*P. aeruginosa*; *K. pneumoniae*, продуцент карбапенемазы класса В (MLB); ESB-продуцент *E. coli*), которые колонизировали слизистую оболочку прямой кишки до назначения терапии.

Волков Н.В., Громова Е.Н., Иванов Г.Н., Зайцева М.А., Тарасова Е.В., Кузьев М.В., Ипатов Н.Г.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ CLOSTRIDIUM PERFRINGENS-СЕПСИСА У ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР», г. Ижевск

Введение. *Clostridium perfringens* является анаэробной спорообразующей грамположительной палочкой, вызывающей у человека газовую гангрену, некротический энтерит и токсикоинфекции. Основным патогенным фактором является α -токсин, приводящий к разрушению плазматических мембран клеток. В структуре бактериемий у гематологических пациентов анаэробной флорой представлено менее 5%, из которых до 70% вызваны *Cl. perfringens* [В.А. Охмат, 2016].

Цель. Описание случая *Cl. perfringens*-сепсиса.

Материалы и методы. Приведен клинический случай развития *Cl. perfringens*-сепсиса с острым внутрисосудистым гемолизом у пациента с ОМЛ в период миелотоксического агранулоцитоза.

Результаты. Пациент Е. 44 года с диагнозом острый миелоидный лейкоз с t(8;21), полная ремиссия заболевания. С 11.01 по 15.01.23 проведен курс консолидации ремиссии FLAG (флударабин 25 мг/м²/сут 1–5 день; цитарабин 1,5 г/м²/сут 1–5 день). Миелотоксический агранулоцитоз с 18.01.23, проводилась антигрибковая профилактика позаконазолом. С 22.01.23 стимуляция Г-КСФ 5 мкг/кг. С 25.01.23 в 6:00 состояние с отрицательной динамикой в виде выража лихорадки до пиретических значений, взяты посевы крови на среду BACT/ALERT®, начата АБ-терапия цефоперазон/сульбактамом. В течение суток состояние с резко отрицательной динамикой в виде развития

клинико-лабораторной картины септического шока (гипотензия; прокальцитонин более 10 нг/мл; лактат 3,2 ммоль/л), сопровождающегося внутрисосудистым гемолизом (желтуха, общий билирубин 301 мкмоль/л; непрямого билирубин 269 мкмоль/л; ЛДГ 2914 ед/л; гемоглобин 38 г/л; шистоциты 0,5%; прямая проба Кумбса отрицательная) с последующим острым почечным повреждением с сохранной выделительной функцией (креатинин 180 мкмоль/л), острой дыхательной недостаточностью, рвотой и нарушением сознания по типу делирия. Антибактериальная (АБ) терапия изменена на меропенем и амикацин, также, учитывая картину гемолиза, к АБ-терапии добавлен ванкомицин, однократно введен дексаметазон 16 мг. Динамика состояния на рис. По предварительным результатам микробиологического исследования крови от 26.01.23 получен рост грамположительной флоры, продолжена АБ-терапия без изменений. При окончательной идентификации посева крови методом MALDI-TOF масс-спектрометрии получен рост *Cl. perfringens*. Начата АБ-терапия тигециклином, метронидазолом, амикацин и ванкомицин отменены, продолжен меропенем. По данным КТ-органов грудной клетки и брюшной полости данных за активный воспалительный процесс не получено, со слов пациента, погрешностей в диете не было. На фоне проводимой терапии положительная динамика

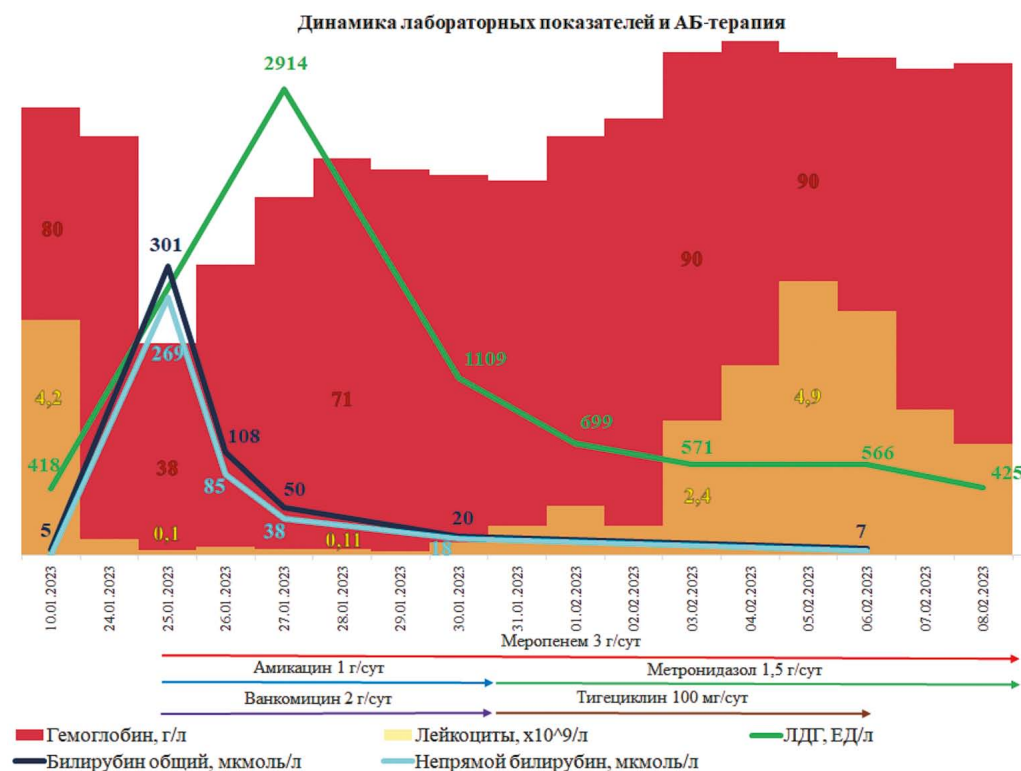


Рис. Динамика лабораторных показателей и АБ-терапии

Григорьевская З.В.¹, Петухова И.Н.¹, Багирова Н.С.¹, Хохлова О.Е.², Авдеева В.А.², Фурсова Н.К.², Агинова В.В.¹**ВЫСОКОРЕЗИСТЕНТНЫЕ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫЕ ОТ ПАЦИЕНТОВ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» МИНЗДРАВА РОССИИ В 2021 Г., И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЫДЕЛЕННЫХ ШТАММОВ**¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва, ²ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», г. Серпухов, п. Оболенск

Введение. Высокорезистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae* являются одним из основных возбудителей нозокомиальных инфекций у онкологических больных.

Цель. Проанализировать пациентов с инфекциями, вызванными *K. pneumoniae*, и молекулярно-генетические характеристики штаммов.

Материалы и методы. Проведен анализ 32 пациентов с осложнениями, при которых выделялись *K. pneumoniae*. Идентификацию микроорганизмов осуществляли на приборе MALDI-ToF Biotyper (Bruker, Германия). Чувствительность к антибиотикам определяли на приборе Phoenix (BD, США) и интерпретировали по EUCAST-2021. Методом ПЦР со специфичными праймерами определяли гены бета-лактамаз bla_{TEM} , bla_{SHV} , bla_{CTX-M} , bla_{OXA-48} , bla_{KPC} , bla_{NDM} , а также гены, кодирующие факторы вирулентности.

Результаты. Средний возраст пациентов был 48,4 года (7 мес.–80 лет). 19 (59,4%) больных были мужского, 13 (40,6%) — женского пола. Диагнозы взрослых пациентов ($n=27$): рак толстой или прямой кишки ($n=6$), рак пищевода/желудка ($n=5$), рак поджелудочной железы ($n=4$), неходжкинские лимфомы (НХЛ, $n=2$), другие солидные опухоли ($n=10$); у детей: острый лимфобластный лейкоз ($n=1$), нефробластома ($n=1$), нейробластома ($n=1$), НХЛ ($n=1$), медуллобластома ($n=1$). Среди осложнений преобладали хирургические инфекции (12/32, 37,5%), пневмонии/эндопневмониты (8/32, 25%). Инфекции кровотока имели место в 5 случаях (15,6%), прочие инфекции — 7/32 (21,9%). Резистентность *K. pneumoniae* к цефтазидиму наблюдалась у 23/32 (71,9%) больных: МПК=8 мкг/л — в 1 случае (1/23, 4,3%), в остальных — МПК ≥ 16 мкг/мл (22/23, 95,7%). Резистентность к меропенему (МПК >8 мкг/мл) наблюдалась у 13/32 (40,6%) больных, чувствительность при повышенной экспозиции (МПК=4 мкг/мл) — в 1 случае (1/32, 3,1%). Резистентность к ципрофлоксацину была выявлена

у 24/32 (75%) изолятов, к амикацину — у 8/26 (30,8%), к фосфомицину — у 5/25 (20%) изолятов. Резистентность к колистину составляла 0%, к цефтазидиму-авибактаму по данным НМИЦО — 28,1%. Гены продукции бета-лактамаз bla_{TEM} были обнаружены у 16/32 (50%), bla_{SHV} — у 100% и bla_{CTX-M} — у 15/32 (46,9%) изолятов. Продукция БЛРС была установлена в 7 случаях (21,9%). У всех БЛРС-изолятов определялся хотя бы один ген бета-лактамаз (bla_{TEM} , bla_{SHV} , bla_{CTX-M}). Наличие 3 генов одновременно отмечалось у 4 из 7 (57,1%) изолятов, 2 генов — у 2 из 7 (28,6%) изолятов и 1 гена — у 1 (14,3%) изолята. Преобладали гены bla_{SHV} (100%) и bla_{CTX-M} (6 из 7 изолятов, 85,7%). Гены bla_{TEM} были выявлены у 4 из 7 изолятов (57,1%), однако исследуемый метод не позволил дифференцировать бета-лактамазы TEM и SHV на ферменты широкого и расширенного спектра действия. Способность к продукции карбапенемаз была зарегистрирована у 16 из 32 штаммов (50,0%), в том числе у 10 из 32 (31,3%) штаммов были выявлены гены продукции карбапенемаз bla_{OXA-48} , у 2 штаммов (6,3%) — гены продукции карбапенемаз bla_{KPC} , у 9 штаммов — гены продукции металло-бета-лактамаз bla_{NDM} (28,1%). В 7 случаях отмечалась совместная продукция карбапенемаз OXA-48 и NDM. Анализ на наличие генов вирулентности выявил гены *wabG* и адгезина фимбрии I типа *fimH* у 100% изолятов, *ige* у 30 (93,8%), ген регулятора гипермукоидного фенотипа у 10 (31,3%), оперон поглощения железа *kfu* у 9 (28,1%), оперон метаболизма аллантоина у 27 (84,4%) и аэробактин у 6 (18,8%) изолятов.

Заключение. *K. pneumoniae* — один из наиболее распространенных возбудителей нозокомиальных инфекций, при этом в 50,0% зарегистрирована продукция карбапенемаз, что требует учитывать при выборе терапии, а также может ухудшать результаты лечения инфекционных осложнений и противоопухолевой терапии в целом.

Данилина А.М., Клясова Г.А., Бальжанова Я.Б., Новикова А.А., Карпов Е.Е., Полянская Т.Ю., Грибанова Е.О.

РЕДКИЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ АНАЭРОБНЫМИ БАКТЕРИЯМИ РОДА *CLOSTRIDIUM*, У ПАЦИЕНТОВ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. *Clostridium* spp. — это грамположительные облигатно-анаэробные спорообразующие бактерии, которые входят в состав нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека и животных. Некоторые виды (*C. perfringens*, *C. novyi*, *C. ramosum*, *C. septicum*) являются возбудителями газовой гангрены, некротического энтероколита и сепсиса.

Цель. Демонстрация клинических случаев.

Результаты. Пациентка Б., 50 лет. С октября 2016 года по поводу раннего рецидива острого миелоидного лейкоза проводилась терапия азацитидином, в результате которой развился агранулоцитоз (лейкоциты $0,6 \times 10^9/\text{л}$). 03.10.2017 года на фоне лихорадки $39,4^\circ\text{C}$ появились многократная рвота, режущие боли в верхней половине живота, жидкий стул. При УЗИ обнаружено утолщение стенок толстой кишки. На коже нижних конечностей 04.10.2017 г. появились обширные участки эритемы, резко болезненные и крепитирующие при пальпации (рис. 1). При МРТ были выявлены отек и инфильтрация мягких тканей, пузырьки воздуха в межмышечном пространстве (рис. 2). Из гемокультуры были выделены *Clostridium septicum* (05.10.2017 г.). Прокальцитониновый тест (ПКТ) составлял более 10 нг/мл, лактат 3 ммоль/л, креатининфосфокиназа 6548 Е/л, АСТ 135 Е/л, гипербилирубинемия 95 мкмоль/л за счет обеих фракций. Противомикробная терапия включала имипенем/циластатин, тигециклин, линезолид. С целью улучшения микроциркуляции мягких тканей проводились сеансы плазмафереза. В результате лечения удалось

справиться с инфекционными осложнениями, однако через 5 месяцев (01.03.2018 г.) пациентка скончалась от прогрессии основного заболевания.

Пациентка Л., 54 года госпитализирована 13.12.2021 года с диагнозом острый Ph+ лимфобластный лейкоз *de novo*. Агранулоцитоз развился на 5-й день терапии по протоколу ОЛЛ 2012. На 8-й день терапии упала на правое колено, повреждения кожных покровов не было. Через несколько часов после травмы появились нарастающие интенсивные боли и увеличение окружности правого бедра (рис. 3). При компьютерной томографии были обнаружены межмышечная гематома и значительное скопление газа в мышцах и подкожной клетчатке правого бедра и голени (рис. 4). Было отмечено повышение ПКТ 2 нг/мл, моча со значительной примесью гемолизированной крови. Была заподозрена анаэробная инфекция. Учитывая крайне тяжелое состояние, молниеносное развитие инфекции, были выполнены фасциотомия правого бедра, вскрытие и дренирование инфицированного очага правого бедра. В послеоперационном периоде в связи с гемолизом проведен сеанс плазмафереза, проводилась антибактериальная терапия — меропенем, метронидазол, тигециклин. При микробиологическом исследовании содержимого мягких тканей бедра была получена культура *Clostridium perfringens*. У пациентки нарастала полиорганная недостаточность (креатинин 226 мкмоль/л, гиперкалиемия 6,6 ммоль/л, анурия, АСТ 3607 Е/л, АЛТ 3874 Е/л). Осложнения были обусловлены сепсисом, септическим шоком (лактат 15 ммоль/л, ПКТ 33 нг/л), внутрисосудистым гемолизом (гемоглобин 31 г/л, свободный гемоглобин плазмы 14 г/л). Через 40 часов от начала развития инфекции пациентка скончалась от полиорганной недостаточности на фоне рефрактерного септического шока.

Закключение. Инфекции, вызванные *Clostridium*, возникают крайне редко, характеризуются молниеносным течением. В представленных клинических случаях инфекция развилась в период агранулоцитоза, проявления были стремительными и протекали с внутрисосудистым гемолизом. Раннее начало антибактериальной терапии, экстракорпоральные методы с целью детоксикации, хирургическое вмешательство являются основными способами лечения в подобных случаях.



Рис. 1. Пациентка Б. Обширные участки эритемы на коже нижних конечностей, с четкими краями, не выступающие над поверхностью кожи

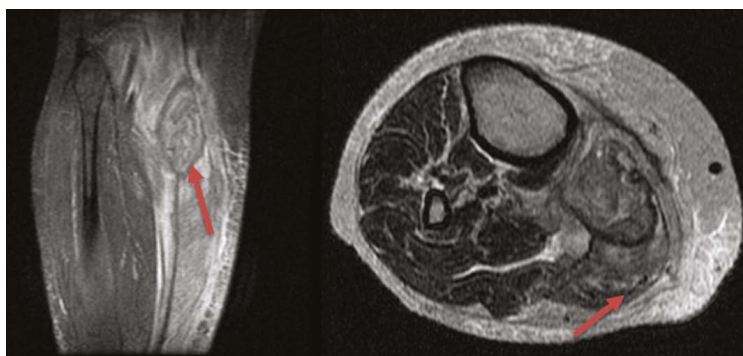


Рис. 2. Пациентка Б. МРТ мягких тканей правой голени — отек и инфильтрация мягких тканей, пузырьки воздуха в межмышечном пространстве



Рис. 3. Пациентка Л. Отек правого бедра и правой голени

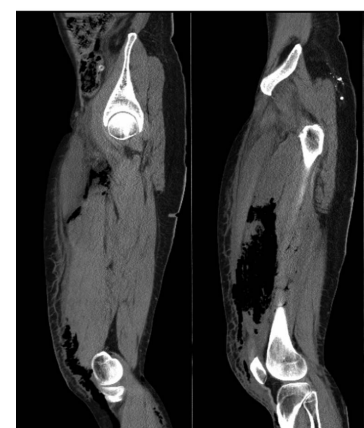


Рис. 4. Пациентка Л. КТ правого бедра — межмышечная гематома и значительное скопление газа в мышцах и подкожной клетчатке правого бедра и голени

Данилова И.Н., Назарова Е.Л., Сухорукова Э.Е., Стрига Е.Г.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ ВЫЯВЛЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИМ МЕТОДАМИ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров

Введение. Высокая частота бактериальных инфекционных осложнений у онкогематологических больных требует их своевременной диагностики с идентификацией патогенов. «Золотым стандартом»

выявления микроорганизмов в биологическом материале являются бактериологические исследования. Однако их выполнение технически сложно и занимает немало времени. Верификация возбудителей

бактериальных инфекций может быть достигнута благодаря использованию молекулярно-генетических методов, которые обладают высокой чувствительностью, быстротой получения результатов и, что немаловажно, не требуют манипуляций с живыми бактериальными культурами.

Цель. Сравнительная оценка выявления возбудителей нозокомиальных инфекций бактериальной этиологии в биологическом материале молекулярно-генетическим и бактериологическим методами.

Материалы и методы. Исследовано 139 образцов биологического материала, в том числе 99 (71,2%) образцов крови, 20 (14,4%) — бронхоальвеолярного лаважа, 10 (7,2%) мазков со слизистой оболочки ротоглотки, 6 (4,3%) проб спинномозговой и 3 (2,2%) — плевральной жидкости, 1 (0,7%) соскоб со слизистой оболочки желудка. Выявление ДНК *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*, *E. faecalis* и *E. faecium* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени на амплификаторе «ДТ-прайм» («ДНК-технология», Россия) с использованием наборов реагентов АО «Вектор-Бест» (Россия). При бактериологическом исследовании (БИ) культивирование вышеперечисленных микроорганизмов осуществляли традиционными методами на дифференциально-диагностических средах с коммерческой основой и хромогенных средах (Oxoid, Himedia, Conda, «Микроген»). Бактерии идентифицировали по биохимическим признакам с помощью автоматизированной системы Vitek 2-compact (BioMerieux, Франция) и тест-систем Erba-Lachema (Чехия).

Результаты. В 113 (81,3%) биологических образцах бактериологическим и молекулярно-генетическим методами исследуемые

микроорганизмы не выявлены. В 10 (7,2%) случаях обнаружена как ДНК одного из видов бактерий, так и выделение в культуре, в 2 из них дополнительно определена ДНК второго возбудителя (*E. faecalis*) с отсутствием роста при БИ. В 8 (5,8%) образцах культуральный метод выявил наличие одного из патогенов, в 5 из которых ДНК не обнаружена, в 3 случаях при выявлении ДНК *K. pneumoniae* получен сомнительный результат (ниже диагностически значимого предела). При отсутствии роста микроорганизмов в посевах 5 (3,6%) проб содержали ДНК: в 3 образцах — *E. faecium*, в 1 — *K. pneumoniae* и в 1 — *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*, в 2 (1,4%) случаях ПЦР показала сомнительный результат (*K. pneumoniae*). Возможно, это связано с гибелью бактерий и неэлиминированной ДНК патогена в результате антимикробной терапии. В 1 образце разными методами выявлен возбудитель с различной видовой принадлежностью: БИ определило рост *E. faecalis*, ПЦР — ДНК *E. faecium*.

Заключение. Применение молекулярно-генетических методов с целью ранней идентификации возбудителей бактериальных инфекций у онкогематологических больных позволит своевременно определить показания для назначения адекватной противомикробной терапии. Высокая сопоставимость (88,5%) с результатами БИ и чувствительность ПЦР при исследовании различных образцов биологического материала подтверждает взаимосвязь применения данных методов в диагностике патогенных микроорганизмов для предупреждения тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с заболеваниями системы крови.

Клясова Г.А.¹, Хрульнова С.А.¹, Фёдорова А.В.¹, Фролова И.Н.¹, Ветихина А.В.², Капорская Т.С.², Молчанова И.В.³, Куцевалова О.Ю.⁴

ЭВОЛЮЦИЯ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ В ЭТИОЛОГИИ ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ²ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», г. Иркутск, ³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, ⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Введение. В последние годы наблюдаются изменения в структуре грамотрицательных (ГО) возбудителей инфекций кровотока (ИК).

Цель. Изучить распределение грамотрицательных бактерий и генов карбапенемаз среди Enterobacterales у больных с ИК и гематологическими заболеваниями в разные временные периоды.

Материалы и методы. В проспективное многоцентровое исследование были включены ГО бактерии, выделенные из гемокультуры

от больных, находившихся на стационарном лечении в 7 учреждениях 5 городов России (2003–2022 гг.). Идентификацию бактерий проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии. Чувствительность оценивали согласно критериям CLSI (2021). Детекция генов карбапенемаз (групп *bla*_{KPC}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM} и *bla*_{NDM}) была проведена с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов. Генотипирование проводили методом мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ).

Результаты. В период с 2003 г. по 2022 г. было выделено 2913 ГО бактерий из гемокультуры. Среди них доминировали *Escherichia coli* (35,5%), *Klebsiella pneumoniae* (23,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (15,2%), *Enterobacter* spp. (6,6%), *Stenotrophomonas maltophilia* (3,6%) и *Acinetobacter baumannii* (4,1%), таблица 1. При сравнении разных периодов было отмечено достоверное увеличение *K. pneumoniae* с 16% (2003–2008 гг.) до 30,4% (2021–2022 гг., $p=0,0001$) за счет штаммов с продукцией карбапенемаз с 2,3 до 46,4% ($p=0,0001$). В структуре ГО доля *E. coli* не изменилась, но среди них достоверно увеличилось штаммы с продукцией карбапенемаз (0,9% против 14%, $p=0,0001$). Выделение *P. aeruginosa* было сопоставимым в течение всего периода исследования и составляло около 15%, детекция *Acinetobacter baumannii* также была неизменной. В анализируемый период было отмечено снижение *Enterobacter* spp. с 8 до 4% ($p=0,019$), *Stenotrophomonas maltophilia* с 5 до 1,9% ($p=0,019$) и других неферментирующих бактерий с 8,7 до 1,6% ($p<0,0001$). Резистентность к карбапенемам среди *P. aeruginosa* снизилась с 43,7 до 18% ($p=0,0016$), а у *A. baumannii* возросла с 63,9 до 100% ($p=0,042$). Гены карбапенемаз были выявлены среди 183 Enterobacterales, включая *K. pneumoniae* ($n=161$, 88%), *E. coli* ($n=19$; 10,4%), *Serratia marcescens* ($n=4$; 2,2%), *E. cloacae* ($n=1$; 0,5%). В таблице 2 представлено распределение генов карбапенемаз

Таблица 1. Видовое распределение грамотрицательных микроорганизмов при инфекциях кровотока

Грамотрицательные микроорганизмы	2003-2008 гг, N=818	2009-2014 гг, N=842	2015-2020 гг, N=934	2021-2022 гг, N=319	ВСЕГО, N=2913
<i>Escherichia coli</i>	294 (35,9)	284 (33,7)	341 (36,5)	114 (35,7)	1033 (35,5)
БЛРС	97 (33)	107 (37,7)	158 (46,3)	46 (40,4)	408 (39,5)
СРЕ	0*	0	3 (0,9)	16 (14)*	19 (1,8)
из них СРЕ+БЛРС	0*	0	3 (0,9)	14 (12,3)*	17 (1,6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	131 (16)*	183 (21,7)	261 (28)	97 (30,4)*	672 (23,1)
БЛРС	77 (58,8)*	114 (62,3)	96 (36,8)	26 (26,8)*	313 (46,6)
СРЕ	3 (2,3)*	16 (8,7)	97 (37,2)	45 (46,4)*	161 (24)
из них СРЕ+БЛРС	3 (2,3)*	16 (8,7)	94 (36)	31 (32)*	144 (21,4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	126 (15,4)	139 (16,5)	129 (13,8)	50 (15,7)	444 (15,2)
Р к карбапенемам	55 (43,7)*	66 (47,5)	43 (33,3)	9 (18)*	173 (39)
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	65 (8)*	48 (5,7)	65 (7)	13 (4,1)*	191 (6,6)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	41 (5)*	41 (4,9)	18 (1,9)	6 (1,9)*	106 (3,6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	36 (4,4)	36 (4,3)	38 (4,1)	10 (3,1)	120 (4,1)
Р к карбапенемам	23 (63,9)*	26 (72,2)	37 (97,4)	10 (100)*	96 (80)
другие Enterobacterales	53 (6,5)	50 (6)	47 (5)	22 (6,9)	172 (5,9)
другие неферментирующие бактерии	71 (8,7)*	55 (6,5)	31 (3,3)	5 (1,6)*	162 (5,6)
Другие грамотрицательные	1 (0,1)	6 (0,7)	4 (0,4)	2 (0,6)	13 (0,4)

Примечание. БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра, СРЕ – carbapenemases producing Enterobacterales, Р – резистентные, * $p<0,05$,

у Enterobacterales. Среди генов карбапенемаз преобладали группы OXA-48 (77,6%), далее следовали группы NDM (23,5%), KPC (13,1%), VIM (1,6%). За анализируемый период достоверно возросла детекция генов группы NDM с 6,4% (2013–2018 гг.) до 45,9% (2021–2022 гг., $p<0,0001$), группы KPC с 1,3% (2013–2018 гг.) до 31,1% (2021–2022 гг., $p<0,0001$), а также сочетания генов с 6,4% до 23% ($p=0,006$), в то время как детекция генов OXA-48 снизилась с 91,7 до 49,2% ($p=0,009$).

Заключение. Среди грамотрицательных возбудителей инфекций кровотока отмечено существенное увеличение доли *K. pneumoniae* за счет штаммов с продукцией карбапенемаз, причем в последние годы *K. pneumoniae* стали занимать конкурирующую позицию с *E. coli*. Отмечена тенденция к увеличению *E. coli* с продукцией карбапенемаз, и за этими штаммами необходимо дальнейшее наблюдение. Неизменной отмечена позиция *P. aeruginosa* в структуре возбудителей. Изменилось соотношение

Таблица 2. Распределение групп карбапенемаз среди Enterobacterales

Гены карбапенемаз	Периоды исследования				Всего N=183
	2007-2012 n=12	2013-2018 n=78	2019-2020 n=32	2021-2022 n=61	
OXA-48	11 (91,7)*	74 (94,9)	27 (84,4)*	30 (49,2)*	142 (77,6)
NDM	0	5 (6,4)*	10 (31,3)*	28 (45,9)*	43 (23,5)
KPC	1 (8,3)	1 (1,3)*	3 (9,4)*	19 (31,1)*	24 (13,1)
VIM	0	3 (3,8)	0	0	3 (1,6)
Сочетание	0	5 (6,4)*	7 (21,9)*	14 (23,0)*	26 (14,2)

Примечание: * $p<0,05$

генов карбапенемаз у Enterobacterales, которое заключается в увеличении групп NDM, KPC, сочетаний и снижении OXA-48.

Клясова Г.А., Хрульнова С.А., Мальчикова А.О., Федорова А.В., Новикова А.А., Паровичникова Е.Н.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ КРОВОТОКА, ВЫЗВАННОЙ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. В последние годы увеличилась доля *Klebsiella pneumoniae* с продукцией карбапенемаз в этиологии инфекций кровотока, для которых характерным является не только множественная устойчивость к антибиотикам, но и наличие генов вирулентности и принадлежность к определенным генетическим линиям.

Цель. Оценить выживаемость у пациентов с инфекцией кровотока, вызванной *Klebsiella pneumoniae* с продукцией карбапенемаз, в зависимости от генетических маркеров.

Материалы и методы. Материалом исследования были *K. pneumoniae*, выделенные из гемокультуры от больных, находившихся на стационарном лечении в НМИЦ гематологии с 2016 по 2022 г. Детекция генов карбапенемаз (групп *bla*_{KPC}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM} и *bla*_{NDM}) была проведена методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов. Гены вирулентности и капсульные типы исследовали с помощью ПЦР. Для характеристики клональной структуры популяции использовали метод мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ) (<https://bigsdbs.web.pasteur.fr/klebsiella/klebsiella.html>). При выделении из гемокультуры *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз назначали цефтазидим/авибактам в сочетании с колистином, при детекции металлоферментов дополнительно назначали азтреонам, у части больных использовали комбинацию меропенема (6 г/сут) в сочетании с колистином. Выживаемость оценивали в течение 30 дней от даты выделения *K. pneumoniae* из гемокультуры.

Результаты. В проспективное исследование был включен 81 больной (49 мужчин, 32 женщины) с инфекцией кровотока, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз, медиана возраста — 47 лет. Среди вариантов гематологического заболевания преобладал острый миелоидный лейкоз (29,6%, $n=24$), неходжкинские лимфомы (28,4%, $n=23$) и острый лимфобластный лейкоз (14,8%, $n=12$), другие заболевания составили 27,2% ($n=22$). Молекулярно-генетическая характеристика *K. pneumoniae*, выделенных из гемокультуры, представлена в табл. Отмечено преобладание групп карбапенемаз OXA-48 (77,8%), принадлежность к сиквенс-типу (ST) 395 (37%). Гены вирулентности были определены среди 66,7% штаммов с преобладанием у них 2–3 одновременно детектируемых генов (75,9%), доминировали капсульный тип K57 и K2. На 30-й день была зафиксирована летальность у 37 (45,7%) из 81 пациентов. Выживаемость при инфекции кровотока, вызванной карбапенемазопродуцирующими *K. pneumoniae*, в зависимости от генетических маркеров представлена на рис. Не было выявлено достоверных отличий по выживаемости в зависимости от детектируемых групп карбапенемаз, от факта наличия (46%) и отсутствия генов вирулентности (66%). Выживаемость была достоверно ниже при детекции более 2 генов вирулентности (23,6%) в сравнении с их отсутствием (66%) или обнаружения 1 гена (61%), в случаях принадлежности *K. pneumoniae* к ST23 (15%) против ST395 (79,2%), детекции

капсульного типа K57 (15%) в сравнении с K2 (72%) или их отсутствием (58,9%).

Заключение. Выживаемость при инфекции кровотока, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз, определена достоверно ниже при детекции трех и более генов вирулентности, принадлежности к ST23 и капсульному типу K57.

Таблица. Молекулярно-генетическая характеристика карбапенемазопродуцирующих *K. pneumoniae*, выделенных из гемокультуры у больных с гематологическими заболеваниями

Показатель	<i>K. pneumoniae</i> , n (%) Всего 81
Группы ген карбапенемаз	
Моновариант	66 (81,5)
OXA-48	49 (60,5)
KPC	13 (16,0)
NDM	4 (4,9)
Сочетание	15 (18,5)
OXA-48+NDM	11 (13,6)
OXA-48 + KPC	2 (2,5)
KPC +NDM	1 (1,2)
OXA-48+NDM + KPC	1 (1,2)
Сиквенс-типы	
ST395	30 (37,0)
ST23	16 (19,8)
ST101	9 (11,1)
Другие (ST874, ST512, ST147, ST377, ST11, ST307, ST13, ST15, ST39, ST258)	26 (32,1)
Гены вирулентности	
Есть	54 (66,7)
Нет	27 (33,3)
Число генов вирулентности	
2	27/54 (50)
3	14/54 (25,9)
4	7/54 (13,0)
1	5/54 (9,3)
5	1/54 (1,9)
Капсульный тип	
K57	16 (19,8)
K2	15 (18,5)

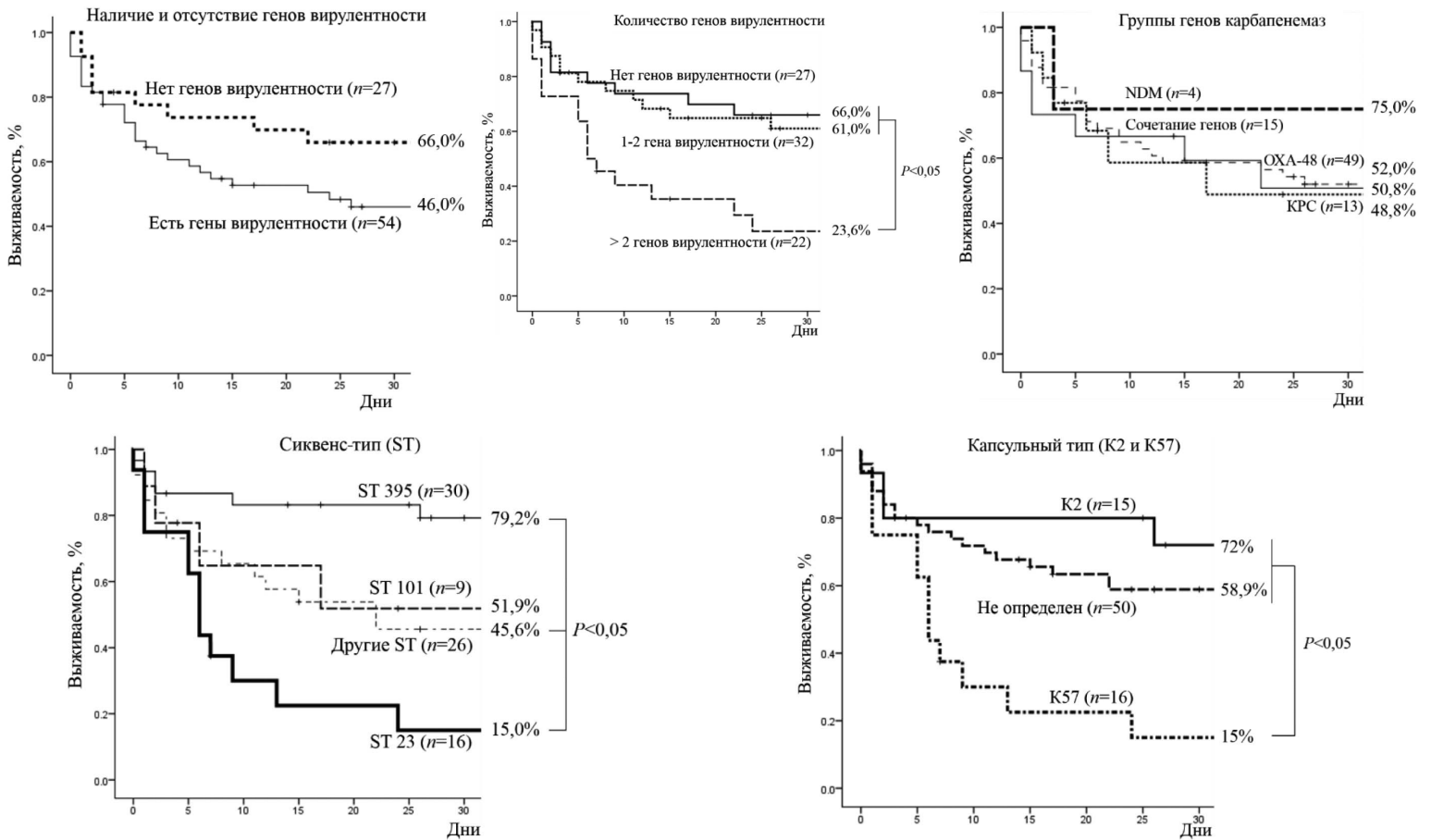


Рис. Общая выживаемость больных с инфекцией кровотока, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз, в зависимости от генетических маркеров

Клясова Г.А.¹, Фёдорова А.В.¹, Хрульнова С.А.¹, Фролова И.Н.¹, Ветохина А.В.², Молчанова И.В.³, Куцевалова О.Ю.⁴

АКТИВНОСТЬ *IN VITRO* ЦЕФЕПИМА/СУЛЬБАКТАМА И БИАПЕНЕМА В ОТНОШЕНИИ ENTEROBACTERIALES И *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ ОТ БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ²ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», г. Иркутск, ³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, ⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Введение. В гематологии при фебрильной нейтропении используют режимы эскалации и деэскалации при назначении антибиотиков. Требования к выбору антибиотиков при обоих режимах — это наличие активности у них против грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. Предпочтение отдают антибиотикам с ингибиторами бета-лактамаз (БЛРС) по причине высокой частоты детекции продуцентов БЛРС у штаммов в России. В последние годы в клиническую практику были введены такие антибиотики, как цефепим/сульбактам и биापенем.

Таблица. Распределение значений МПК (мкг/мл) цефепима/сульбактама и биапенема в сравнении с другими противомикробными препаратами

Противомикробный препарат	<i>E.coli</i> БЛРС, n=50		<i>E.coli</i> без БЛРС, n=50		<i>K. pneumoniae</i> БЛРС, n=50		<i>K. pneumoniae</i> без БЛРС, n=50		<i>P. aeruginosa</i> , n=70	
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Цефепим/сульбактам	1	2	0,125	0,125	2	32	0,125	0,125	2	8
Пиперацillin/тазобактам	0,5	2	0,25	1	2	128	0,5	2	4	32
Цефоперазон/сульбактам	4	8	0,25	2	8	64	0,125	1	Нет критериев	
Цефепим	4	128	0,125	0,125	128	128	0,125	0,25	2	16
Цефтазидим	4	32	0,125	0,25	32	128	0,125	0,25	2	32
Биапенем	0,016	0,032	0,008	0,032	0,016	0,064	0,032	0,064	0,125	16
Меропенем	0,008	0,016	0,008	0,008	0,016	0,125	0,008	0,032	0,25	64
Имипенем	0,016	0,125	0,016	0,064	0,064	0,125	0,032	0,064	0,5	64

Цель. Изучить активность *in vitro* цефепима/сульбактама и биапенема в отношении Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* у больных с инфекцией кровотока (ИК) и гематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Изучение чувствительности к цефепиму/сульбактаму и биапенему провели среди *Escherichia coli* ($n=100$), *Klebsiella pneumoniae* ($n=100$), *Enterobacter cloacae* complex ($n=30$) и *P. aeruginosa* ($n=70$), выделенных из гемокультуры (2017–2021 гг.) от больных с гематологическими заболеваниями и симптомами инфекции, находившихся на лечении в 4 лечебных учреждениях России. Для сравнения активности были использованы антибиотики, используемые при фебрильной нейтропении. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли методом серийных микроразведений в бульоне (CLSI, 2022). Для интерпретации результатов чувствительности к антибиотикам были использованы критерии CLSI (2022) — чувствительные (Ч), умеренно резистентные (УР) и резистентные (Р). Для анализа чувствительности к цефоперазону/сульбактаму и цефепиму/сульбактаму использовали критерии цефоперазона и цефепима. Изучены значения минимальной подавляющей концентрации (МПК), способной подавить видимый рост микроорганизмов *in vitro*, МПК₅₀ (МПК антибиотика для 50% штаммов) и МПК₉₀ (МПК антибиотика для 90% штаммов).

Результаты. Активность цефепима/сульбактама была сопоставимой с активностью пиперациллина/тазобактама и цефоперазона/сульбактама и существенно выше в сравнении с цефепимом

и цефтазидимом в отношении *E. coli*, БЛРС и *K. pneumoniae*, БЛРС (рис. 1). Отличия были выявлены по значениям МПК₅₀ и МПК₉₀ (табл.). Значения МПК₉₀ цефепима/сульбактама были в 4 раза ниже значений пиперациллина/тазобактама для *K. pneumoniae*, БЛРС и сопоставимыми для *E. coli*, БЛРС (табл.) при сравнении с пиперациллином/тазобактамом, но ниже в 4 раза значений цефоперазона/сульбактама. Активность исследуемых антибиотиков в отношении *E. coli* и *K. pneumoniae* без продукции БЛРС была сопоставимой, но вновь более низкие значения МПК₉₀ были определены для цефепима/сульбактама (0,125 мкг/мл для обоих видов) в сравнении с другими ингибитор-содержащими антибиотиками (1–2 мкг/мл для *E. coli* и *K. pneumoniae*). Против *P. aeruginosa* значения МПК₅₀ и МПК₉₀ цефепима/сульбактама также были существенно ниже (2 и 8 мкг/мл), чем

для пиперациллина/тазобактама (4 и 32 мкг/мл). Сопоставимые результаты по антибиотикам были для *E. cloacae*. Распределение МПК антипсевдомонадных карбапенемов представлено на рис. 2. Следует отметить, что 61,4% штаммов *P. aeruginosa* имели низкие значения МПК биапенема — 0,125 мкг/мл. Значения МПК₅₀ и МПК₉₀ биапенема были ниже, чем меропенема и имипенема (0,125 против 0,25 и 0,25 мкг/мл и 16 против 64 и против 64 мкг/мл).

Закключение. Определена сопоставимая активность *in vitro* цефепима/сульбактама и биапенема в сравнении с другими антибиотиками, назначаемыми при фебрильной нейтропении, в то же время определены более низкие значения МПК, при которых происходит подавление роста микроорганизмов. Исследование *in vitro* подтвердило возможность применения этих антибиотиков у больных с нейтропенией.

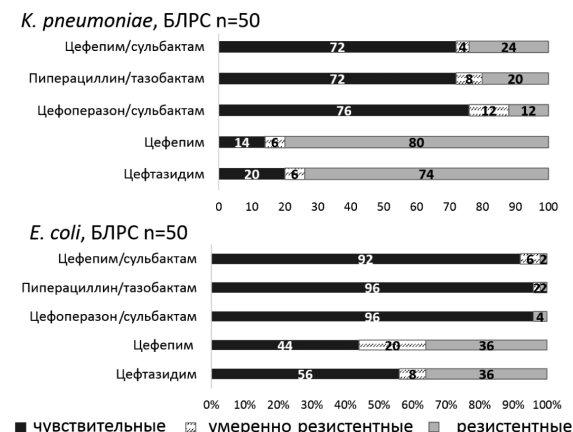


Рис. 1. Чувствительность *K. pneumoniae* БЛРС и *E. coli* БЛРС

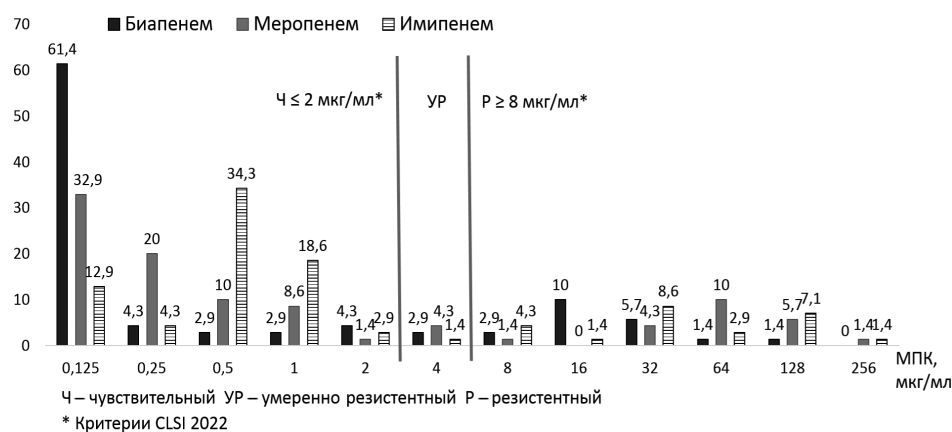


Рис. 2. Распределение МПК антипсевдомонадных карбапенемов, *P. aeruginosa*

Новикова А.А., Клясова Г.А., Фёдорова А.В., Хрульнова С.А., Кузьмина Л.А., Фидарова З.Т., Грибанова Е.О., Звонков Е.Е., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Магомедова А.У., Соловьев М.В., Галстян Г.М., Гаврилина О.А., Паровичникова Е.Н.

ИНФЕКЦИИ КРОВотоКА у БОЛЬНЫХ с ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. В гематологии инфекции кровотока (ИК) являются одним из наиболее тяжелых осложнений.

Цель. Изучить этиологию ИК у больных с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Этиология ИК была изучена у больных ФГБУ «НМИЦ гематологии» (01.01–31.12.2022 гг.). Кровь для микробиологического исследования брали при температуре $\geq 38^\circ\text{C}$ из вены и из центрального венозного катетера (ЦВК) или только из вены по 10 мл в 2 флакона (аэробы/анаэробы) и культивировали в автоматическом анализаторе. Идентификацию микроорганизмов проводили методом масс-спектрометрии (Bruker Daltonics, Германия) ускоренным методом (патенты №2750611 и 2739758 РФ) или из культуры. Для коагулазонегативных стафилококков и коринебактерий принимали во внимание выделение из двух образцов.

Результаты. У 173 больных было 212 эпизодов ИК и выделено 234 микроорганизма (190 — в моноварианте, 22 — в сочетаниях). Среди возбудителей ИК преобладали грамотрицательные бактерии — $n=121$ (51,7%), далее следовали грамположительные — $n=108$ (46,2%) и *Candida* spp. $n=5$ (2,1%). Спектр возбудителей ИК представлен в таблице. В 42,9% ($n=91$) возбудитель ИК был выделен из двух образцов, в 32,1% ($n=91$) — только из вены, в 25% ($n=53$) — только из гемокультуры, взятой из ЦВК. Катетер-ассоциированные ИК составили 8% ($n=18$). Идентификация микроорганизмов была ускоренным методом при 113 (53,3%) эпизодах, из культуры — при 99 (46,7%). Медиана времени от постановки флакона с гемокультурой в автоматический анализатор и до получения положительного сигнала о наличии микроорганизмов была короче при выделении

Таблица. Спектр возбудителей ИК у больных с заболеваниями системы крови

Микроорганизм	Частота выделения N=234 n (%)
Грамотрицательные бактерии	121 (51,7)
Грамположительные бактерии	108 (46,2)
<i>Candida</i> spp	5 (2,1)
<i>Klebsiella</i> spp	45 (19,2)
<i>K. pneumoniae</i> без продукции БЛРС	14 (6)
<i>K. pneumoniae</i> с продукцией БЛРС	11 (4,7)
<i>K. pneumoniae</i> с продукцией БЛРС и карбапенемаз	16 (6,8)
<i>K. oxytoca</i>	3 (1,3)
<i>K. variicola</i>	1 (0,4)
<i>E. coli</i>	40 (17,1)
<i>E. coli</i> без продукции БЛРС	19 (8,1)
<i>E. coli</i> с продукцией БЛРС	14 (6)
<i>E. coli</i> с продукцией БЛРС и карбапенемаз	7 (3)
Коагулазонегативные стафилококки	33 (14,1)
<i>S. aureus</i> оксациллин-чувствительный	31 (13,3)
<i>Enterococcus</i> spp	26 (11,1)
<i>E. faecalis</i>	4 (1,7)
<i>E. faecium</i> чувствительный к ванкомицину	9 (3,8)
<i>E. faecium</i> ванкомицин-резистентный	13 (5,6)
<i>Pseudomonas</i> spp	21 (9)
<i>P. aeruginosa</i> чувствительные к карбапенемам	20 (8,6)
<i>P. stutzeri</i>	1 (0,4)
Стрептококки группы <i>viridans</i>	11 (4,7)
Другие грамотрицательные	15 (6,4)
Другие грамположительные	7 (3)

грамотрицательных бактерий (11,5 ч), чем грамположительных (12,3 ч) и *Candida* spp. (28,2 ч). Медиана возникновения ИК составила 16 дней (от 1 до 165 дней) от дня госпитализации в Центр. Повторные эпизоды ИК были у 33 (19,1%) из 173 больных, совпадение по виду лишь у 6 (18,2%). ИК значимо чаще регистрировали на фоне лейкопении (лейкоциты $<1,0 \times 10^9/\text{л}$, 79,2%, $n=168$ против 20,8%, $n=44$, $p=0,0001$). Медиана длительности лейкопении от даты госпитализации на момент развития ИК составила 18 дней (1–183 дней). Среди 173 больных с ИК (м 97, ж 76; медиана возраста 46 лет (18–73 года) преобладали больные острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) — 51 (29,5%), далее были больные неходжкинскими лимфомами (НХЛ) — 38 (22%), множественной миеломой — 29 (16,8%, из них 21 (72,4%) после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) — 26 (15%), апластической анемией — 7 (4%), миелодиспластическим синдромом — 7 (4%) и другие — 15 (8,7%).

Новикова А.А., Клясова Г.А., Фёдорова А.В., Фидарова З.Т., Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Звонков Е.Е., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Магомедова А.У., Соловьев М.В., Гаврилина О.А., Паровичникова Е.Н.

КОАГУЛАЗОНЕГАТИВНЫЕ СТАФИЛОКОККИ – ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ КРОВотоКА в ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Коагулазонегативные стафилококки (CoNS) входят в число ведущих возбудителей инфекций кровотока (ИК), но в то же время они являются представителями нормальной микрофлоры кожи и могут контаминировать образцы гемокультур от больных.

Цель. Изучить частоту выделения CoNS из гемокультуры у больных с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Проанализирована частота детекции CoNS из гемокультуры у больных, находящихся на стационарном лечении в НМИЦ гематологии с 01.01.22 по 31.12.22 г. Кровь для микробиологического исследования брали при температуре $\geq 38^\circ\text{C}$ из вены и из центрального венозного катетера (ЦВК) или только из вены по 10 мл в 2 флакона (аэробы/анаэробы) и культивировали в автоматическом анализаторе. Идентификацию микроорганизмов проводили методом масс-спектрометрии (Bruker Daltonics, Германия) ускоренным методом (патенты №2750611 и 2739758 РФ) или из культуры. Для CoNS и коринебактерий принимали во внимание выделение из двух образцов. Контаминацию рассматривали при выделении CoNS только из одного образца крови.

Результаты. CoNS были выделены из гемокультуры у 94 больных в 101 эпизоде, из них 32 (31,7%) эпизода были верифицированы как ИК, а 69 (68,3%) — как контаминация. В одном (3%) из 32 эпизодов ИК было выделено сочетание двух CoNS, остальные эпизоды были мономикробные. Все 102 CoNS были идентифицированы до вида. Видовое разнообразие CoNS, выделенных из гемокультуры, представлено в таблице 1. При сравнении видового состава CoNS лидирующую позицию как при инфекции, так и при контаминации занимали *Staphylococcus epidermidis* и составили 51,5% ($n=17$) и 40,6% ($n=28$) соответственно. Далее следовали при ИК *S. haemolyticus* (30,3%) и *S. hominis* (15,6%), а при контаминации, наоборот, *S. hominis* (34,8%) и *S. haemolyticus* (18,8%). Сравнительная характеристика эпизодов ИК и контаминации, вызванных CoNS, представлена в таблице 2. Медиана времени от постановки флакона в автоматический анализатор и до получения сигнала о положительной гемокультуре была значимо короче при ИК, чем при эпизодах контаминации CoNS, и составила 14 ч 25 мин против 22 ч 10 мин, $p<0,01$. Медиана длительности

Таблица 1. Видовое разнообразие CoNS, выделенных из гемокультуры

Вид CoNS	Число выделенных CoNS $n = 102$	
	Инфекция $n = 33$ (32,4%)	Контаминация $n = 69$ (67,6%)
<i>S. epidermidis</i>	17 (51,5)	28 (40,6)
<i>S. haemolyticus</i>	10 (30,3)	13 (18,8)
<i>S. hominis</i>	5 (15,2)	24 (34,8)
<i>S. lugdunensis</i>	1 (3)	0
<i>S. capitis</i>	0	2 (3)
<i>S. caprae</i>	0	1 (1,4)
<i>S. warneri</i>	0	1 (1,4)

Большинство больных (58,4%, 101 из 173) были в ремиссии заболевания; 37 (21,4%) — вне ремиссии; *de novo* — 35 (20,2%). ТГСК была выполнена 76 (43,9%) больным, из них аллогенная — 48 (27,7%), аутологичная — 28 (16,2%). Необходимость пребывания в отделении реанимации была у 34 (19,7%) больных. Летальный исход на 30-й день был у 26 (15%), из них у 14 (53,8%) — резистентное течение гемобластоза, у 15 (55,6%) — полирезистентные бактерии (у 10 Enterobacterales с продукцией карбапенемаз), 15 (55,6%) переведены на лечение из другого стационара, причем из них 6 имели *de novo* заболевание.

Заключение. В структуре возбудителей ИК отмечено некоторое преобладание грамотрицательных бактерий, *K. pneumoniae* занимают ведущую позицию. В структуре ИК преобладают больные ОМЛ, далее — НХЛ, а ОЛЛ — лишь на четвертой позиции. Среди летальных исходов половина больных были вне ремиссии, переведены из другого стационара, выделены у них полирезистентные бактерии.

непрерывной госпитализации больных с ИК, вызванных CoNS, была значимо продолжительнее, чем у больных с контаминацией CoNS, и составила 40,5 против 16 дней, $p=0,02$. Контаминацию значимо чаще, чем ИК, регистрировали у больных вне лейкопении (49,3% против 25%, $p=0,03$). Выделение CoNS ($\geq 10^5$ КОЕ/мл) из удаленного ЦВК было значимо чаще у больных с инфекцией (67,7%) против контаминации (0%, $p=0,0009$). Медиана длительности лейкопении (лейкоциты $<1,0 \times 10^9/\text{л}$) на момент развития ИК и контаминации была сопоставимой, составила 5 и 6 дней соответственно. Достоверных различий при анализе таких факторов, как возраст, пол, диагноз, статус основного заболевания, выполнение ТГСК, получено не было.

Заключение. Зарегистрирована высокая частота контаминации CoNS (68,3%) образцов крови для микробиологического исследования от больных с гематологическими заболеваниями. При контаминации CoNS значимыми факторами были более продолжительный период пребывания флаконов в автоматический анализатор (более медленный рост микроорганизмов), выделение вне лейкопении, отсутствие их в удаленном ЦВК, более короткий период госпитализации больных.

Таблица 2. Сравнительная характеристика эпизодов ИК, вызванных CoNS, и контаминации образцов CoNS

Показатель	CoNS из гемокультуры $n = 101$		p
	Инфекция $n = 32$ (31,7%)	Контаминация $n = 69$ (68,3%)	
Пол (мужчины)	16 (50)	35 (50,7)	1,0
Возраст, медиана, диапазон	45 (18-72)	43 (18-83)	
Диагноз			
-острый миелоидный лейкоз	12 (37,5)	20 (29)	0,49
-неходжкинская лимфома	7 (21,9)	20 (29)	0,63
-множественная миелома	6 (18,8)	5 (7,2)	0,09
-апластическая анемия	3 (9,4)	2 (2,9)	0,32
-острый лимфобластный лейкоз	2 (6,2)	10 (14,5)	0,33
-миелодиспластический синдром	0	4 (5,8)	0,30
-другой	2 (6,2)	8 (11,6)	0,49
Статус заболевания			
-de novo	6 (18,8)	14 (20,3)	1,0
-ремиссия	20 (62,4)	35 (50,7)	0,29
-вне ремиссии	6 (18,8)	20 (29)	0,33
ТГСК			
-аллогенная	17 (53,1)	27 (39,1)	0,20
-аутологичная	12 (37,5)	20 (29)	0,49
-другой	5 (15,6)	7 (10,1)	0,51
Номер ТГСК			
-первая	15 (88,2)	19 (70,4)	0,07
-повторная	2 (11,8)	8 (29,6)	0,49
Тип донора при аллогенной ТГСК			
-гаплоидентичный	6 (50)	12 (60)	1,0
-родственный полностью совместимый	5 (41,7)	4 (20)	0,14
-неродственный частично совместимый	1 (8,3)	1 (5)	0,54
-неродственный полностью совместимый	0	3 (15)	0,55
Количество лейкоцитов $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$	8 (25)	34 (49,3)	0,03
Длительность лейкопении, медиана (разброс)	5 (1-56)	6 (1-110)	0,06
Время от постановки флакона в автоматический анализатор и до получения сигнала о положительной гемокультуре, медиана, час	14,25	22,10	$<0,01$
Наличие ЦВК	32 (100)	62 (89,9)	0,09
Исследован удаленный ЦВК	18 (56,3)	10 (14,5)	$<0,01$
Выделение CoNS из удаленного ЦВК	12/18 (66,7)	0/10 (0)	0,0009
Длительность госпитализации, медиана, дни	40,5 (1-95)	16 (1-208)	0,02

Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А., Спиридонова А.А., Власова Ю.Ю., Владовская М.Д., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д.

ИНФЕКЦИИ КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Локальная эпидемиология инфекционных осложнений является основой для создания эффективных протоколов и стандартных операционных процедур (СОП), направленных на борьбу с инфекциями, обусловленными резистентными возбудителями у пациентов онкогематологического профиля, особенно у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови.

Цель. Изучить эпидемиологию инфекции кровотока, обусловленных гр(–) бактериями у пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга.

Материалы и методы. В исследовании проанализировано 536 пациентов старше 18 лет, получивших первую алло-ТГСК в период с января 2018 по декабрь 2021 года в центре НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Медиана возраста на момент трансплантации составила 32 года (18–76), мужчины — 52,2% (280). Характеристика пациентов представлена в таблице.

Результаты. Вероятность развития инфекции кровотока с 0 по 30 день после алло-ТГСК составила 33%, с 30 по 60 день — 2%, с 60 по 90 сутки — 1%. Инфекции кровотока (ИК), обусловленные гр(–) микроорганизмами, составили 59%, вызванные гр(+) бактериями — 41% ($p=0,009$). Медиана дня развития ИК — 18 (0–84) день после алло-ТГСК. ИК, вызванные гр(–) бактериями, развились у 104 человек, основные возбудители: *Klebsiella pneumoniae* — 52% ($n=54$), *Escherichia coli* — 29% ($n=30$), *Pseudomonas* spp. — 12% ($n=12$), *Acinetobacter* spp. — 6% ($n=6$), *Stenotrophomonas maltophilia* — 0,5% ($n=1$), *Rotbia mucilaginosus* — 0,5% ($n=1$). ИК, обусловленные штаммами, продуцирующими карбапенемазы, составили 50%, резистентность к аминогликозидам составила 34%, к полимиксинам — 2%, к цефтазидим/авибактаму — 11%. Общая выживаемость (ОВ) в течение 30 дней после развития ИК, вызванной гр(–) штаммами резистентными к карбапенемам составила 58,5%, у пациентов с чувствительностью к карбапенемам — 88% ($p=0,001$) (рис. 1). У пациентов с ИК, вызванной штаммами продуцирующими карбапенемазы, развитие сепсиса, инфекций мягких тканей, переводы в отделение реанимации и интенсивной терапии наблюдались чаще, чем у группы пациентов с ИК, чувствительных к карбапенемам: 52% vs 25% ($p=0,002$), 25% vs 9,6% ($p=0,039$), 60% vs 28,8% ($p=0,005$). Всем пациентам с ИК, вызванными штаммами с резистентностью к карбапенемам, назначалась комбинированная антибактериальная терапия: в комбинации с карбапенемом — 75% ($n=39$), с цефтазидим/авибактамом — 25% ($n=13$). ОВ в течение 30 дней в зависимости от терапии:

комбинация с карбапенемом vs комбинация с цефтазидим/авибактамом составила 61,5% vs 66,7% ($p=0,954$) (рис. 2).

Заключение. Вероятность развития инфекции кровотока от 0 до 30 дня после алло-ТГСК составляет 33%. Основными возбудителями являются гр(–) бактерии — *Klebsiella pneumoniae*. Инфекции кровотока, обусловленные гр(–) бактериями, резистентными к карбапенемам, являются жизнеугрожающим осложнением раннего срока после алло-ТГСК и приоритетом разработки протоколов ранней превентивной терапии.

Таблица

Характеристика	Исследуемая группа
	%, n=176
	01.2018-12.2021
Медиана возраста	34 (18-62)
Мужчины	% (99)
Основной диагноз	
ОМЛ	52% (91)
ОЛЛ	19,3% (34)
ХМЛЗ	17% (30)
ЛХ и НХЛ	4,5% (8)
АА	5% (9)
Другие	2,2% (4)
Рецидив/прогрессирование	22,7% (40)
Тип трансплантации	
MRD	14,2% (25)
MUD	27,3% (48)
MMUD	15,9% (28)
Гапло-ТГСК	42,1% (75)
Режим кондиционирования	
MAC	43,75% (77)
Режим профилактики РТПХ	
CyRuxo	11,3% (20)
PtCyTxMMF	71% (125)
Mono-Cy	7,4% (13)
Benda-содержащие	6,2% (11)
ATG-содержащие	2,2% (4)
TCR a/b деплеция	1,9% (3)

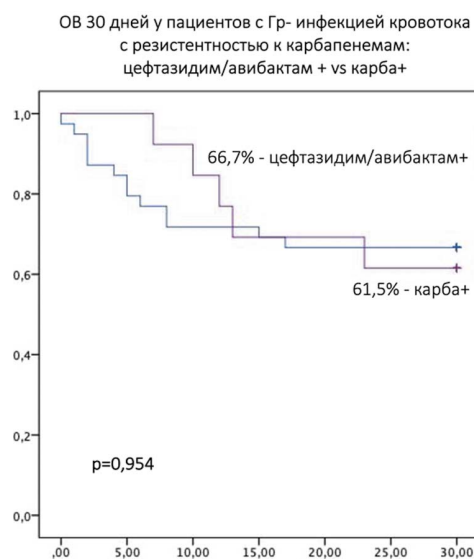


Рис. 1

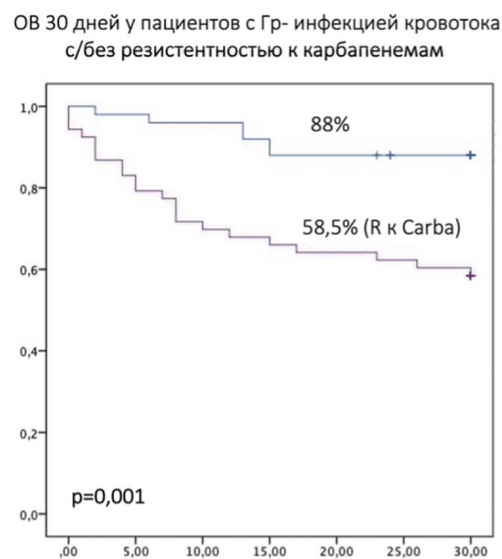


Рис. 2

Свешникова Ю.В, Кукушкина М.П, Мазеин Д.А, Константинова Т.С.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ И ПОСЛЕ ТКМ

ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург

Введение. Инфекционные осложнения являются одной из основных проблем при лечении пациентов с гемобластозами. С 2018 г. в отделении гематологии, ХТ и ТКМ основным возбудителем жизнеугрожающих инфекций кровотока является *Kl. pneumoniae*, преимущественно с продукцией карбапенемаз.

Цель. Изучение роли колонизации и бактериемии, вызванных *Kl. pneumoniae*, на исходы лечения пациентов с ОЛ и проведения ТКМ.

Материалы и методы. За год в отделении получают терапию 55–60 пациентов с дебютом ОЛ. С 2018 г. по 2022 г. проведено 260 ТКМ, из них 105 алло-ТКМ (53 гаплоидентичных) и 155 ауто-ТКМ. Проведен анализ бактериемии, вызванной штаммами *Kl. pneumoniae*, у пациентов с ОЛ на индукционных курсах ХТ и в ранние сроки (до +100 сут) после ТКМ, а также колонизации слизистых за 2018–2022 гг.

Результаты. До 2017 г. основной флорой, вызывающей инфекцию кровотока, оставались гр(+) возбудители, которые составляли

65–70% всех случаев. С 2018 года отмечается рост гр(–) возбудителей, преимущественно ESBL-штаммов и продуцентов карбапенемаз. Основное место в данной группе занимает *Kl. pneumoniae*. Частота выделения *Kl. pneumoniae* у пациентов на курсах ПХТ достигала максимума для ОМЛ 12,1% в 2018 г., для ОЛЛ 3,9% в 2019 г. Для алло-ТКМ макс. частота выделения 10,6% в 2020 г., для ауто-ТКМ 5,2% в 2019 г. С 2018 г. по 2022 г. количество штаммов *Kl. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз увеличилось с 75,9 до 100%. Перед ТКМ и ПХТ, далее при наличии инфекционных эпизодов проводился контроль колонизации слизистой полости рта, с 2022 г. исследования ректальных мазков. Мониторинг колонизации слизистой полости рта представлен на рис. 2 и 3. При ОМЛ макс. количество случаев колонизации отмечалось в 2018 г. (21 из 94) и в 2022 г. (22 из 98). При ТКМ частота выявления макс. в 2018 г., соотношение алло- и ауто-ТКМ одинаковое. Наиболее информативным для оценки является анализ ректального мазка, который внедрился в практику с 2022 года. Частота выявления колонизации *Kl. pneumoniae*, составила 14 случаев из 44 исследований в группах ОЛ и ТКМ. Результаты летальности при бактериемии, вызванной *Kl. pneumoniae* представлены на рис. 4 и 5. Выявление бактериемии уменьшилось за 5 лет с 29 до 15 случаев в год, летальность остается высокой. Клинические проявления летальных случаев при бактериемии, вызванной *Kl. pneumoniae*, носили либо изолированный характер (пневмония, энтеропатия, фебрильная нейтропения), либо наблюдались в сочетании (пневмония+энтеропатия, пневмония+ИМТ, энтеропатия+ИМТ).

Заключение. *Kl. pneumoniae* являлась основным возбудителем жизнеугрожающих осложнений у пациентов на индукционных курсах ОЛ и при проведении ТКМ в отделении. Чаше бактериемия наблюдалась у пациентов с ОМЛ и после аллоТКМ. Макс. в 2018 г., что составило 26% от всех случаев бактериемии, и 76,3% от количества случаев бактериемии, вызванной гр(–) флорой. С 2020 г. отмечается тенденция к снижению выделения *Kl. pneumoniae* из крови, что связывается с ужесточением санэпидемиологических мероприятий на фоне НКИ

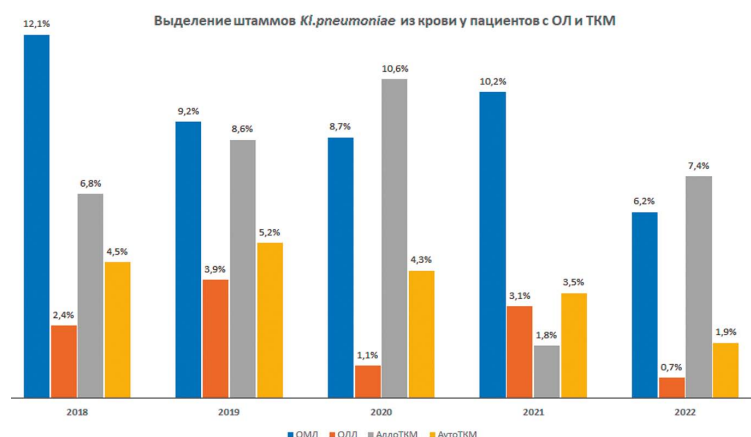


Рис. 1

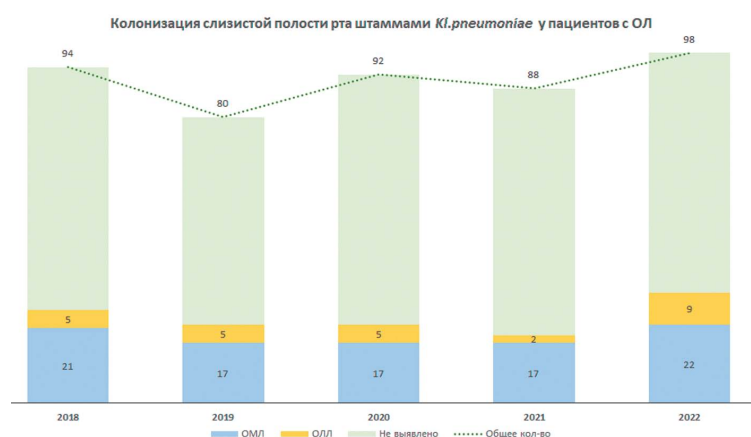


Рис. 2

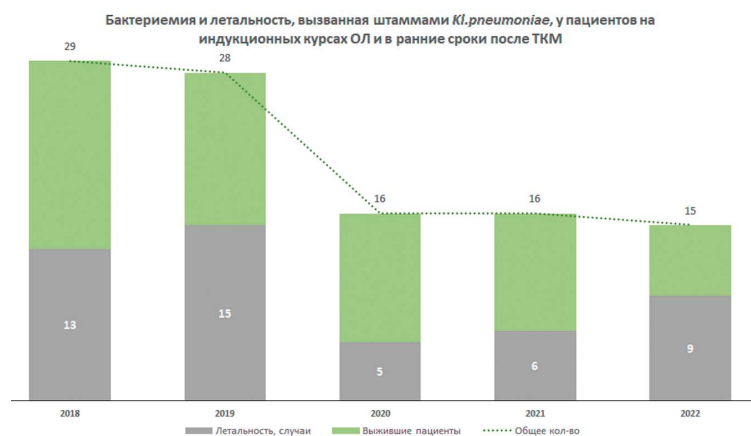


Рис. 3



Рис. 4

Рис. 5

(COVID-19), ранним применением деэскалационных схем АБТ, мониторингом, в т.ч. за состоянием колонизации. Необходимо продолжение

работы в этом направлении, поиск новых противоэпидемических мер и биологических факторов для контроля за возбудителем.

Солопова Г.Г., Кожушная О.С., Воробаев А.Д., Щемелинская Ю.Л., Сацук А.В., Маркова Ж.В.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ РАССЛЕДОВАНИЕ ВСПЫШКИ КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ КРОВотоКА, ВЫЗВАННЫХ *PSEUDOMONAS PUTIDA*

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

Введение. Пациенты, получающие иммуносупрессивную и химиотерапию, относятся к группе высокого риска по развитию инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК) являются одной из наиболее значимых причин заболеваемости и смертности. Известно, что при соблюдении санитарно-эпидемического режима, в первую очередь техники асептики и гигиенической обработки рук, большую часть ИСМП можно предотвратить.

Цель. Продемонстрировать вспышку КАИК, вызванных одним штаммом *Ps. putida*, у онкогематологических пациентов и результаты эпидемиологического расследования.

Материалы и методы. Эпидемиологическое расследование включало определение сотрудников, работавших с пациентами, проведение аудита техники работы с центральными венозными катетерами (ЦВК) и растворами для парентерального введения, а также взятие смывов с объектов окружающей среды — емкостей с салфетками для дезинфекции поверхностей, сливов раковин, поверхностей процедурного и манипуляционного кабинетов, поверхностей поста медицинских сестер, емкостей кремов для рук и рук медицинского персонала. Первичный посев клинического материала осуществляли на плотные питательные среды с последующим инкубированием при температуре 37 °С в течение 48 часов. Видовую идентификацию микроорганизмов осуществляли методом времяпролетной масс-спектрометрии (Bruker Daltonics, Германия). Чувствительность к антибиотикам определяли методом микроразведений в бульоне с помощью микробиологического анализатора Phoenix M50 (BD, США). Исследование клональной структуры изолятов *Ps. putida* проводили методами RAPD-типирования, MLST, а также методом анализа кривых плавления продуктов ПЦП (HRM-анализ).

Результаты. В одном отделении в течение 8 дней было зарегистрировано 4 эпизода инфекции кровотока, вызванных *Ps. putida* (у одного из пациентов отмечалась двукратная идентификация патогена из крови с интервалом 7 дней). В соответствии с критериями Центра по профилактике и контролю заболеваемости (CDC), данные случаи были отнесены к КАИК. При исследовании было выделено 7 изолятов *Ps. putida*, полученных из крови пациентов ($n=5$) и емкостей с салфетками для дезинфекции поверхностей в манипуляционном и кабинете ($n=2$). У изолятов были определены идентичные белковые спектры и антибиотикограмма. На основании анализа молекулярно-генетических исследований была установлена принадлежность *Ps. putida* к одному генотипу и определен сиквенс-тип ST109. По результатам выявленных в ходе аудитов нарушений был предположен следующий механизм инфицирования — контаминация ЦВК с окружающих поверхностей в связи с несоблюдением медперсоналом техники асептики в работе с ЦВК и требований к гигиенической обработке рук. В связи с чем было проведено дополнительное обучение и тренировка навыков персонала.

Заключение. Известно, что *Ps. putida* широко распространена в окружающей среде и при несоблюдении санитарно-эпидемического режима может привести к развитию ИСМП, особенно у пациентов высокого риска. Сиквенс-тип ST109 *Ps. putida* не является эпидемически значимым и не имеет широкого распространения. Указанным пациентам была проведена смена ЦВК и на фоне стандартной антибактериальной терапии отмечалось полное излечение. Однако следует подчеркнуть, что при соблюдении должных профилактических мер развития КАИК можно было предотвратить. Внедрение молекулярно-генетических методов исследования микроорганизмов позволяет проводить эпидемиологические расследования и является одной из важных стратегий инфекционного контроля.

Фёдорова А.В.¹, Хрульнова С.А.¹, Фролова И.Н.¹, Ветихина А.В.², Капорская Т.С.², Молчанова И.В.³, Куцевалова О.Ю.⁴, Клясова Г.А.¹

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ДАПТОМИЦИНУ И ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ СРЕДИ СИКВЕНС-ТИПОВ ВАНКОМИЦИН-РЕЗИСТЕНТНЫХ *ENTEROCOCCUS FAECIUM*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ²ГБУЗ «Иркутская область» «Знак Почета» областная клиническая больница, г. Иркутск, ³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, ⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Введение. Ванкомицин-резистентные *Enterococcus faecium* (VR-E. *faecium*) входят в число ведущих возбудителей сепсиса у больных гемобластозами. Среди VR-E. *faecium* выделяют клоны «высокого риска» (ST16, ST17, ST18, ST78, ST117, ST192 и ST203 и др.) в составе клонального комплекса (CC) 17, ассоциированного с госпитальными вспышками инфекций. Описаны неудачи в лечении инфекций кровотока, вызванных VR-E. *faecium*, в случаях применения даптомицина при значениях МПК минимальной подавляющей концентрации (МПК) 3–4 мкг/мл. Наряду с антибиотикорезистентностью штаммы *E. faecium* могут иметь различные гены вирулентности, которые приводят к усугублению инфекционного процесса.

Цель. Изучить чувствительность к даптомицину и гены вирулентности среди сиквенс-типов VR-E. *faecium*, выделенных из гемокультуры у больных с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Были изучены VR-E. *faecium*, выделенные из гемокультуры больных, находившихся на стационарном лечении в 4 лечебных учреждениях России (2002–2021 гг.). Чувствительность к даптомицину у VR-E. *faecium* определяли методом

серийных микроразведений в бульоне. Штаммы VR-E. *faecium* оценивались как «чувствительные дозозависимые» к даптомицину при значениях МПК ≤ 4 мкг/мл и «резистентные» — при МПК ≥ 8 мкг/мл (CLSI, 2022 г.). Генотипы резистентности к ванкомицину

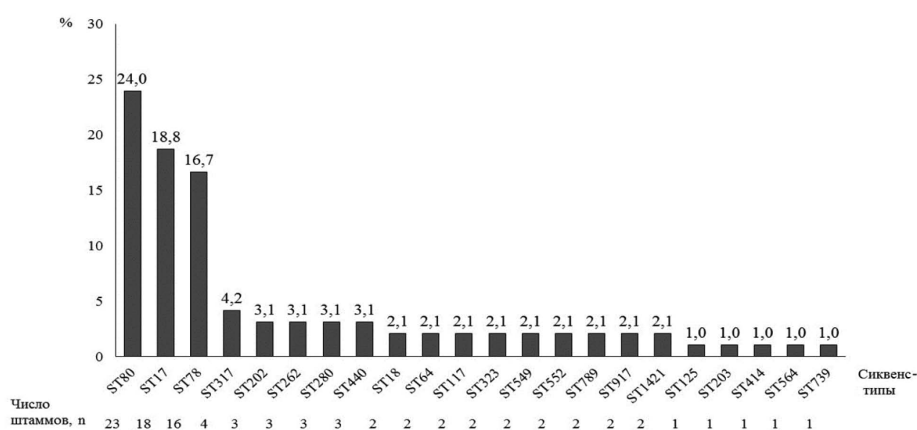


Рис. Сиквенс-типы (ST) VR-E. *faecium* (n=96)

(*vanA* и *vanB*) и гены вирулентности (*esp*, *hly*, *asaI*, *cylA* и *gelE*) определяли с помощью мультиплексной ПЦР. Генотипирование VR-*E. faecium* проводили методом мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ).

Результаты. С 2002 по 2021 г. было выделено 96 штаммов VR-*E. faecium*, у которых гены резистентности *vanA* составляли 74%, *vanB* — 26%. Всего было определено 22 сиквенс-типа (ST) VR-*E. faecium*, все ST принадлежали к эпидемическому клональному комплексу CC17, рис. Доминирующими были ST17 (*n*=18, 18,7%), ST78 (*n*=18, 16,7%) и ST80 (*n*=23, 24%), которые включали 59,4%

Таблица. Гены вирулентности среди ST80, ST17 и ST78 VR-*E. faecium*

Гены вирулентности	Сиквенс-типы VR- <i>E. faecium</i> , n (%)		
	ST 80, n=23	ST 17, n=18	ST 78, n=16
Обнаружены	11 (47,8)*	15 (83,3)*	16 (100)*
<i>esp</i>	11 (47,8)*	13 (72,2)*	16 (100)*
<i>hly</i>	0*	8 (44,4)*	8 (50)*
<i>asaI</i>	0	0	1 (6,3)
<i>gelE</i>	0	0	1 (6,3)
Один ген	11 (47,8)	9 (50)	7 (43,7)
Сочетание генов	0*	6 (33,3)*	9 (56,3)*

Примечание. **p*<0,05

штаммов VR-*E. faecium*. Гены *vanA* достоверно реже определяли среди ST17 (*n*=6, 33,3%) по сравнению с ST78 (*n*=15, 93,7%, *p*=0,0003) и ST80 (*n*=22, 95,7%, *p*<0,0001). Все VR-*E. faecium* были чувствительными дозозависимыми к даптомицину. Значения МПК даптомицина 3–4 мкг/мл были определены у 15,6% (*n*=15) VR-*E. faecium* и чаще среди ST80 (30,4%) по сравнению с ST17 (5,6%, *p*=0,059) и ST78 (6,3%, *p*=0,1). Гены вирулентности были определены у 19,8% (19 из 96) VR-*E. faecium*, причем достоверно реже среди ST80 (47,8%) по сравнению с ST17 (83,3%, *p*=0,02) и ST78 (100%, *p*=0,0003), таблица. Сочетание генов вирулентности не было определено у ST80 по сравнению с ST17 (33,3%, *p*=0,004) и ST78 (56,3%, *p*=0,0002). Ген вирулентности *esp* преобладал у всех VR-*E. faecium* и значимо чаще был детектирован среди ST78 (100%) в сравнении с ST17 (72,2%, *p*=0,05) и с ST80 (47,8%, *p*=0,0004), а ген *hly* отсутствовал у ST80.

Закключение. Все 22ST VR-*E. faecium* принадлежали к эпидемическому клональному комплексу CC17. Доминирующие ST17, ST78 и ST80 следует рассматривать как клоны высокого риска, эндемичные для России. Все VR-*E. faecium* были чувствительными дозозависимыми к даптомицину. Среди VR-*E. faecium* ST80 чаще определяли значения МПК даптомицина 3–4 мкг/мл (30,4%), а гены вирулентности, наоборот, детектировали достоверно реже (47,8%). Сочетание генов вирулентности преобладало среди VR-*E. faecium* ST78, а среди VR-*E. faecium* ST17 и ST80 — представление их в моноварианте.

Фёдорова А.В.¹, Фролова И.Н.¹, Хрульнова С.А.¹, Ветохина А.В.², Капорская Т.С.², Молчанова И.В.³, Куцевалова О.Ю.⁴, Клясова Г.А.¹

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ²ГБУЗ «Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница», г. Иркутск, ³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, ⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Введение. *Pseudomonas aeruginosa* — один из наиболее значимых внутрибольничных патогенов, вызывающих инфекции кровотока с высокой летальностью.

Цель. Изучить чувствительность к антимикробным препаратам *P. aeruginosa*, выделенных из гемокультуры у больных с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Изучение чувствительности к антимикробным препаратам было проведено среди *P. aeruginosa*, выделенных с 2003 по 2022 г. из гемокультуры от больных с заболеваниями системы крови и симптомами инфекции, находившихся на стационарном лечении в 4 лечебных учреждениях России. Чувствительность *P. aeruginosa* к антимикробным препаратам определяли методом серийных микроразведений в бульоне (CLSI, 2022). Для интерпретации результатов чувствительности к антибиотикам были использованы критерии CLSI (2022) — чувствительные (Ч), умеренно резистентные (УР) и резистентные (Р); и EUCAST (2022) — чувствительные при стандартном режиме дозирования (Ч), чувствительные при увеличенной экспозиции (У) и резистентные (Р). Наличие генов

металло-β-лактамаз класса В — МБЛ (групп *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM} и *bla*_{NDM}) определяли методом ПЦР среди карбапенем-резистентных штаммов *P. aeruginosa*.

Результаты. В таблице 1 представлена чувствительность 444 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных с 2003 по 2022 г. из гемокультуры. Гены приобретенных МБЛ были обнаружены у 72 (41,6%) из 173 резистентных к меропенему и/или имипенему *P. aeruginosa*. Гены группы *bla*_{VIM} у *P. aeruginosa* были доминирующими и были определены у 71 (98,6%) из 72 штаммов. В геноме одного штамма были обнаружены гены группы *bla*_{IMP} (1,4%), гены группы *bla*_{NDM} не были выявлены. Согласно CLSI для колистина отсутствует категория «чувствительные», и 99,8% *P. aeruginosa* были представлены как «умеренно резистентные». Доля чувствительных *P. aeruginosa* по CLSI была выше к амикацину (77,5%), цефепиму (70,3%) и пиперациллину/тазобактаму (68,5%), чем к антипсевдомонадным карбапенемам (61–64%) и цефтазидиму (59,2%). По критериям EUCAST у *P. aeruginosa* существует категория «чувствительные» только для колистина, амикацина, меропенема, цефтазидима/авибактама и цефтолозана/тазобактама.

Таблица 1. Чувствительность к антимикробным препаратам *P. aeruginosa* (n=444)

Антибиотик	Категории чувствительности к антимикробным препаратам						
	Критерии CLSI, n (%)			Критерии EUCAST, n (%)			МПК ₅₀ мкг/мл
	Ч	УР	Р	Ч	У	Р	
Колистин	-	443 (99,8)	1 (0,2)	443 (99,8)	0	1 (0,2)	0,5
Амикацин	344 (77,5)	17 (3,8)	83 (18,7)	344 (77,5)	0	100 (22,5)	2
Цефепим	312 (70,3)	60 (13,5)	72 (16,2)	-	312 (70,3)	132 (29,7)	4
Пиперацillin/Тазобактам	304 (68,5)	93 (20,9)	47 (10,6)	-	304 (68,5)	140 (31,5)	8
Цефтазидим	263 (59,2)	52 (11,7)	129 (29,1)	-	263 (59,2)	181 (40,8)	8
Меропенем	284 (64)	15 (3,4)	145 (32,6)	284 (64)	33 (7,4)	127 (28,6)	0,5
Имипенем	271 (61)	10 (2,3)	163 (36,7)	-	281 (63,3)	163 (36,7)	1

Таблица 2. Чувствительность к антимикробным препаратам *P. aeruginosa* с продукцией карбапенемаз (n=72) и без продукции карбапенемаз (n=372), критерии CLSI

Антибиотик	Категории чувствительности к антимикробным препаратам						
	<i>P. aeruginosa</i> с продукцией приобретенных МБЛ, n (%)			<i>P. aeruginosa</i> без продукции приобретенных МБЛ, n (%)			p
	Ч	УР	Р	Ч	УР	Р	
Колистин	-	72 (100)	0	-	371 (99,7)	1 (0,3)	1
Амикацин	18 (25)*	6 (8,3)	48 (66,7)	326 (87,6)*	11 (3)	35 (9,4)	>0,0001
Цефепим	4 (5,6)*	35 (48,6)	33 (45,8)	308 (82,8)*	25 (6,7)	39 (10,5)	>0,0001
Пиперацillin/Тазобактам	5 (6,9)*	50 (69,4)	17 (23,6)	299 (80,4)*	43 (11,6)	30 (8,1)	>0,0001
Цефтазидим	0*	23 (31,9)	49 (68,1)	263 (70,7)*	29 (7,8)	80 (21,5)	>0,0001
Меропенем	0*	1 (1,4)	71 (98,6)	284 (76,3)*	14 (3,8)	74 (19,9)	>0,0001
Имипенем	0*	0	72 (100)	271 (72,8)*	10 (2,7)	91 (24,5)	>0,0001

Примечание. **p*<0,05

Остальные антибиотики имеют только категорию «чувствительные при увеличенной экспозиции препарата», что означает высокую вероятность эффективности терапии при увеличении экспозиции препарата вследствие удлинения или увеличения дозы антибиотика. Все *P. aeruginosa*, за исключением одного штамма, были чувствительными к колистину согласно EUCAST. Доля чувствительных *P. aeruginosa* по EUCAST была выше к амикацину (77,5%), меропенему (71,4%), цефепиму (70,3%) и пиперациллину/тазобактаму (68,5%), чем к имипенему (63,3%) и цефтазидиму (59,2%). Все штаммы *P. aeruginosa* с продукцией МБЛ к колистину были умеренно резистентными по CLSI и чувствительными по EUCAST (табл. 2, 3). Доля чувствительных к амикацину *P. aeruginosa* с продукцией МБЛ составила всего 25% по критериям обеих систем. Активность *in vitro* других антибиотиков среди *P. aeruginosa* с продукцией МБЛ была менее 7%. Показатели чувствительности *P. aeruginosa* без продукции МБЛ были более оптимальными.

Заключение. Гены приобретенных МБЛ были обнаружены у 41,6% резистентных к меропенему и/или имипенему *P. aeruginosa*, из них доминирующей была группа *bla_{VIM}* (98,6%). Чувствительность *P. aeruginosa* к амикацину,

цефепиму и пиперациллину/тазобактаму была выше в сравнении с антипсевдомонадными карбапенемами и цефтазидимом. В отношении *P. aeruginosa* с продукцией МБЛ определена активность *in vitro* только для колистина и амикацина.

Таблица 3. Чувствительность к антимикробным препаратам *P. aeruginosa* с продукцией карбапенемаз (n=72) и без продукции карбапенемаз (n=372), критерии EUCAST

Антибиотик	Категории чувствительности к антимикробным препаратам						
	<i>P. aeruginosa</i> с продукцией приобретенных МБЛ, n (%)			<i>P. aeruginosa</i> без продукции приобретенных МБЛ, n (%)			p
	Ч	У	Р	Ч	У	Р	
Колистин	72 (100)	0	0	371 (99,7)	0	1 (0,3)	1
Амикацин	18 (25)*	0	54 (75)	326 (87,6)*	0	46 (12,4)	>0,0001
Цефепим	-	4 (5,6)	68 (94,4)	-	308 (82,8)	64 (17,2)	1
Пиперацillin/Тазобактам	-	5 (6,9)	67 (93,1)	-	299 (80,4)	73 (19,6)	1
Цефтазидим	-	0	72 (100)	-	263 (70,7)	109 (29,3)	1
Меропенем	0*	1 (1,4)	71 (98,6)	284 (76,3)*	32 (8,6)	56 (15,1)	>0,0001
Имипенем	-	0	72 (100)	-	281 (75,5)	91 (24,5)	1

Примечание. *p<0,05

Фёдорова А.В.¹, Фролова И.Н.¹, Хрульнова С.А.¹, Ветихина А.В.², Капорская Т.С.², Молчанова И.В.³, Куцевалова О.Ю.⁴, Клясова Г.А.¹

НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИЕ БАКТЕРИИ – ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ²ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», г. Иркутск, ³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, ⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Введение. Инфекции кровотока, вызванные грамотрицательными неферментирующими бактериями, являются одним из тяжелых инфекционных осложнений у больных с заболеваниями системы крови.

Цель. Изучить видовой состав неферментирующих бактерий при инфекциях кровотока у больных заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Изучение видовой состава неферментирующих бактерий было проведено среди штаммов, выделенных из гемокультуры у больных с гематологическими заболеваниями и симптомами инфекции, находившихся на стационарном лечении в 6 лечебных учреждениях России в период с 2003 по 2022 г. Идентификацию неферментирующих бактерий проводили методом время-пролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS, Bruker Daltonics, Германия).

Результаты. В период с 2003 по 2022 г. было выделено 827 грамотрицательных неферментирующих бактерий из гемокультуры, которые были представлены 35 видами. Среди них преобладали *Pseudomonas aeruginosa* (53,7%), далее следовали *Acinetobacter baumannii* (14,5%) и *Stenotrophomonas maltophilia* (12,8%), таблица. При сравнении разных периодов исследования отмечено увеличение доли *P. aeruginosa* с 46,2 до 62,1% ($p=0,047$). Частота детекции *A. baumannii* увеличилась незначительно (с 13,2 до 16,9%). Выделение *S. maltophilia* уменьшилось статистически значимо с 15% (2002–2008 гг.) до 9,1% (2016–2022 гг., $p=0,04$), как и других видов *Acinetobacter* spp. (с 9,2 до 2,1%, $p=0,0005$). Число видов неферментирующих бактерий было одинаковым в первые два периода исследования (по 25 видов) и сократилось до 17 видов в 2016–2022 гг.

Заключение. При инфекции кровотока среди неферментирующих бактерий выявлено существенное преобладание *P. aeruginosa*, доля которых достоверно увеличилась в последние годы. Частота детекции *A. baumannii*, занимающих вторую позицию, практически не изменилась, но достоверно уменьшилась доля выделения *S. maltophilia*.

Таблица. Видовое распределение неферментирующих бактерий, выделенных из гемокультуры

Микроорганизм	2003-2008 гг. n (%)	2009-2015 гг. n (%)	2016-2022 гг. n (%)	Всего, n (%)
Всего	273	311	243	827
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	126 (46,2)	167 (53,7)*	151 (62,1)*	444 (53,7)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	36 (13,2)	43 (13,8)	41 (16,9)	120 (14,5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	41 (15)*	43 (13,8)	22 (9,1)*	106 (12,8)
<i>Acinetobacter</i> spp. ¹	25 (9,2)	20 (6,4)*	5 (2,1)*	50 (6,1)
<i>Burkholderia cepacia</i>	9 (3,3)	6 (1,9)	2 (0,8)	17 (2,1)
<i>Pseudomonas putida</i> group ²	8 (2,9)	4 (1,3)	4 (1,6)	16 (1,9)
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	5 (1,8)	7 (2,3)	0	12 (1,4)
Другие неферментирующие бактерии	23 (8,4)	21 (6,8)	18 (7,4)	62 (7,5)
<i>Moraxella</i> spp. ³	2 (0,7)	3 (1)	3 (1,2)	8 (1)
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	2 (0,7)	3 (1)	2 (0,8)	7 (0,8)
<i>Elizabethkingia</i> spp. ⁴	1 (0,4)	3 (1)	2 (0,8)	6 (0,7)
<i>Chryseobacterium</i> spp. ⁵	3 (1,1)	0	2 (0,8)	5 (0,6)
<i>Comamonas testosteroni</i>	3 (1,1)	2 (0,6)	0	5 (0,6)
<i>Halomonas aquamarina</i>	0	0	4 (1,6)	4 (0,5)
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	2 (0,7)	2 (0,6)	0	4 (0,5)
<i>Ralstonia pickettii</i>	2 (0,7)	1 (0,3)	1 (0,4)	4 (0,5)
<i>Sphingobacterium</i> spp. ⁶	2 (0,7)	2 (0,6)	0	4 (0,5)
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1 (0,4)	2 (0,6)	0	3 (0,4)
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	0	0	3 (1,2)	3 (0,4)
<i>Brevundimonas vesicularis</i>	2 (0,7)	0	0	2 (0,2)
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1 (0,4)	1 (0,3)	0	2 (0,2)
<i>Rhizobium radiobacter</i>	1 (0,4)	1 (0,3)	0	2 (0,2)
<i>Pannonibacter phragmitis</i>	0	0	1 (0,4)	1 (0,1)
<i>Agrobacterium</i> spp.	0	1 (0,3)	0	1 (0,1)
<i>Weeksella virosa</i>	1 (0,4)	0	0	1 (0,1)

Примечание. ¹*Acinetobacter* spp. (n=50): *Acinetobacter pittii* (n=26), *Acinetobacter lwoffii* (n=8), *Acinetobacter junii* (n=5), *Acinetobacter haemolyticus* (n=4), *Acinetobacter nosocomialis* (n=2), *Acinetobacter ursingii* (n=2) и *Acinetobacter baylyi* (n=1), ²*Pseudomonas putida* group (n=16): *Pseudomonas putida* (n=11) и *Pseudomonas monteilii* (n=5), ³*Moraxella* spp. (n=8): *Moraxella catarrhalis* (n=4), *Moraxella lacunata* (n=3) и *Moraxella nonliquefaciens* (n=1), ⁴*Elizabethkingia* spp. (n=6): *Elizabethkingia meningoseptica* (n=5) и *Elizabethkingia miricola* (n=1), ⁵*Chryseobacterium* spp. (n=5): *Chryseobacterium indologenes* (n=3) и *Chryseobacterium gleum* (n=2), ⁶*Sphingobacterium* spp. (n=4): *Sphingobacterium spiritivorum* (n=3) и *Sphingobacterium multivorum* (n=1)

*p<0,05

Хабибуллин Н.Р., Хрульнова С.А., Федорова А.В., Фролова И.Н., Клясова Г.А.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПЛАЗМИДНЫХ РЕПЛИКОНОВ В ИЗОЛЯТАХ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Гипервирулентные множественно устойчивые к антибиотикам штаммы *Klebsiella pneumoniae* представляют существенную угрозу, особенно для иммунокомпрометированных больных. Распространение *K. pneumoniae*, одновременно несущих детерминанты резистентности и вирулентности, может быть обусловлено как клональным распространением, так и горизонтальным переносом генов резистентности и вирулентности на плазмидах.

Цель. Изучить распределение плазмидных репликонов в изолятах *K. pneumoniae*, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови.

Материалы и методы. Материалом исследования были изоляты *K. pneumoniae*, выделенные из гемокультуры больных, находившихся на стационарном лечении в 7 учреждениях 5 городов России (2003–2021 гг.). Чувствительность изолятов *K. pneumoniae* к карбапенемам оценивали согласно критериям CLSI (2021). Наличие генов карбапенемаз (групп *bla*_{KPC}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{VIM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{NDM}) определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов. Наличие генов гипервирулентности *peg-544*, *iroB*, *iucA*, *rmpA* и *rmpA2*, а также наиболее распространенных среди *K. pneumoniae* плазмидных репликонов HI1, HI2, M, N, FIA, FIB, X3, X4, L, B/O, R,

HI1B, A/C, FIIK, FIB_{Mar}, FII и FIBk определяли методом ПЦР с последующим анализом продуктов амплификации гель-электрофорезом.

Результаты. Для исследования разнообразия плазмидных репликонов было отобрано 306 изолятов. В их число вошли 132 карбапенемазопродуцирующих *K. pneumoniae* (CP-*K. pneumoniae*), 95 *K. pneumoniae* с продукцией β-лактамаз расширенного спектра действия и без продукции карбапенемаз (ESBL-*K. pneumoniae*), 79 *K. pneumoniae* без продукции ESBL и карбапенемаз. Ген-позитивных гипервирулентных *K. pneumoniae* (hypervirulence genes-positive *K. pneumoniae*, hg-*K. pneumoniae*) среди CP-*K. pneumoniae* было 70 (53%), среди ESBL-*K. pneumoniae* — 45 (47,4%), среди *K. pneumoniae* без продукции ESBL и карбапенемаз — 34 (43%). Исследуемые репликоны не были обнаружены у 32 (10,5%) изолятов. Наиболее часто в одном изоляте детектировалось два (29,7%) или три (22,5%) репликона, при этом 11 (3,6%) изолятов несли 5 или 6 репликонов. Репликоны HI2 и B/O не были обнаружены ни в одном изоляте. Наиболее представленными репликонами оказались FIIK (45,8%), FIBk (36,3%) и R (35,6%). Репликоны HI1B, L, FIB_{Mar} и FII были обнаружены у 26,8–15,7% изолятов, реже встречались остальные репликоны — у 6,2–0,3% изолятов. CP-*K. pneumoniae* по сравнению с *K. pneumoniae* без продукции ESBL и карбапенемаз чаще несли репликоны R, L, X3, HI1B, FIB_{Mar}, FII и M ($p < 0,0077$). Как показано на рис., HI1B чаще встречался среди hg-*K. pneumoniae* ($p < 0,0023$). FIB_{Mar} чаще выявлялся среди hg-CP-*K. pneumoniae* и hg-ESBL-*K. pneumoniae* ($p < 0,0002$), практически не встречался у *K. pneumoniae* без продукции ESBL и карбапенемаз.

Заключение. Ген-детектированные гипервирулентные *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз и/или ESBL чаще содержали репликон FIB_{Mar}, горизонтальный перенос которого может быть одной из причин распространения гипервирулентных *K. pneumoniae* с множественной резистентностью к антибиотикам.

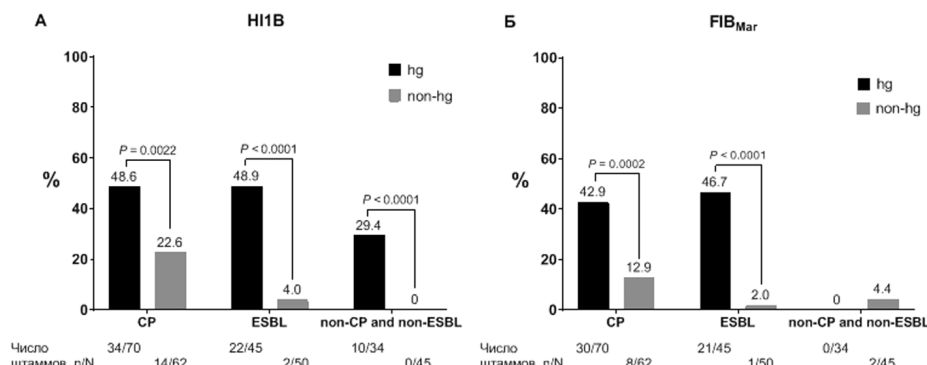


Рис. Распределение репликонов (А) HI1B и (Б) FIB_{Mar} среди изолятов *K. pneumoniae*

Хрульнова С.А.¹, Фёдорова Ф.В.¹, Фролова И.Н.¹, Ветехина А.В.², Молчанова И.В.³, Куцевалова О.Ю.⁴, Ликольд Е.Б.¹, Клясова Г.А.¹КЛОНАЛЬНЫЙ СОСТАВ КАРБАПЕНЕМАЗОПРОДУЦИРУЮЩИХ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ²ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», г. Иркутск, ³ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Введение. В последние годы возросло число сообщений об увеличении доли *K. pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам.

Цель. Изучить клональный состав *Klebsiella pneumoniae* с продукцией карбапенемаз (CP-*K. pneumoniae*), выделенных из гемокультуры.

Материалы и методы. Материалом исследования были *K. pneumoniae*, выделенные из гемокультуры от больных, находившихся на стационарном лечении в 7 учреждениях 5 городов России (2003–2022 гг.).

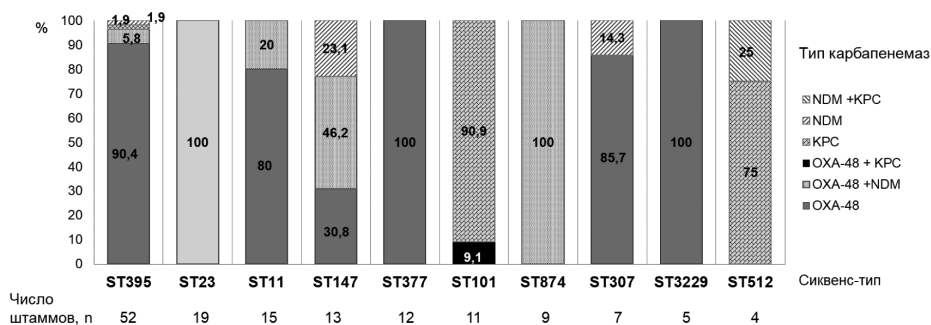


Рис. 1. Детектируемые гены карбапенемаз среди разных сиквенс-типов CP-*K. pneumoniae*

Чувствительность *K. pneumoniae* к карбапенемам оценивали согласно критериям CLSI (2021). Детекция генов карбапенемаз (групп *bla*_{KPC}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM} и *bla*_{NDM}) была проведена с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов. Для характеристики клональной структуры популяции использовали метод мультилокусного секвенирования-типирования (MLST) (<https://bigsdb.web.pasteur.fr/klebsiella/klebsiella.html>).

Результаты. Всего было исследовано 159 изолятов CP-*K. pneumoniae*. Среди CP-*K. pneumoniae* преобладали гены карбапенемаз OXA-48 (71,1%; $n=113$), затем следовало сочетание OXA-48+NDM (13,2%; $n=21$), KPC (10,7%; $n=17$) и NDM (3,1%; $n=5$). По одному изоляту (по 0,6%) представляли сочетания генов карбапенемаз OXA-48+KPC, NDM+KPC, OXA-48+KPC+NDM. Все гены карбапенемаз NDM в моноварианте или в сочетаниях были выявлены у 28 (17,6%) CP-*K. pneumoniae*. При генотипировании всех CP-*K. pneumoniae* было обнаружено 20 сиквенс-типов (ST), среди которых преобладал ST395 (32,7%, 52 из 159). Более 10 изолятов относились к ST23 (11,9%, $n=19$), ST11 (9,4%, $n=15$), ST147 (8,2%, $n=13$), ST377 (7,5%, $n=12$) и ST101 (6,9%, $n=11$). К 6

сиквенс-типам принадлежало от 2 до 9 изолятов (ST874 ($n=9$), ST307 ($n=7$), ST3229 ($n=5$), ST512 ($n=4$), ST39 ($n=2$) и ST258 ($n=1$)). По одному изоляту было отнесено к 8 сиквенс-типам (ST13, ST14, ST15, ST29, ST86, ST218, ST336, ST590). На рис. 1 представлено распределение групп карбапенемаз среди разных ST. Карбапенемазы группы OXA-48 содержали все изоляты *K. pneumoniae* ST23 и ST377, от 80 до 90,4% — ST395, ST11 и ST307. В то время как *K. pneumoniae* в составе ST874 несли сочетание групп генов карбапенемаз OXA-48+NDM, а *K. pneumoniae* ST101 (90,9%) и ST512 (75%) — карбапенемазы группы KPC. Наибольшее разнообразие генов карбапенемаз было отмечено у *K. pneumoniae* в составе ST147, среди которых сочетание групп генов карбапенемаз OXA-48+NDM имели 46,2% изолятов, группы OXA-48 — 30,8%, группы NDM — 23,1%. Впервые CP-*K. pneumoniae* в рамках многоцентрового исследования были выделены в 2007 г. и принадлежали к ST258. В последующем возросло число определяемых ST. Наибольшее разнообразие ST среди CP-*K. pneumoniae* было выявлено в 2018–2022 гг., и они вошли в состав 15 ST (рис. 2). Доминирующий ST395 впервые был определен в 2013–2017 гг., далее занял ведущую позицию (38,3%) и сохранил её (33,7%) в 2018–2022 гг. Доля ST23, ранее занимавшего 2-ю позицию, снизилась с 29,8% (2013–2017) до 5% (2018–2022). Следует отметить появление в 2018–2022 гг. ранее не определяемых ST, таких как ST101 ($n=11$), ST874 ($n=9$), ST307 ($n=7$) и ST512 ($n=4$).

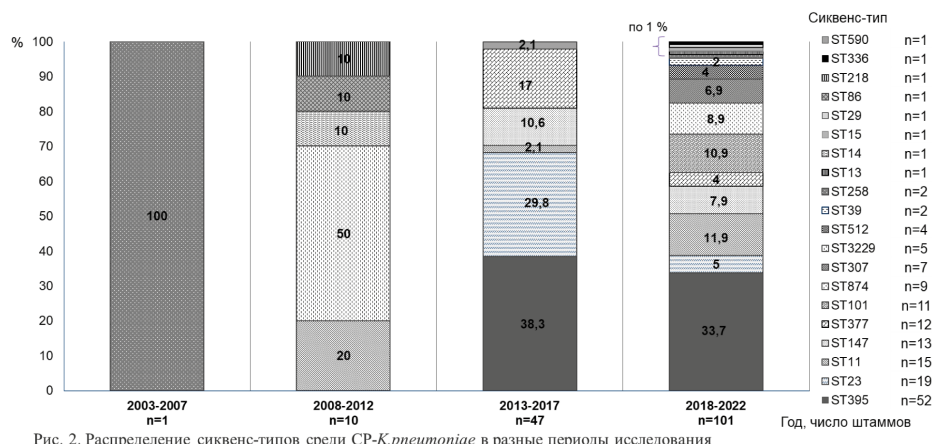


Рис. 2. Распределение сиквенс-типов среди CP-*K. pneumoniae* в разные периоды исследования

Чеботкевич В.Н., Кулешова А.В. Бурылев В.В., Грицаев С.В., Бессмельцев С.С.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИЙ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФБГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

Введение. Исследования последних лет показали, что эндогенное заражение из кишечника является основным путем проникновения микробов в кровоток и развития инфекций кровотока у онкогематологических больных. Этому способствует иммуносупрессия и частое развитие мукозитов у пациентов. Показано так же, что важную роль играет нарушение состава микробиоты кишечника и снижение ее разнообразия под влиянием терапии антибиотиками.

Цель. Определить качественные и количественные характеристики кишечного микробиома, способствующие развитию инфекций у пациентов с множественной миеломой, при высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК).

Материалы и методы. В исследование было включено 30 пациентов с множественной миеломой в возрасте 48–67 лет (медиана 60 лет), в период с 2020 по 2022 год, перенесших процедуру аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК). Протокол исследования включал сбор и низкотемпературное замораживание образцов кала, полученных от больных до проведения АТГСК и в разные сроки от 7 до 35 дней после ее проведения. Всего было получено 98 образцов биоматериала. В каждом из биологических образцов выполнялась ПЦР-амплификация V5 региона гена 16S рРНК с помощью модифицированных универсальных бактериальных праймеров. Очищенные ПЦР-продукты секвенировали с помощью платформы MiSeq Illumina. Филогенетическая классификация до видового уровня выполнялась на основании базы данных Illumina.

Результаты. Разнообразный кишечный микробиом имеет защитный эффект против ряда инфекций, включая способность предотвращать колонизацию кишечника высокоустойчивыми патогенами. Установлено, что снижение индекса разнообразия является независимым предикто-

ром развития инфекционных осложнений при аллогенной ТГСК. Наши исследования показали, что достоверное ($p=0,0215$) снижение индекса разнообразия наблюдается и при АТГСК. Известно, что доминирование протеобактерий в кишечной микробиоте является независимым предиктором развития грамотрицательных инфекций кровотока. Недавно было показано, что в защитном эффекте микробиоты и ее способности подавлять патогены важную роль играют бактерии рода *Blautia*. В нашем исследовании бактерии рода *Blautia* в разные сроки до и после трансплантации выявлены у 29 из 30 пациентов. Всего идентифицировано 30 штаммов *Blautia*, из них: *B. coxcoidei* 18 (60%), *B. wexlerae* 8 (27%), *B. hanenii* 1 (3%), *B. hydrogenotrophica* 2 (7%), *B. schinkii* 1 (3%). Далее была проанализирована частота выявления энтерококков — частых возбудителей бактериемии — в микробиоте пациентов. Установлено, что энтерококк был выявлен в 11 случаях из микробиоты, где бактерии рода *Blautia* обнаружены не были, и только в четырех при выявлении бактерий этого рода в микробиоте. Это указывает на пробиотические свойства бактерий рода *Blautia*. Кроме того, имеются работы, показавшие, что снижение плотности бактерий рода *Blautia* в микробиоте является предиктором развития РТПХ при алло-ТГСК.

Заключение. Снижение разнообразия кишечного микробиома является предиктором возможного развития инфекционных осложнений у гематологических больных при высокодозной терапии и АТГСК. Бактерии рода *Blautia* обладают пробиотическими свойствами и способствуют подавлению колонизации кишечника патогенными микробами, в частности энтерококками. Понижение плотности *Blautia* или их отсутствие в микробиоте кишечника является предиктором развития РТПХ при аллогенной ТКМ. Это указывает на необходимость мониторинга микробиоты как предиктора развития РТПХ при аллогенной ТКМ.

Юдинцева О.С., Попова М.О., Рогачева Ю.А., Спиридонова А.А., Казанцев И.В., Слесарчук О.А., Быкова Т.А., Зубаровская Л.С.

КОЛОНИЗАЦИЯ РЕЗИСТЕНТНЫМИ БАКТЕРИЯМИ: ВЛИЯНИЕ НА ИНФЕКЦИИ И ВЫБОР ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ТГСК

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург

Введение. Исследования во взрослой популяции подтвердили, что наиболее важным фактором риска развития тяжелой инфекции,

обусловленной резистентным гр(–) бактериями, является колонизация или предшествующая инфекция устойчивым патогеном. Однако

отсутствуют рекомендации о методах и частоте исследования колонизации, данные о влиянии колонизации на развитие тяжелых инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде у детей.

Цель. Изучить колонизацию гр(–) резистентными бактериями у детей при проведении ТГСК, оценить влияние колонизации на развитие тяжелых инфекций в раннем посттрансплантационном периоде, оценить результаты внедрения нового протокола эмпирической антибактериальной (ЭАБ) терапии у детей при выполнении ТГСК на основании исследования колонизации.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Группа исследования, n=110 08.2020 – 02.2023	Группа контроля, n=117 01.2018 – 08.2020	P=
Возраст, медиана	6 (0,6-21)	6 (1-18)	
Пол (мужской), %	61,8% (n=68)	64,1% (n=75)	0.722
Злокачественные заболевания:	85% (n=94)	82,9% (n=97)	0.239
Нейробластома	31,8 % (n=35)	35,8% (n=42)	0.517
Лимфома	28,2% (n=31)	10,3% (n=12)	<0,001
Опухоли ЦНС	10% (n=11)	24,7%(n=29)	0.004
Другие	15,5% (n=17)	12% (n=14)	0.445
Незлок. заболевания	14,5% (n=16)	17,1% (n=20)	0.600
Алло-ТГСК:	6,4%(n=7); 6,4%(n=7);	6,8% (n=8); 4,3% (n=5);	0.522
нерод; родств; гапло	11%(n=12)	16,2% (n=19)	
Ауто-ТГСК	76,3% (n=84)	72,6% (n=85)	0.522
День развития ФН	Д+4 (-6 - +23)	Д+5 (-7 - +14)	

Список сокращений: Алло – аллогенная, нерод. – неродственная, родств. – родственная, гапло – гаплоидентичная, Ауто – аутологичная, ФН – фебрильная нейтропения, ЦНС – центральная нервная система, незлок. – незлокачественные

Таблица 2. Основные показатели результатов исследования

Показатели исследования	Группа исследования, n=110 08.2020 – 02.2023	Группа контроля, n=117 01.2018 – 08.2020	P=
N колонизированных пациентов	84 (76,3%)	45 (38,5%)	<0.001
Этиология колонизации <i>Klebsiella pneumoniae</i>	13 (15,5%)	21 (46,7%)	<0.001
<i>Escherichia coli</i>	15 (17,8%)	17 (37,7%)	0.013
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (1,2%)	1 (2,2%)	0.652
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (3,57%)	0	0.200
<i>Proteus mirabilis</i>	4 (4,8%)	5 (11,1%)	0.172
<i>Proteus vulgaris</i>	1 (1,2%)	0	0.446
<i>Citrobacter spp.</i>	2 (2,38%)	2 (4,4%)	0.512
<i>Acinetobacter spp.</i>	1 (1,2%)	2 (4,4%)	0.238
<i>Serratia marc.</i>	1 (1,2%)	0	0.652
<i>Morganella morg.</i>	1 (1,2%)	0	0.463
<i>Neisseria spp.</i>	2 (2,4%)	0	0.297
Механизмы устойчивости кол.н.	52 (47,2%)		
ESBL		29 (64,4%)	0.777
CARB-R	9 (8,18%)	9 (20%)	0.147
AG-R	16 (14,5%)	22 (49%)	<0.001
Vanco-R	17 (15,5%)	0	0.002
N инфекций кровотока (ИК)	13 (11,1%)	17 (14,5%)	0.435
Этиология ИК <i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (38,5%)	4 (8,9%)	0.377
<i>Escherichia coli</i>	3 (23 %)	1 (2,2%)	0.170
<i>Neisseria spp</i>	1 (7,7%)	0	0.245
<i>Acinetobacter spp</i>	1 (7,7%)	1 (2,2%)	0.812
<i>Acinetobacter pñii</i>	1 (7,7%)	0	0.245
<i>Stenotrophomonas maltoph.</i>	1 (7,7%)	2 (4,4%)	0.713
<i>Pseudomonas putida, spp. aurog.</i>	2 (1,8%); 0; 0	0; 3 (2,72%); 3 (2,72%);	0.222
<i>Citrobacter spp.</i>	0	1 (2,2%)	0.311
<i>Serratia spp. marcs.</i>	0	2 (4,4%); 2 (4,4%)	0.034
Механизмы устойчивости ИК			
ESBL	7 (54%)	4 (8,9%)	0.392
CARB-R	5 (38,5%)	10 (22,2%)	0.270
AG-R	4 (31%)	8 (17,8%)	0.367
N сепсис	3 (2,7%)	13 (11,8%)	0.014
N перевод в ОРИТ	9 (8,1%)	17 (14,5%)	0.134

Список сокращений: ИК – инфекция кровотока, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ESBL – бета-лактамазы расширенного спектра, CARB-R – карбапенемрезистентные бактерии, AG-R – аминогликозидрезистентные бактерии.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 110 детей со злокачественными и незлокачественными заболеваниями, которым проведена первая ТГСК в период с августа 2020 г. по февраль 2023 г. В группу сравнения ретроспективно включено 117 пациентов, которым проведена первая ТГСК в период с января 2018 г. по август 2020г. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Исследование колонизации до августа 2020 г. включали микробиологическое исследование: мазок зева, мочи и кал с идентификацией колонизирующей гр(–) бактерии и определением чувствительности к антибактериальным препаратам. С августа 2020 г. дополнительно

проводилось исследование колонизации кишечника методом CROMagar (ректальный мазок), антибактериальная терапия при ФН проводилась с учетом колонизации гр(–) бактериями и механизмов их резистентности.

Результаты. В группе исследования частота колонизации гр(–) резистентными бактериями составила 76,3%, в группе сравнения – 38,5% ($p<0,001$). Характеристика этиологии и механизмов устойчивости колонизирующих гр(–) бактерий, возбудителей инфекции кровотока представлена в таблице 2. В группе исследования при использовании рутинных методов колонизация гр(–) резистентными бактериями была выявлена у 30,9% ($n=34$), не определена у 40% ($n=50$). Методом CHROMagar колонизация была выявлена у 79 пациентов (71,8%), не определена у 5 (4,5%), ($p<0,001$). В группе сравнения у 31% ($n=4$) возбудитель ИК соответствовал колонизирующей гр(–) бактерии, по механизму устойчивости совпадение было обнаружено в 84,6% ($n=11$) случаев. В группе исследования ни одного совпадения по этиологии возбудителя ИК и колонизирующей гр(–) бактерии не было ($p=0,061$), по механизму устойчивости совпадение было у одного пациента (7,69%), $p=0,002$. Деэскалационная стратегия стартовой антибактериальной терапии в группе исследования применялась чаще и составила 76%, в контрольной группе – 29% ($n=33$), $p<0,01$. ОВ в течение 30 дней от развития сепсиса или ИК и в течение 100 дней от развития ФН в группе исследования и группе сравнения составили 85 и 74% ($p=0,459$), 96,3 и 93,7% ($p=0,403$) соответственно.

Заключение. Частота колонизации гр(–) резистентными бактериями у детей до развития ФН при проведении ТГСК достигает 76% при использовании метода CHROMagar, который повышает эффективность детекции колонизации в сравнении со стандартным микробиологическим исследованием. В группе сравнения совпадения по механизму устойчивости возбудителя ИК и колонизирующей бактерии составляет 84,6%, и значительно ниже – 7,69% – в группе исследования. Внедрение протокола ЭАБ у детей при выполнении ТГСК на основании исследования колонизации привело к увеличению частоты использования деэскалационной стратегии, снижению частоты развития сепсиса.

ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ

Абдурашидова Р.Р., Горенкова Л.Г., Мангасарова Я.К., Ковригина А.М., Магомедова А.У., Соболева О.А., Мамонов В.Е., Клясова Г.А.

ИНФЕКЦИЯ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ, ВЫЗВАННАЯ МИЦЕЛИАЛЬНЫМИ ГРИБАМИ *FUSARIUM PROLIFERATUM* И *ACREMONIUM* spp., У ПАЦИЕНТКИ С ПЕРВИЧНОЙ КОЖНОЙ GAMMA/DELTA Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. В последние годы у иммунокомпрометированных больных наблюдается увеличение частоты инфекций, вызванных мицелиальными грибами. Наряду с инвазивными микозами внутренних органов в гематологии может наблюдаться инфицирование кожи и мягких тканей, особенно при опухолях кожи.

Цель. Представление клинического случая инфекции кожи и мягких тканей, вызванной грибами *Fusarium proliferatum* и *Acremonium*, у больной с первичной кожной gamma/delta Т-клеточной лимфомой.

Клинический случай. Пациентка Ч., 54 лет, поступила в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в апреле 2022 г. с генерализованным поражением кожи и мягких тканей. Диагноз первичной кожной gamma/delta Т-клеточной лимфомы был верифицирован на основании гистологического и иммуногистохимического исследования. У пациентки определялось наличие опухолевых кожных образований ярко-гиперемированного цвета на туловище, лице и конечностях, но особое внимание обращало на себя больших размеров язвенное поражение кожи и мягких тканей с участками некроза на левой нижней конечности (рис. 1). До начала иммуносупрессивной терапии была выполнена расширенная биопсия некроза данного образования. Одновременно биоматериал был отправлен на гистологическое и микробиологическое исследования. При флуоресцентной микроскопии биоптата были обнаружены дрожжевые клетки и септированный мицелий, характерный для плесневых грибов, позднее была получена культура *Acremonium* spp. (25.04). Позднее из другого биоптата этой области были выявлены грибы *Fusarium proliferatum* (29.04). С целью исключения инвазии паренхиматозных органов было проведено комплексное обследование больной, включающее компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, головного мозга, исследование крови на стерильность. Диссеминации грибами не было выявлено. Данная ситуация была расценена как локальная инвазия мицелиальными грибами в области опухоли кожи и мягких тканей нижней конечности. Пациентке был назначен вориконазол (табл.) и проведено хирургическое вмешательство, включающее иссечение некротических тканей в пределах здоровых тканей. Одновременно была начата противоопухолевая терапия (курсы высокодозной химиотерапии с добавлением иммуноконъюгата). При достижении полной ремиссии планировалось выполнение аллогенной трансплантации костного мозга. При последующих

(после операции) неоднократных микробиологических исследованиях биоптатов кожи не было выявлено культуры грибов. Через 3 недели от начала комбинированной терапии была достигнута полная санация раневой поверхности (рис. 2). Вориконазол в последующем был заменен на изавуконазол (табл.) по причине развития гепатотоксичности. Всего было проведено 4 курса ХТ, клинически отмечалась полная редукция всех кожных поражений, однако через два месяца у больной возникла нейтропения и была констатирована прогрессия опухоли, приведшая к летальному исходу на фоне присоединения бактериальной инфекции.

Заключение. При лимфомах кожи может возникать вторичное инфицирование опухоли как бактериями, так и мицелиальными грибами. В этих случаях наряду с гистологическим необходимо проводить первичное микробиологическое исследование биоптатов, особенно при наличии некрозов. В описанном нами случае выполнение биопсии и микробиологическое исследование биоптата привело к раннему выявлению инфекции, вызванной мицелиальными грибами, а своевременное комбинированное лечение предотвратило диссеминацию инфекционного процесса.



Рис. 1. Поражение кожи и мягких тканей левой лодыжки (при поступлении). Пациентка в домашних условиях проводила обработку раны бриллиантовым зеленым



Рис. 2. Раневая поверхность через 3 недели от начала комбинированной терапии (некрэктомия, ПХТ, противогрибковые препараты). При микробиологическом исследовании подтверждена полная санация раны

Клясова Г.А., Мальчикова А.О., Фролова И.Н., Паровичникова Е.Н.

СТРУКТУРА ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ В ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Инвазивные микозы (ИМ) являются неременной составляющей современной противоопухолевой терапии гематологических заболеваний.

Цель. Изучить структуру ИМ в разные периоды исследования в одном центре.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены больные ФГБУ «НМИЦ гематологии» с гематологическими заболеваниями и ИМ (2000–2022 гг.). Все случаи ИМ были микологически подтвержденными и включали варианты «доказанный» и «вероятный» (критерии EORTC/MSG, 2020 г.). Индекс оптической плотности (ИОП) ГМ считали положительным при значениях

в жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) $\geq 1,0$, в сыворотке крови $\geq 0,5$, в биоптате легкого $\geq 0,5$. Культуру грибов получали на среде Чапека или Сабуро с декстрозой. Идентификацию грибов проводили на основании морфологии (de Hoog G.S. et al., 2021) и методом масс-спектрометрии.

Результаты. В течение 23 лет в рамках проспективного исследования диагностировали 615 ИМ у 599 больных (у 12 пациентов неоднократно). Медиана возраста пациентов составила 45 лет (разброс от 17 до 83). Распределение гематологического диагноза было следующее: острый миелоидный лейкоз ($n=228$, 38,1%), острый лимфобластный лейкоз ($n=110$, 18,4%), неходжкинские лимфомы

($n=123$, 20,5%), апластическая анемия ($n=39$, 6,5%), множественная миелома ($n=32$, 5,3%), миелодиспластический синдром ($n=24$, 4,0%), острый промиелоцитарный лейкоз ($n=16$, 2,7%), хронический миелолейкоз ($n=12$, 2%), хронический лимфолейкоз ($n=8$, 1,3%), болезнь Ходжкина ($n=7$, 1,2%). Среди ИМ преобладал инвазивный аспергиллез (ИА, $n=451$; 73,3%), далее следовали кандидемия ($n=93$; 15,1%), мукормикоз ($n=48$; 7,8%); ИМ, вызванные другими мицелиальными грибами ($n=22$; 3,6%); фунгемия, вызванная другими дрожжеподобными грибами ($n=1$; 0,2%). В таблице 1 представлено распределение ИМ в более ранний (2000–2017) и в более поздний (2018–2022) периоды исследования. В структуре ИМ в более поздний анализируемый период было отмечено достоверное увеличение мукормикоза с 5,9 до 11,4% ($p=0,01$) и значимое снижение кандидемий с 19,3 до 8,4% ($p<0,001$). Показатели по другим ИМ не изменились. Распределение основных возбудителей при ИМ представлено в таблице 2. Отмечены значимые изменения только среди возбудителей ИА, которые

Таблица 1. Варианты ИМ у больных с гематологическими заболеваниями

Вариант ИМ	2000-2017 гг n (%) Всего 378	2018-2022 гг n (%) Всего 237	Всего n (%) Всего 615	p
ИА	273 (72,2)	178 (75,1)	451 (73,3)	0,4
Мукормикоз	21 (5,9)	27 (11,4)	48 (7,8)	0,01
Кандидемия	73 (19,3)	20 (8,4)	93 (15,1)	<0,001
ИМ, вызванные другими мицелиальными грибами	10 (2,6)	12 (5,1)	22 (3,6)	0,12
Фунгемия, вызванная другими дрожжеподобными грибами (<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>)	1 (0,3)	0	1 (0,2)	1,0

заклучались в снижении *A. flavus* с 28,5 до 15,8% ($p=0,03$) и увеличении *A. niger* с 8 до 26,7% ($p<0,001$). Выделение *C. albicans* осталось неизменным (40%), а *C. krusei* сократилось с 12,3 до 5%.

Заклучение. В структуре инвазивных микозов в последние годы отмечено значимое увеличение мукормикоза, который стал занимать вторую позицию после инвазивного аспергиллеза. Объяснением этому может быть как увеличение когорты иммунокомпрометированных больных, так и улучшение диагностики. Изменения в этиологии ИМ выявлены только при инвазивном аспергиллезе.

Таблица 2. Основные возбудители инвазивных микозов

Основные возбудители	2005-2017 гг	2018-2022 гг	Всего	p
Возбудители ИА	137	101	238	
• <i>A. fumigatus</i>	56 (40,9)	39 (38,6)	95 (39,9)	0,8
• <i>A. flavus</i>	39 (28,5)	16 (15,8)	55 (23,1)	0,03
• <i>A. niger</i>	11 (8)	27 (26,7)	38 (16,0)	<0,001
• Другие <i>Aspergillus</i> spp.	31 (26,6)	19 (18,8)	50 (21,0)	0,5
Возбудители мукормикоза	19	20	39	
• <i>Mucor</i> spp.	8 (42,1)	6 (30)	14 (35,8)	0,5
• <i>Rhizomucor</i> spp.	3 (15,8)	7 (35)	10 (25,6)	0,3
• <i>Rhizopus</i> spp.	4 (21,1)	5 (25)	9 (23,1)	1,0
• Другие <i>Mucorales</i>	4 (21,1)	2 (10)	6 (15,3)	0,4
Возбудители кандидемии	73	20	93	
• <i>Candida albicans</i>	27 (40)	8 (40)	35 (37,6)	0,8
• <i>Candida parapsilosis</i>	13 (17,8)	5 (25)	18 (19,4)	0,5
• <i>Candida krusei</i>	9 (12,3)	1 (5)	10 (10,8)	0,7
• Другие <i>Candida</i> spp.	24 (32,9)	6 (30)	30 (32,3)	1,0

Клясова Г.А., Миронова Д.А., Мальчикова А.О., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н.

ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК КРОВИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Несмотря на противогрибковую профилактику, у больных после аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток крови (алло-ТГСК) сохраняется риск развития инвазивных микозов (ИМ).

Цель. Изучить ИМ у больных после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты после алло-ТГСК, выполненной в НМИЦ гематологии с 2018 по 2021 г. Пациенты находились в одностенных палатах, оснащенных НЕРА-фильтрами. Все случаи ИМ были микологически подтвержденными и включали варианты «доказанный» и «вероятный» (критерии EORTC/MSG, 2020 г.). В период лейкопении (лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) первичную профилактику проводили флуконазолом 400 мг/сут, при наличии остаточных изменений в легких, не связанных с ИМ, — вориконазолом (по 200 мг 2 раза) или эхинокандином (микафунгин 50 мг или каспофунгин 50 мг), при повышении печеночных показателей — эхинокандином. Для вторичной профилактики назначали антимикотик согласно варианту перенесенного ИМ. При развитии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и терапии преднизолоном ≥ 1 мг/кг для профилактики назначали

позаконазол; при диарее — вориконазол (в/в), при повышении печеночных трансаминаз — анидулафунгин.

Результаты. За анализируемый период было проведено 382 алло-ТГСК у 333 пациентов (м — 156, ж — 177; медиана возраста — 36 лет (17–65); ОМЛ — 137, ОЛЛ — 105, МДС — 38, другие — 53; алло-ТГСК от родственного НЛА-идентичного донора — 96, от гаплоидентичного — 115, от неродственного НЛА-идентичного — 72 и от неродственного частичного совместимого — 50; более 1 алло-ТГСК у 44), медиана длительности лейкопении — 23 дня (7–90). ИМ возникли у 23 (6,9%) пациентов (инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) — 20 (87%), мукормикоз — 2 (8,7%), фузариоз — 1 (4,3%). Вероятность развития ИМ составила 8,4% (рис. 1). Медиана возраста больных была 36 (17–65) лет, преобладали острые лейкозы — 73%, у 14 (60,8%) — РТПХ, лейкопения — у 9 (39%), длительность лейкопении (медиана) 30 дней. ИМ у 19 (82,6%) пациентов возникли на фоне приема антимикотика (эхинокандин — 9, флуконазол — 4, вориконазол — 2, позаконазол — 2, вориконазол+эхинокандин — 1). Диагностика ИМ была на основании выделения только культуры грибов у 9 (39,1%) больных; только положительного галактотоманна

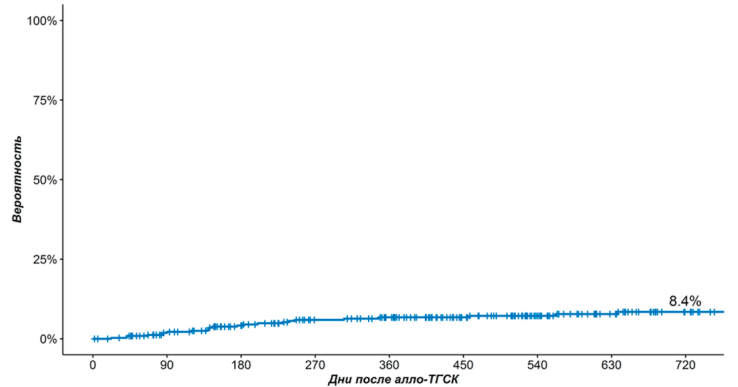


Рис. 1. Вероятность развития ИМ у пациентов после алло-ТГСК

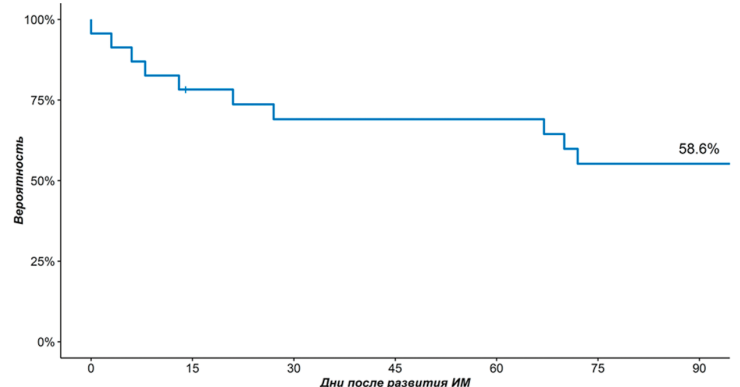


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с ИМ после алло-ТГСК

(ГМ) — у 7 (30,4%), культуры и ГМ у 7 (30,4%). Диагностически значимыми образцами были жидкость бронхоальвеолярного лаважа у 16 (69,6%) пациентов, сыворотка крови — у 4 (17,4%), мокрота — у 2 (8,7%), биоптат кожи — у 1 (4,4%). Культура грибов была представлена *A. niger* ($n=7$, 43,7%), *A. fumigatus* ($n=5$, 31,2%), другие *Aspergillus* ($n=4$, 25%), *Rhizomucor* ($n=2$, 12,5%), *Fusarium* ($n=1$, 6,3%). У всех больных было поражение легких, из них у 3 (13%) была диссеминация при диагностике. В дальнейшем диссеминация была отмечена у 9 (39%) больных. У 5 (21,7%) пациентов развился второй инвазивный микоз. Несоответствие между вариантами ИМ было у 4 пациентов (у 3 первый — ИАЛ, второй — мукормикоз; у 1 первый фузариоз — второй

ИАЛ), у 1 больного — разные возбудители (вначале *Aspergillus fumigatus*, затем *A. calidoustus* с природной резистентностью к вориконазолу). Умерло 11 (47,8%) больных, из них лейкопения сохранялась у 6 (54,5%), неконтролируемая РТПХ — у 6 (54,5%), несостоятельность трансплантата — у 3 (27,2%), инфекция кровотока — у 2 (18%), после 1-й алло-ТГСК 6 (54,5%) пациентов, после 2-й — 4 (36,3%), после 7-й — 1 (9%). Общая выживаемость больных с ИМ после алло-ТГСК в течение 90 дней составила 58,6% (рис. 2).

Заключение. У пациентов с ИМ после алло-ТГСК определено разнообразие возбудителей, высокая частота развития другого микоза, диссеминации и летальности.

Кучевалова О.Ю., Козель Ю.Ю., Дмитриева В.В., Панова Н.И., Козюк О.В.

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ ЛЕГОЧНОЙ ФОРМЫ МУКОРМИКОЗА У РЕБЕНКА С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Введение. Мукормикоз легких — тяжелое инфекционное осложнение у больных острым лимфобластным лейкозом, которое развивается редко и, как правило, на этапе высокодозной цитостатической терапии. Оно характеризуется чрезвычайно агрессивным, быстро прогрессирующим течением.

Цель. Представить клинический случай легочной формы мукормикоза у ребенка на этапе диагностики острого лимфобластного лейкоза.

Материалы и методы. Под наблюдением находился пациент В., 12 лет с диагнозом острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), осложненный пневмонией. Учитывая эпидемиологическую ситуацию, SARS-CoV-2 исключен. Микробиологическая диагностика включала микроскопическое, культуральное, иммуноферментное исследование на выявление: возбудителей атипичной пневмонии, уровня прокальцитонина (тест-системы «Вектор Бест», Россия), галактоманна (ГМ) (тест-системы XEMA GaLMAg EIA kit, Россия) и иммунохроматографический метод для определения *S. pneumoniae* (антиген в моче). В качестве образцов: бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и сыворотка крови.

Результаты. Пациент болен с 2020 г., когда появились первые симптомы заболевания (головные боли, недомогание и слабость, бледность). При первичном обследовании выявлены изменения в общем анализе крови (гиперлейкоцитоз до 200 тыс. кл/мкл, тромбоциты единичные). По результатам дообследования у ребёнка верифицирован основной диагноз: острый лимфобластный лейкоз L2, ИФТ T-II, CD1a-. На этапе диагностики острого лимфобластного лейкоза основное заболевание было осложнено развитием правосторонней пневмонии (по результатам СКТ органов грудной клетки). Принято решение о проведении инвазивной процедуры с целью получения БАЛ. БАЛ и сыворотка крови были направлены на исследование в лабораторию клинической микробиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. В первый день были получены следующие результаты: уровень ГМ в крови ИОП (индекс оптической плотности) — 0,12 (отрицательный), в БАЛ ИОП — 0,17 (отрицательный). Уровень прокальцитонина — 0,5 нг/мл (отрицательный), возбудители атипичной пневмонии и антиген *S. pneumoniae* не выявлены. Исследование с помощью световой микроскопии возбудителя не выявило, а с помощью

флуоресцентной микроскопии с калькофлуором белым в материале был обнаружен несептированный мицелий, ветвящийся под прямым углом (рис.). При культуральном микологическом исследовании результат был отрицательный — отсутствие роста на 2–5-е сутки. Таким образом, по совокупности всех полученных результатов был диагностирован инвазивный мукормикоз (ИМ) и незамедлительно начата противогрибковая терапия. По результатам СКТ грудной клетки через две недели от начала лечения ИМ был отмечен положительный результат в виде уменьшения очагов инфильтрации в легочной ткани. Противогрибковая терапия продолжена.

Заключение. Нехарактерным явилось то, что у ребенка развился мукормикоз легких в начальной стадии ОЛЛ (на этапе диагностики), до применения высокодозной цитостатической терапии. На любой стадии развития пневмонии у иммунокомпрометированных больных для выявления возбудителя требуется качественный забор биоматериала и расширенная лабораторная диагностика с применением всех современных методов, включая диагностику микозов.

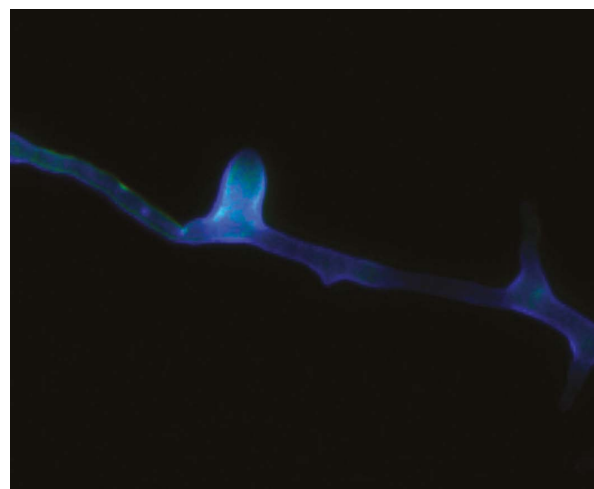


Рис. Микроскопия БАЛ; окраска калькофлуором белым; $\times 600$

Лепик Е.Е., Кондакова Е.В., Рудакова Т.А., Швецов А.Н., Пинегина О.Н., Попова М.О., Моисеев И.С., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д.

ЛОЖНОРЕФРАКТЕРНЫЙ ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ ПОСЛЕ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТКИ С АНГИОИММУНОБЛАСТНОЙ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМой

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Инвазивный аспергиллез является преобладающим среди инвазивных микозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в частности после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК).

Цель. Продемонстрировать клинический случай нетипичного течения инвазивного аспергиллеза после гапло-ТГСК.

Результаты. У женщины 37 лет в апреле 2009 г. диагностирована ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома. Больная получила несколько курсов химиотерапии: первая и вторая линии, включая CHOP и dexamethasone, без эффекта — в ноябре 2017 года развился

рецидив. Третья линия с включением брентуксимаб ведотина — достижение полного ответа. В мае 2018 года была выполнена первая гапло-ТГСК с зафиксированным неприживлением трансплантата. В июле 2018 года была проведена вторая гапло-ТГСК, сопровождавшаяся множеством осложнений на фоне гипофункции трансплантата. Посттрансплантационные осложнения включали в себя РТПХ кожи (4-я степень), печени (2-я степень); желудочно-кишечный тракт (3-я степень); бактериально-вирусный гастроэнтероколит. Самым серьезным осложнением была грибковая инфекция — на Д+41 выявлен вероятный инвазивный аспергиллез легких. На фоне терапии

вориконазолом достигнута положительная динамика. На Д+152 развитие кровохарканья с отрицательной динамикой исходного очага по КТ (рис. 1). С учетом того, что отрицательная динамика

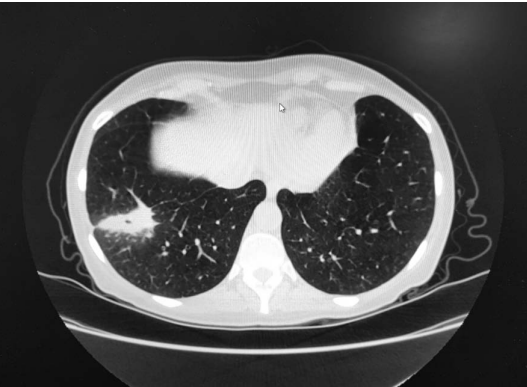


Рис. 1



Рис. 2

развивалась на фоне терапии вориконазолом, нельзя было исключать вероятный деструктивно-инвазивный микоз? (мукомикоз?). Проведенная диагностическая бронхоскопия не дала результатов.

На Д+164 выполнена резекция нижней доли правого легкого (рис. 2). При микологическом исследовании выделены *Aspergillus fumigatus* и *Candida* spp. Терапия вориконазолом была продолжена до полного разрешения грибковой инфекции и последующей отменой на Д+258.

Заключение. Мы продемонстрировали клинический случай лечения ложнорефрактерного инвазивного аспергиллеза легких пациентки с ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой после гапло-ТГСК с выполнением успешного неотложного диагностического оперативного вмешательства.

Мальчикова А.О.¹, Молчанова И.В.², Куцевалова О.Ю.³, Ветохина А.В.⁴, Клясова Г.А.¹

ЭТИОЛОГИЯ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И БЕЗ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РОССИИ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, ⁴ГБУЗ «Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница», г. Иркутск

Введение. Возбудители инвазивного кандидоза (ИК) характеризуются широким видовым разнообразием.

Цель. Определить видовой спектр возбудителей ИК у больных с гематологическими заболеваниями (ГЗ) и без ГЗ.

Материалы и методы. В проспективном многоцентровом исследовании (2005–2022 гг.) было проведено изучение *Candida* spp. — возбудителей инвазивного кандидоза, выделенных из стерильных образцов от больных с ГЗ и без ГЗ, находившихся на лечении в 4 центрах России. В анализ включали первый по видовой принадлежности штамм *Candida* spp., выделенный от больного. *Candida* spp. идентифицировали методом MALDI-TOF MS на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия) в отделе микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты. В течение 18 лет было изучено 663 *Candida* spp., из них от больных с ГЗ было выделено 243 (36,6%) штамма, от больных без ГЗ — 420 (81,5% штаммов от больных в ОРИТ), из крови — 557

(83,9%), из других стерильных локусов — 106 (16,0%). Среди других стерильных локусов *Candida* spp. чаще выделяли из асцитической жидкости ($n=62$, 9,4%), далее биоптатов ($n=17$, 2,6%), желчи ($n=14$, 2,1%), спинномозговой жидкости ($n=9$, 1,4%) и суставной жидкости ($n=4$, 0,6%). Преобладало выделение *Candida* spp. из гемокультуры (83,9%), особенно у больных с ГЗ (94,7% против 77,7%, $p<0,001$), в то время как у больных без ГЗ значимо чаще *Candida* spp. выявляли из асцитической жидкости (12,8% против 3,3%, $p<0,001$), желчи (3,1% против 0,4%, $p<0,001$) и спинномозговой жидкости (2,1% против 0%, $p=0,03$). В спектре возбудителей ИК (17 видов *Candida* spp.) преобладали *C. albicans* ($n=272$; 40,9%), *C. parapsilosis* ($n=148$; 22,3%), *C. glabrata* ($n=56$; 8,4%), *C. krusei* ($n=45$; 6,8%), *C. tropicalis* ($n=44$; 6,6%). Доля других видов не превышала 15%, среди них 3,5% *C. auris* ($n=23$), 3,6% *C. guilliermondii* ($n=24$), 2,4% *C. pelliculosa* ($n=16$), 1,8% *C. lusitanae* ($n=12$), 1,2% *C. kefyr* ($n=8$), 0,6% *C. lipolytica* ($n=4$), 0,6% *C. dubliniensis* ($n=4$), 0,3% *C. fabianii* ($n=2$), 0,3% *C. utilis* ($n=2$), 0,2% *C. orthopsilosis* ($n=1$), 0,2% *C. methapsilosis* ($n=1$), 0,2% *C. inconspicua* ($n=1$). Спектр возбудителей инвазивного кандидоза в двух анализируемых группах представлен в таблице. У больных с ГЗ значимо чаще детектировали *C. krusei* (11,9% против 3,8%, $p<0,001$), *C. tropicalis* (9,9% против 4,8%, $p=0,01$), *C. guilliermondii* (7,4% против 1,4%, $p<0,001$), *C. pelliculosa* (4,9% против 1,0%, $p=0,002$), в группе сравнения — *C. albicans* (46,3% против 31,7%, $p<0,001$) и *C. auris* (5,2% против 0,4%, $p<0,001$).

Заключение. Возбудители ИК в России характеризуются широким видовым разнообразием. Доля *C. albicans* не превышала 31,7% у больных с гематологическими заболеваниями и 46,3% в группе сравнения. Третью позицию в этиологии ИК у больных с гематологическими заболеваниями заняли *C. krusei* (11,9%), у больных без гематологических заболеваний — *C. glabrata* (10%). *C. auris* достоверно чаще детектировали у больных без гематологических заболеваний, и в этой группе больных они заняли четвертую позицию в спектре возбудителей. Кандидемия была основным проявлением ИК в двух анализируемых группах больных, однако у больных без гематологических заболеваний 12,8% штаммов были получены из асцитической жидкости.

Candida spp.	Candida spp. выделенные от больных		p
	с ГЗ, n (%)	без ГЗ, n (%)	
	Всего = 243	Всего = 420	
C.albicans	77 (31,7)	195 (46,3)	<0,001
C.parapsilosis	54 (22,2)	94 (22,3)	1,0
C.krusei	29 (11,9)	16 (3,8)	<0,001
C.tropicalis	24 (9,9)	20 (4,8)	0,01
C.guilliermondii	18 (7,4)	6 (1,4)	<0,001
C.glabrata	14 (5,8)	42 (10)	0,06
C.pelliculosa	12 (4,9)	4 (1,0)	0,002
C.lusitanae	7 (2,9)	5 (1,2)	0,13
C.kefyr	5 (2,1)	3 (0,7)	0,15
C.auris	1 (0,4)	22 (5,2)	<0,001
C.dubliniensis	1 (0,4)	3 (0,7)	1,0
C.orthopsilosis	1 (0,4)	0	0,4
C.lipolytica	0	4 (1,0)	0,3
C.fabianii	0	2 (0,5)	0,5
C.utilis	0	2 (0,5)	0,5
C.methapsilosis	0	1 (0,2)	1,0
C.inconspicua	0	1 (0,2)	1,0

Мальчикова А.О.¹, Фролова И.Н.¹, Молчанова И.В.², Куцевалова О.Ю.³, Ветохина А.В.⁴, Клясова Г.А.¹

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *CANDIDA SPP.* – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА: РЕЗУЛЬТАТЫ 18-ЛЕТНЕГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, ⁴ГБУЗ «Иркутская областного «Знак Почета» областная клиническая больница», г. Иркутск

Введение. За последние годы возросла доля возбудителей инвазивного кандидоза (ИК), не чувствительных к антимикотикам.

Цель. Изучить чувствительность к антимикотикам *Candida spp.*, выделенных из гемокультуры и других стерильных образцов.

Материалы и методы. В проспективном многоцентровом исследовании (2005–2022 гг.) было проведено изучение чувствительности *Candida spp.*, выделенных из стерильных образцов от больных с гематологическими заболеваниями и без гематологических заболеваний из 4 центров России. Идентификацию *Candida spp.* проводили методом MALDI-TOF MS на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия) в отделе микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) флуконазола, вориконазола, каспофунгина, анидулафунгина и амфотерицина В определяли методом микроразведений в бульоне RPMI-1640 (Sigma Aldrich, США) согласно рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI M27M44S, 2022 г.). Результаты чувствительности интерпретировали согласно критериям CLSI M27M44S и M57S (2022 г.) для всех штаммов, кроме *C. auris*. Для *C. auris* использовали критерии Центра по контролю и профилактике инфекционных заболеваний (CDC, 2020 г.). В каждое исследование были включены контрольные штаммы *C. parapsilosis* ATCC22019 и *C. albicans* ATCC90028.

Результаты. В течение 18 лет было исследовано 663 *Candida spp.* (243 от больных с гематологическими заболеваниями, 420 от больных без гематологических заболеваний; 557 из гемокультуры, 106 из других стерильных образцов). Основными возбудителями ИК были *C. albicans* ($n=272$; 40,9%), *C. parapsilosis* ($n=148$; 22,3%), *C. glabrata* ($n=56$; 8,4%), *C. krusei* ($n=45$; 6,8%), *C. tropicalis* ($n=44$; 6,6%), *C. guilliermondii* ($n=24$; 3,6%), *C. auris* ($n=23$; 3,5%). В таблице представлена

их чувствительность. Приобретенная резистентность к флуконазолу была выявлена у 84 (12,7%) *Candida spp.* (24 *C. albicans*, 23 *C. auris*, 18 *C. parapsilosis*, 14 *C. glabrata*, 3 *C. tropicalis*, 2 *C. guilliermondii*), к вориконазолу — у 59 (8,9%) штаммов (25 *C. albicans*, 23 *C. auris*, 4 *C. tropicalis*, 3 *C. krusei*, 2 *C. parapsilosis*, 2 *C. guilliermondii*). Включая штаммы с природной устойчивостью, резистентными к флуконазолу были 129 (19,5%) *Candida spp.*, к вориконазолу — 115 (17,4%) *Candida spp.* Приобретенная резистентность к анидулафунгину была определена у 10 (1,5%) штаммов (4 *C. guilliermondii*, 3 *C. parapsilosis*, 2 *C. glabrata*, 1 *C. krusei*), к каспофунгину — у 18 (2,7%) *Candida spp.* (8 *C. guilliermondii*, 4 *C. krusei*, 3 *C. parapsilosis*, 2 *C. glabrata*, 1 *C. lusitanae*). Было выделено 10 (1,5%) штаммов *Candida spp.* со значениями МПК амфотерицина В более 2 мкг/мл, среди которых 7 *C. auris*, 2 *C. krusei* и 1 *C. tropicalis*.

Заключение. Приобретенная резистентность *Candida spp.* определена наиболее высокой к азолам (к флуконазолу 13%, к вориконазолу 9,0%). Резистентность к эхинокандинам не превышала 3% и была детектирована среди *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* и *C. glabrata*. Сохраняется высокая активность *in vitro* амфотерицина В.

Таблица. *In vitro* активность азолов, эхинокандинов и амфотерицина В среди *Candida spp.*

<i>Candida spp.</i> (n)	МПК ₅₀ /МПК ₉₀ /% чувствительных штаммов*				
	Анидулафунгин	Каспофунгин	Вориконазол	Флуконазол	Амфотерицин В
<i>C. albicans</i> (272)	0,008/0,032/99,6	0,016/0,064/100	0,032/0,5/87,1	0,125/4/88,6	0,25/1/100
<i>C. parapsilosis</i> (148)	0,125/1/95,9	0,25/0,5/95,9	0,032/0,25/87,2	0,25/16/84,5	0,064/0,5/100
<i>C. glabrata</i> (56)	0,016/0,125/96,4	0,016/0,125/94,6	0,125/2/н.о.	4/32/**	0,25/1/100
<i>C. krusei</i> (45)	0,032/0,25/91,1	0,125/0,5/80	0,125/1/84,4	32/64/п.р.	0,25/1/95,6
<i>C. tropicalis</i> (44)	0,008/0,032/100	0,016/0,064/100	0,032/0,25/88,6	0,125/2/90,9	0,064/0,5/97,7
<i>C. guilliermondii</i> (24)	1/8/79,2	0,5/16/66,7	0,064/0,5/91,7	1/8/91,7	0,125/1/100
<i>C. auris</i> (23)	0,032/2/100	0,032/2/100	64/64/0	128/128/0	1/4/69,6

Примечание: н.о. — не определено, п.р. — природная резистентность, *для амфотерицина В — % штаммов «дикого» типа, без приобретенных механизмов резистентности, **чувствительные дозозависимые 75%

Мальчикова А.О.¹, Хрульнова С.А.¹, Хабибуллин Н.Р.¹, Фролова И.Н.¹, Ветохина А.В.², Клясова Г.А.¹

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ПРЕПАРАТАМ, ПРОДУКЦИЯ БИОПЛЕНОВ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ *CANDIDA AURIS*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ²ГБУЗ «Иркутская областного «Знак Почета» областная клиническая больница», г. Иркутск

Введение. *Candida auris* — мультирезистентный патоген, частота которого в спектре возбудителей кандидемии возрастает с каждым годом.

Цель. Исследовать чувствительность к противогрибковым препаратам, продукцию биопленок и генетическое разнообразие *C. auris*, выделенных из крови.

Материалы и методы. В ходе проспективного многоцентрового исследования (2018–2022 гг.) была проведена идентификация 23 штаммов *C. auris*, выделенных из гемокультуры от больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В анализ включали первый по видовой принадлежности штамм *C. auris*, выделенный от больного. Все штаммы были идентифицированы методом матрично-активированной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной (MALDI-TOF) масс-спектрометрии на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия) в отделе микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) флуконазола, вориконазола, каспофунгина, анидулафунгина и амфотерицина В определяли методом микроразведений в бульоне RPMI-1640 (Sigma Aldrich, США) согласно рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI M27M44S, 2022 г.). Результаты

чувствительности интерпретировали согласно критериям Центра по контролю и профилактике инфекционных заболеваний (CDC, 2020 г.). В каждое исследование были включены контрольные штаммы *C. parapsilosis* ATCC22019 и *C. albicans* ATCC90028. Определение способности *C. auris* продуцировать биопленки проводили спектрофотометрическим методом с использованием соли тетразолия (Sigma-Aldrich, США). Штаммы, имеющие значение оптической плотности от 0,1 и более, оценивали как образующие биопленки, менее 0,1 — как не способные к формированию биопленок. Регионы ITS, D1-D2 рДНК и ген *ERG11* были секвенированы по Сэнгеру. Нуклеотидные последовательности анализировали с помощью программного обеспечения Vector NTI Advance, филогенетический анализ — MEGA X. Нуклеотидные последовательности регионов ITS, D1-D2 рДНК и гена *ERG11* *C. auris*, принадлежащих разным генетическим линиям, были получены из базы GenBank, NCBI.

Результаты. Всего в анализ было включено 23 *C. auris*, выделенных из гемокультуры от больных в ОРИТ (1 больной с гематологическим заболеванием, 7 — с COVID-19, 15 — без без опухоли системы крови). Чувствительность *C. auris* к антимикотикам представлена в таблице. Все *C. auris* были резистентны к флуконазолу и вориконазолу, сохраняли чувствительность к каспофунгину и анидулафунгину. Амфотерицин В был не активен *in vitro* в отношении 7 (30,4%)

Таблица. Чувствительность *Candida auris* (критерии Centers for Disease Control and Prevention - CDC, 2020)

Антимикотик	Чувствительные, n (%)	Резистентные, n (%)	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀ , мкг/мл
Флуконазол	0	23 (100%)	128	128
Вориконазол	0	23 (100%)	64	64
Каспофунгин	23 (100%)	0	0,032	2
Анидулафунгин	23 (100%)	0	0,032	2
Амфотерицин В	16 (69,6%)	7 (30,4%)	1	4

штаммов. У всех штаммов *C. auris* была детектирована способность к формированию биопленок. При анализе нуклеотидных последовательностей регионов ITS, D1-D2 рДНК 100% *C. auris* были отнесены к южноазиатскому кладу (Clade I). У всех изолятов была выявлена мутация K143R в гене *ERG11*, которая ведет к формированию устойчивости к азолам.

Закключение. Все штаммы *C. auris* были выделены из гемокультуры от больных в ОРИТ. Эхинокандины проявляли активность *in vitro* в отношении всех *C. auris*, в то время азола были резистентными. Все азолрезистентные штаммы несли мутацию K143R в гене *ERG11*. *C. auris* принадлежали к одной генетической линии — южноазиатскому кладу (Clade I), широко распространенному по всему миру и характеризующемуся высокой долей содержания изолятов с множественной резистентностью. Продукция биопленок была детектирована у всех *C. auris*.

Мальчикова А.О., Фролова И.Н., Клясова Г.А.

МИКОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва

Введение. Микологическая диагностика инвазивного аспергиллеза легких (ИАЛ) включает люминесцентную микроскопию, определение антигена галактоманнан (ГМ) и культуральное исследование.

Цель. Оценить чувствительность разных методов в диагностике ИАЛ у больных с гематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены больные ФГБУ «НМИЦ гематологии» с гематологическими заболеваниями и ИАЛ (2000–2022 гг.) Все случаи ИАЛ были микологически подтвержденными и включали варианты «доказанный» и «вероятный» (критерии EORTC/MSG, 2020 г.). Индекс оптической плотности (ИОП) ГМ считали положительным при значениях в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) ≥1,0, в сыворотке крови ≥0,5, в биоптате легкого ≥0,5. Культуру *Aspergillus* spp. получали на среде Чапека или Сабуро с декстрозой. Идентификацию грибов проводили на основании морфологии (de Hoog G.S. et al., 2021) и методом масс-спектрометрии.

Результаты. В течение 23 лет в исследование включили 445 больных с ИАЛ, из них у 434 (97,5%) — «вероятный» ИАЛ, у 11 (2,5%) — «доказанный». Больные ИАЛ имели острый миелоидный лейкоз (n=170, 37,4%), острый лимфобластный лейкоз (n=90, 19,8%), неходжкинские лимфомы (n=74, 16,3%), апластическую анемию (n=34, 7,5%), множественную миелому (n=28, 6,1%), миелодиспластический синдром (n=20, 4,4%), острый промиелоцитарный лейкоз (n=15, 3,3%), хронический миелолейкоз (n=8, 1,8%), другие (n=11, 2,4%). Исследуемыми образцами были: БАЛ у 377 (84,7%) больных, биоптаты легкого — у 11 (2,5%), мокрота — у 25 (5,6%), сыворотка крови — у 369 (82,9%). Положительные значения ИОП ГМ были определены у 321 (76,2%) из 421 больных ИАЛ, культура *Aspergillus* spp. — у 221 (53,5%) из 413, септированный мицелий при микроскопии — у 72 (30,4%) из 237 (таблица 1). Положительный ИОП ГМ определялся достоверно чаще в сравнении с выделением *Aspergillus* spp. (76,2% против 53,5%, p<0,001)

Таблица 1. Частота положительных значений лабораторных тестов для диагностики ИАЛ у больных с гематологическими заболеваниями

Диагностика ИАЛ	Всего n/N (%)
Положительный ИОП ГМ	321/421 (76,2)*
• Кровь • БАЛ • БАЛ+кровь • Биоптат легкого	172/369 (46,6)* 96/377 (25,5) 50/245 (20,4) 3/11 (27,3)
Культура <i>Aspergillus</i> spp.	221/413 (53,5)*
• БАЛ • Биоптат • Мокрота	186/377 (49,3) 10/11 (90,9) 25/25
• Монокультура • Сочетание	209/221 (94,6) 12/221 (5,4)
Септированный мицелий при микроскопии	72/237(30,4)

Примечание: n/N - число положительных образцов/всего исследуемых образцов, * - p<0,001.

и микроскопией (76,2% против 30,4%, p<0,001). Преобладало выделение *Aspergillus* spp. из образцов в сравнении с выявлением септированного мицелия при микроскопии (53,5% против 30,4%, p<0,001). *Aspergillus* spp. были получены из жидкости БАЛ у 186 (49,3%) из 377 больных, из биоптатов у 10 (90,9%) из 11 (у 1 больного ИОП ГМ — 1,653). У 12 (5,4%) больных были сочетания *Aspergillus* spp. У 9 (3,8%) из 237 больных при микроскопии был выявлен септированный мицелий без позитивной культуры, но определен положительный ИОП ГМ. В структуре возбудителей ИАЛ доминировали *A. fumigatus* (40,5%) и *A. flavus* (22,4%), реже был *A. niger* (16,4%), таблица 2. Доля редких видов *Aspergillus* составила 20,7%. Природную резистентностью к азолам имели 2,2% *Aspergillus* spp. (5 *A. calidouustus*), к амфотерицину В — 6,5% (7 *A. nidulans*, 4 *A. terreus*, 3 *A. alliaceus*, 1 *A. ochraceus*). Положительные значения ИОП ГМ одновременно в крови и в БАЛ были только у 50 (20,4%) из 245 больных. Частота детекции положительного ИОП ГМ была значимо выше в сыворотке крови (46,6%) в сравнении с жидкостью БАЛ (25,5%), исследованиями одновременно из крови и БАЛ (20,4%) и биоптатом легкого (27,3%), p<0,001.

Закключение. Для микологической диагностики ИАЛ следует использовать все лабораторные методы, включая микроскопию,

Таблица 2. Этиология ИАЛ

Вид <i>Aspergillus</i>	Всего 232 N(%)
<i>Aspegillus fumigatus</i>	94 (40,5)
<i>Aspegillus flavus</i>	52 (22,4)
<i>Aspegillus niger</i>	38 (16,4)
<i>Aspegillus versicolor</i>	12 (5,2)
<i>Aspergillus sydowii</i>	7 (3)
<i>Aspergillus nidulans</i>	7 (3)
<i>Aspergillus calidouustus</i>	5 (2,2)
<i>Aspergillus terreus</i>	4 (1,7)
<i>Aspergillus alliaceus</i>	3 (1,3)
<i>Aspergillus niveus</i>	2 (0,9)
<i>Aspergillus oryzae</i>	2 (0,9)
<i>Aspergillus spp.</i>	2 (0,9)
<i>Aspergillus ochraceus</i>	1 (0,4)
<i>Aspergillus ornatii</i>	1 (0,4)
<i>Aspergillus candidus</i>	1 (0,4)
<i>Aspergillus flavipes</i>	1 (0,4)

культуру и определение ИОП ГМ. Основными образцами являются БАЛ (84,7%) и сыворотка крови (82,9%). Наиболее высокой чувствительностью обладает тест по детекции антигена ГМ (76,2%).

Отмечена высокая частота выделения *Aspergillus* spp. из БАЛ (49,3%). Выявлено разнообразие *Aspergillus* spp, часть из них была с природной резистентностью к амфотерицину В (6,5%) и к вориконазолу (2,2%).

Мальчикова А.О., Клясова Г.А.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА МУКОРМИКОЗА И ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ, ВЫЗВАННЫХ МИЦЕЛИАЛЬНЫМИ ГРИБАМИ NON-*ASPERGILLUS*, У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Согласно Международным рекомендациям (EORTC/MSG, 2020 г.) микологическое подтверждение инвазивных микозов (ИМ), вызванных грибами поп-*Aspergillus*, заключается в люминесцентной микроскопии с окраской калькофлуором и выделении культуры грибов из биологических образцов, вовлеченных в патологический процесс.

Цель. Провести сравнительное изучение чувствительности используемых методов в диагностике мукомикоза и других ИМ, вызванных мицелиальными грибами поп-*Aspergillus*, у больных с гематологическими заболеваниями и ИМ.

Материалы и методы. В проспективное исследование (2005–2022 гг.) было включено 70 больных с гематологическими заболеваниями и ИМ, вызванным мицелиальными грибами поп-*Aspergillus*. Диагностика включала микроскопию образцов (69 — люминесцентная микроскопия с окраской калькофлуором белым, 1 (*Fusarium* spp. из гемокультуры) — световая микроскопия с окраской по Граму) и культуральное исследование. Культуру грибов получали на агаризованной среде Чапека или Сабуро с декстрозой, инкубируя чашки Петри в течение 5 дней при температуре 30 и 37 °C. Все штаммы грибов были идентифицированы на основании морфологии (de Hoog G.S. et al., 2021) и методом MALDI-TOF MS.

Результаты. За 18 лет ИМ, вызванные грибами поп-*Aspergillus*, были диагностированы у 70 больных, из них мукомикоз — у 48 (68,6%) больных, другие ИМ — у 22 (31,4%). В структуре больных ИМ преобладали острые лейкозы (64,3%). При диагностике мукомикоза бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) исследовали у 52,1% больных, биоптаты — у 41,7%, таблица. Культура *Mucorales* из жидкости БАЛ была получена у 21 (84%) больного, из биоптата — у 15 (75%). Микроскопия была положительна у 88,9% больных. У 9 (20%) больных мукомикоз был верифицирован только на основании микроскопии. Основные возбудители мукомикоза — *Mucor* spp. (35,8%), *Rhizomucor* spp. (25,6%), *Rhizopus* spp. (23,1%), *Lichtheimia corymbifera* (10,3%), *Cunninghamella* spp. (5%). При диагностике ИМ, вызванных другими мицелиальными грибами поп-*Aspergillus*, бронхоальвеолярный лаваж выполняли у 63,6% больных, биопсию — у 27,3%

соответственно. Культура грибов была детектирована из всех биологических образцов, септированный мицелий — из 11 (52,4%). Спектр возбудителей ИМ: *Fusarium* spp. (13,1%), *Acremonium* spp. (9,8%), далее *Altarnaria altarnata* (3,3%), *Paecilomyces variotii* (3,3%), *Purpureocillium lilacinum* (1,6%), *Bipolaris* spp. (1,6%), *Scedosporium* spp. (1,6%), *Trichophyton rubrum* (1,6%). Мукомикоз в сравнении с ИМ, вызванными другими мицелиальными грибами поп-*Aspergillus*, статистически значимо чаще был диагностирован с помощью микроскопии (20% против 0%, $p=0,048$), при этом в группе сравнения чаще получали культуру грибов (50% против 16,7%, $p=007$).

Заключение. При подозрении на мукомикоз практически в половине случаев использовали биоптаты тканей и органов. При диагностике мукомикоза во всех случаях следует проводить флуоресцентную микроскопию, поскольку в части случаев не удается получить культуру грибов. Все возбудители ИМ, вызванные другими мицелиальными грибами поп-*Aspergillus*, были выявлены с помощью культурального метода.

Таблица. Микологическая диагностика ИМ, вызванными мицелиальными грибами поп-*Aspergillus*, у больных с гематологическими заболеваниями

Показатель	Мукомикоз N (%)	Другие ИМ, вызванные мицелиальными грибами поп- <i>Aspergillus</i> , N (%)	P
	Всего 48	Всего 22	
Исследуемые образцы			
БАЛ	25 (52,1)	14 (63,6)	0,4
Биопсия	20 (41,7)	6 (27,3)	0,3
Мокрота	3 (6,3)	1 (4,5)	1,0
Кровь	0	1 (4,5)	1,0
Диагностика ИМ			
Микроскопия	40/45 (88,9)	11/21 (52,4)	0,003
• БАЛ	20/25 (80)	5/14 (35,7)	0,01
• Биопсия	20/20 (100)	5/6 (83,3)	0,2
• Кровь	0	1/1	1,0
Культуральное исследование	39/48 (81,3)	22/22 (100)	0,048
• БАЛ	21/25 (84)	14/14	0,2
• Биопсия	15/20 (75)	6/6	0,3
• Кровь	0	1/1	1,0
Культура+микроскопия	31/45 (68,9)	11/21 (52,4)	0,3
Только культура	8/48 (16,7)	11/22 (50)	0,007
Только микроскопия	9/45 (20,0)	0/21	0,048

Миронова Д.А., Клясова Г.А., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н.

ПРОФИЛАКТИКА ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРВОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРИОД НЕЙТРОПЕНИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Профилактика инвазивных микозов (ИМ) в период нейтропении у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является необходимой. Выделяют первичную и вторичную профилактику антимикотиками.

Цель. Изучить эффективность антимикотиков в режиме первичной и вторичной профилактики в период нейтропении у пациентов после первой алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты, находившиеся на лечении в НМИЦ гематологии (2021–2022 гг.) после первой алло-ТГСК. Все пациенты были в одностенных палатах, оснащенных НЕРА-фильтрами. В период лейкопении (лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) первичную профилактику проводили флуконазолом

400 мг/сут, при наличии остаточных изменений в легких, не связанных с ИМ, — вориконазолом (по 200 мг 2 раза) или эхинокандином (микафунгин 50 мг или каспофунгин 50 мг), при повышении печеночных показателей — эхинокандином. Для вторичной профилактики назначали антимикотик согласно варианту перенесенного ИМ.

Результаты. Всего было выполнено 179 алло-ТГСК. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Медиана длительности нейтропении составила 20 (7–90) дней. Первичную противогрибковую профилактику проводили 166 (93%) пациентам, вторичную — 13 (7%). Для первичной профилактики назначали флуконазол 154 (93%) пациентам, вориконазол — 7 (4%), эхинокандин — 5 (3%, из них каспофунгин $n=3$, микафунгин $n=2$). Вторичную

профилактику проводили 13 пациентам, из них в анамнезе инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) у 10 (профилактика вориконазолом), мукормикоз — у одного (профилактика изавуконазолом), предполагаемый гепатолиенальный кандидоз — 1 (профилактика микафунгином), продолжение лечения ИАЛ проводилось 1 пациенту (липосомальный амфотерицин В в сочетании с каспофунгином). Приживление трансплантата констатировано у 166 (93%) пациентов, а у 13 — приживления не было. Инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) развился у 3 (2%) пациентов, из них у 2 на фоне профилактики ($n=1$ первичная, флуконазол, $n=1$ вторичная, вориконазол), а у одного — на фоне превентивной терапии каспофунгином; у двух пациентов не было приживления. ИАЛ развился у одной больной ОМЛ на +43 день алло-ТГСК (лейкоциты $0,04 \times 10^9/\text{л}$) с длительностью

лейкопении 49 дней, дальнейшее лечение проводилось вориконазолом с излечением. У второго больного с первичным миелофиброзом и превентивной терапией каспофунгином в течение 23 дней ИАЛ развился на +37 день алло-ТГСК (лейкоциты $0,01 \times 10^9/\text{л}$) с длительностью нейтропении 63 дня, проводилась терапия липидной формой амфотерицина В, летальный исход был констатирован на 10-й день диагностики ИАЛ. У 3-го больного развитие ИАЛ (ОМЛ) произошло на фоне вторичной профилактики вориконазолом с длительностью лейкопении 90 дней, была проведена замена на липидную форму амфотерицина В с эффектом (летальный исход через 7 мес от рецидива ОМЛ). Назначение системных антимикотиков было у 24 (13%) пациентов, эмпирически и превентивно с сопоставимой частотой (по 8%), назначали в основном эхинокандин (таблица 2). Модификация противогрибковой профилактики была у 9 (5%) пациентов. В основном по причине несостоятельности трансплантата и длительной нейтропении проводили замену флуконазола на эхинокандин. Медиана длительности вторичной профилактики была несколько короче, чем первичной (27 дней против 31 дня).

Заключение. Отмечена эффективность проводимой противогрибковой профилактики. ИМ возникли у прогностически неблагоприятной когорты больных, в то же время у 13% пациентов была необходимость назначения системных антимикотиков, а у 5% — модификация режима профилактики.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	аллоТГСК, n (%)
Пол	
мужчины	80 (45)
женщины	99 (55)
Возраст медиана, диапазон	37 (18-64)
Диагноз	
Острый миелоидный лейкоз	76 (42)
Острый лимфобластный лейкоз	58 (32)
Миелодиспластический синдром	26 (14)
Апластическая анемия	9 (5)
Хронический миелобластный лейкоз	5 (3)
другие	5 (3)
Тип донора	
Гаплоидентичный	65 (36)
Родственный HLA-идентичный	47 (26)
Неродственный частично совместимый	15 (8)
Неродственный HLA-идентичный	52 (29)
Кондиционирование пониженной интенсивности (RIC) миелоаблативное (MAC)	166 (93) 13 (7)
Источник ГСК	
Стволовые клетки крови	163 (91)
Костный мозг	16 (9)
Длительность нейтропении Медиана, диапазон	20 (7-90)
Восстановление лейкоцитов $>1 \times 10^9/\text{л}$ да нет	166 (93) 13 (7)

Таблица 2. Изменение тактики противогрибковой профилактики

	Первичная профилактика N=166 n, (%)	Вторичная профилактика N=13 n, (%)	Всего N=179 n, (%)
Развитие ИМ ИАЛ	2 (1,2)	1 (8)	3 (2)
Назначение системных антимикотиков	23 (14)	1 (8)	24 (13)
Эмпирическая терапия	11 (7)	1 (8)	12 (8)
-микафунгин	7	1	8
-каспофунгин	3	—	3
-андиулафунгин	1	—	1
Превентивная терапия	12 (7)	—	12 (8)
-вориконазол	2	—	2
-микафунгин	6	—	6
-каспофунгин	3	—	3
-амфотерицин В	1	—	1
Изменение в профилактике	9 (5)	—	9 (5)
Несостоятельность трансплантата (37-64 дня)	5 (3)	—	5 (3)
-микафунгин	4	—	4
-каспофунгин	1	—	1
Удлинение QT	2 (1)	—	2 (1)
-каспофунгин	2	—	2
Гепатотоксичность	2 (1)	—	2 (1)
-изавуконазол	1	—	1
-андиулафунгин	1	—	1
Длительность профилактики Медиана, диапазон	31 (8-91)	27 (12-44)	31 (8-91)

Миронова Д.А., Клясова Г.А., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н.

ПРОФИЛАКТИКА ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ (ИМ) У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ВТОРОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРИОД НЕЙТРОПЕНИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. В последние годы наблюдается увеличение повторных трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель. Оценить противогрибковую профилактику у пациентов в период нейтропении после второй алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты после второй алло-ТГСК, выполненной в НМИЦ гематологии (2021–2022 гг.). Все пациенты были в одностельных палатах, оснащенных НЕРА-фильтрами. Первичную противогрибковую профилактику

в период лейкопении (лейкоцитов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$) проводили эхинокандином (микафунгин 50 мг или каспофунгин 50 мг), флуконазолом (400 мг/сут); при наличии остаточных изменений в легких, не связанных с инвазивным микозом (ИМ), — вориконазолом (400 мг/сут) или позаконазолом (600 мг/сут). Для вторичной профилактики назначали антимикотик согласно варианту ИМ. Назначение системных антимикотиков при персистирующей температуре на фоне антибиотиков и отсутствии пневмонии расценивали как эмпирическое, при наличии пневмонии и отсутствии микологического подтверждения — как превентивное.

Результаты. За анализируемый период было выполнено 22 повторные алло-ТГСК. Характеристика больных представлена в таблице. Медиана возраста больных составила 37,5 года (21–63); преобладали больные острыми лейкозами (75%), после гаплоидентичной алло-ТГСК (77%), кондиционирования пониженной интенсивности (96%), с источником трансплантата — стволовые клетки крови (100%). Медиана длительности нейтропении составила 77 (11–141) дней. Первичная противогрибковая профилактика была проведена 19 (86%) пациентам, вторичная — 3 (14%). Для первичной профилактики назначали эхинокандин 13 (68%) пациентам, флуконазол — 2 (11%); с остаточными изменениями в легких вне ИМ в анамнезе — вориконазол — 3 (16%), позаконазол — 1 (5%). Вторичная профилактика проводилась вориконазолом 3 пациентам (14%) по причине инвазивного аспергиллеза легких (ИАЛ) в анамнезе. У 6 (31%) пациентов не было приживления трансплантата. ИМ (мукоormикоз легких) развился у одного больного (4,6%) с МДС на +13 день второй алло-ТГСК (длительность нейтропении 87 дней) на фоне профилактики позаконазолом. Назначение других системных антимикотиков было 7 (31,8%) пациентам, преобладало превентивное применение (18,1%), а у 2 (9%) было изменение препарата для профилактики из-за гепатотоксичности (замена на изавуконазол и анидулафунгин). Медиана профилактики составила 30 дней.

Заключение. У больных после второй алло-ТГСК отмечено преобладание в назначении эхинокандина для профилактики ИМ. ИМ развился только у одного пациента, но у каждого третьего пациента возникла необходимость в назначении других системных антимикотиков по причине сохраняющейся температуры.

Таблица. Характеристика пациентов после повторной аллоТГСК в период нейтропении

Характеристика	Пациенты после повторной аллоТГСК, n (%) Всего N=22
Пол	
мужчины	9 (41)
женщины	13 (59)
Возраст, медиана (диапазон)	37,5 (21-63)
Диагноз	
Острый миелоидный лейкоз	10 (45)
Острый лимфобластный лейкоз	6 (27)
Миелодиспластический синдром	3 (14)
Хронический миелолейкоз	2 (9)
Миелофиброз	1 (4)
Тип донора	
Гаплоидентичный	17 (77)
Родственный частично совместимый	3 (14)
Родственный	2 (9)
Кондиционирование пониженной интенсивности	21 (96)
миелоаблативное	1 (4)
Источник гемопоэтических стволовых клеток	
Стволовые клетки крови	22 (100)
Длительность нейтропении медиана (диапазон)	77 (11-141)

Пискунова И.С., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Костина И.Э., Мальчикова А.О., Силаев М.А., Данишян К.И., Клясова Г.А.

ДОКАЗАННЫЙ МУКОРМИКОЗ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ (В-ХЛЛ) ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ COVID-19-ИНФЕКЦИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Развитие инфекций при В-ХЛЛ, как правило, происходит при проведении иммунохимиотерапии, а среди возбудителей преобладают бактерии, реже грибы.

Цель. Представить клинический случай доказанного мукоормикоза легких у пациента с В-ХЛЛ, который развился после перенесенной COVID-19-инфекции, до начала проведения специфической терапии.

Результаты. Пациенту 57 лет, диагноз В-ХЛЛ был установлен в феврале 2021 г. (стадия В по Binnet, нмIGHV, del13q14). Показаний к противоопухолевой терапии не было. В марте 2021 г. был госпитализирован в связи с двухсторонней полисегментарной пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. По этому поводу пациент получал

дексаметазон, левофлоксацин, эноксапарин и был выписан с улучшением. Через два дня после выписки отметил появление фебрильной лихорадки, вновь был госпитализирован в инфекционный стационар г. Москвы. На КТ органов грудной клетки в апреле 2021 г. в правом легком было выявлено полостное образование 52×33×59 мм и впервые по характеру радиологических изменений был заподозрен инвазивный аспергиллез легких. Пациенту был проведен бронхоальвеолярный лаваж, однако при микробиологическом исследовании культуры микроорганизмов не было получено, антиген *Aspergillus* был отрицательный. По поводу выявленных изменений в легких с апреля по июнь 2021 г. пациент получал вориконазол, линезолид, доксициклин. В динамике на КТ грудной клетки было отмечено некоторое сокращение размеров образования. В сентябре 2022 г. была констатирована прогрессия В-ХЛЛ — лейкоцитоз $91,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз 92%, увеличение лимфоузлов и селезенки, появление В-симптомов, которые явились показанием для проведения лечения В-ХЛЛ. По данным КТ органов грудной клетки от 17.09.2022 г. сохранялся очаг уплотнения размером

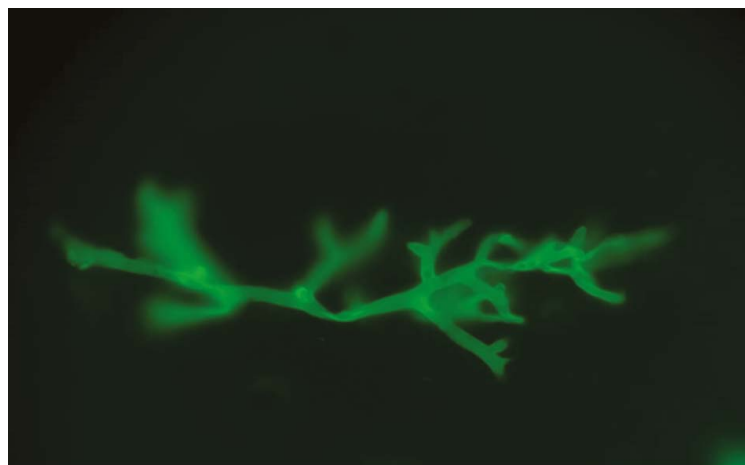


Рис. 1. Несептированный мицелий грибов порядка Mucorales. Флуоресцентная микроскопия биоптата легкого с окраской калькофлуором белым. Увеличение $\times 40$

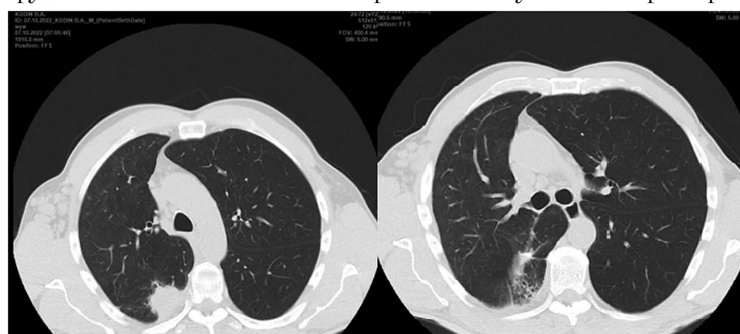


Рис. 2. КТ органов грудной клетки до операции. Очаг уплотнения в S6 правого легкого размерами 35×31 мм

Рис. 3. КТ органов грудной клетки после операции (+10 дней), на фоне противогрибковой терапии

35х31мм в S6 правого легкого неясного генеза. Ввиду высокого риска прогрессии пневмонии на фоне специфического лечения В-ХЛЛ, отсутствия данных о возбудителе, наличии солитарного очага в легких было принято решение о проведении оперативного вмешательства. Резекция средней доли правого легкого была проведена 10.10.2022 г. В день операции при флуоресцентной микроскопии биоптата легкого был обнаружен несептированный мицелий, характерный для грибов порядка Mucorales (рис. 1). Установлен диагноз доказанного мукормикоза легких. По результатам гистологического исследования было выявлено гранулематозное воспаление грибковой этиологии с микроабсцедированием. Пациенту был назначен липидный комплекс амфотерицина В 5 мг/кг (11.10.2022–18.10.2022). На 7-й день его применения в связи с развитием нефротоксичности (креатинин 235 мкмоль/л) была проведена замена на позаконазол в табл. (в 1-й день в дозе 600 мг/сут внутрь, во 2-й и далее по 300 мг/сут). После оперативного лечения и на фоне применения антимикотиков была отмечена положительная

КТ-динамика в легких (рис. 2, 3). После выписки из стационара пациент продолжил лечение изавуконазолом в табл. 200 мг/сут внутрь с 01.11.2022 г. по 30.11.2022 г. При контроле КТ органов грудной клетки от 02.12.2022 г. была отмечена дальнейшая положительная динамика. По поводу В-ХЛЛ была начата таргетная терапия ингибитором ТКБ акалабрутинибом 100 мг/сут внутрь (доза редуцирована на 50% согласно инструкции при назначении с ингибитором цитохрома Р450), на фоне вторичной профилактики изавуконазолом 200 мг/сут внутрь.

Заключение. Одним из тяжелых осложнений у пациента с иммунодефицитом после перенесенной коронавирусной инфекции стало развитие мукормикоза легких. Хирургическое вмешательство при подозрении на грибковое поражение лёгких явилось обоснованной стратегией. Подход к специфической терапии В-ХЛЛ при ассоциации с инвазивным микозом должен быть тщательно взвешен с учетом возможных осложнений и проводиться параллельно с противогрибковой терапией.

Пинегина О.Н.¹, Попова М.О.², Маркелов В.В.², Рогачева Ю.А.², Баранова И.Б.², Роднева Ю.А.², Волкова А.Г.², Николаев И.Ю.², Зайцева А.Н.², Швецов А.Н.², Спиридонова А.А.¹, Голощапов О.В.², Быкова Т.А.², Пайна О.В.², Слесарчук О.А.², Казанцев И.Ю.², Власова Ю.Ю.², Аюбова Б.И.², Богомолова М.В.², Смирнова А.Г.², Михайлова Н.Б.², Владовская М.Д.², Зубаровская Л.С.², Бондаренко С. Н.², Кулагин А.Д.²

ЭТИОЛОГИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ²НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Вследствие выраженного иммунодефицита пациенты онкогематологического профиля при проведении им противоопухолевой терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) являются группой риска развития инвазивных микозов (ИМ). Спектр возбудителей ИМ постоянно расширяется, в то время как понимание распространенности, этиологии и анализа локальных данных являются актуальной задачей с целью разработки оптимальных протоколов диагностики, профилактики и лечения ИМ.

Цель. Проанализировать частоту и этиологию возбудителей ИМ у пациентов клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой за период с 2014 по 2022 г.

Материалы и методы. В период с 2014 по 2022 г. было проведено 3484 ТГСК: 1507 алло-ТГСК и 728 ауто-ТГСК у взрослых и 795 алло-ТГСК и 454 ауто-ТГСК у детей, суммарно пролечено более 30 000 пациентов. Для установления диагноза ИМ использовали критерии EORTC/MSG 2008 и 2020 гг. Лабораторная диагностика ИМ включала в себя прямую световую и флуоресцентную микроскопию биологического материала с калькофлуором белым, а также культуральное исследование. Посевы осуществляли на агар и бульон Сабуро и инкубировали при температуре 28 и 35 °С до получения роста культуры. Диагностику фунгемии и инвазивного кандидоза проводили

Таблица. Частота микробиологически подтвержденных ИМ при проведении ТГСК

	Инвазивный аспергиллез	Инвазивный кандидоз	Мукормикоз	ИМ, обусловленный редкими возбудителями
Ауто-ТГСК	0,34%	0,59%	0,25%	0,42%
дети	0%	1,1%	0%	0,44%
взрослые	0,55%	0,27%	0,41%	0,41%
Алло-ТГСК	4,34%	1,65%	0,22%	0,78%
дети	2,89%	2,01%	0%	1,13%
взрослые	5,11%	1,46%	0,41%	0,6%

с использованием флаконов для гемокультивирования Bactec (Becton Dickinson) и BactAlert (bioMerieux). Идентификацию возбудителей осуществляли по морфологическим и биохимическим признакам, а также методом MALDI-TOF масс-спектрометрии (VitekMS, bioMerieux).

Результаты. За указанный период нами получено 261 культура дрожжевых и мицелиальных грибов от 245 пациентов. Частота микробиологически подтвержденных ИМ при ТГСК представлена в таблице. Всего получено 60 гемокультур. Возбудителями фунгемии во всех случаях были дрожжи: *Candida* spp. — 91%, *Trichosporon asahii* — 7%, *Saprochaete capitata* — 2%. Среди возбудителей кандидоза преобладали не-*albicans* виды: *C. parapsilosis* — 56%, *C. krusei* — 13%, *C. tropicalis* — 4%, *C. guilliermondii* — 5%, *C. glabrata* — 2%, *C. kefyr* — 2%, *C. pararugosa* — 2%, *C. auris* — 2%, на долю *C. albicans* приходилось только 15%. Из образцов БАЛ было выделено 179 культур мицелиальных грибов. Наиболее часто выделяли *Aspergillus* spp. (82%). Основными возбудителями инвазивного аспергиллеза были: *A. fumigatus* — 44%, *A. niger* — 29%, *A. flavus* — 12%, *A. terreus* — 5%, *A. nidulans* — 5%. На долю оставшихся 5% приходятся спорадические случаи выделения *A. calidoustus*, *A. versicolor*, *A. udovii*, *A. ochraceus*. Редкие гиалогифомицеты, такие как *Pacilomyces variotii*, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Trichoderma* spp., выделяли в 10% случаев. Мукормикоз регистрировали в 8%

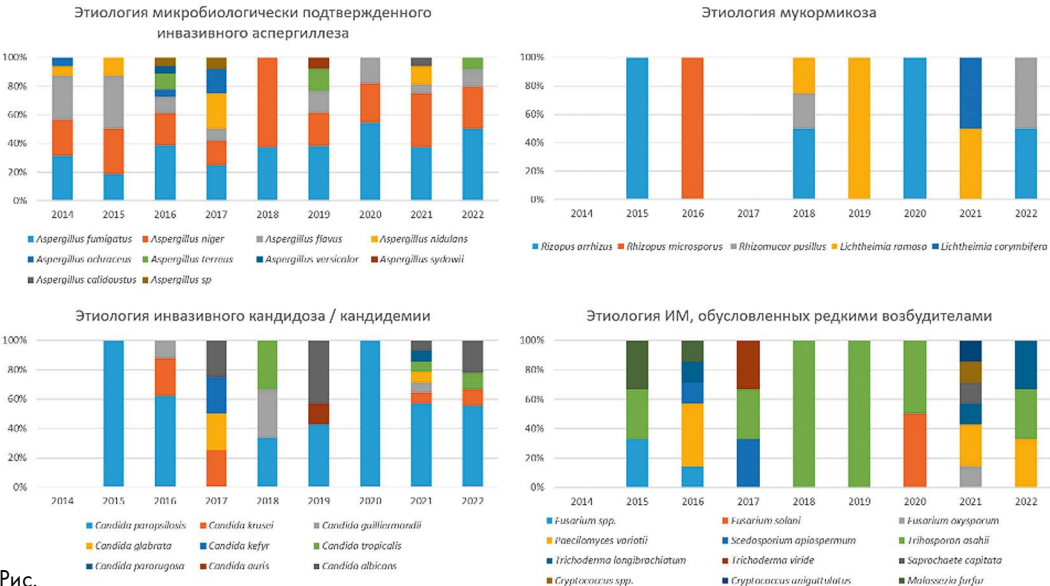


Рис.

случаев. Основными органами поражения были легкие (73%) и придаточные пазухи носа (27%). Возбудителями мукормикоза были *Rhizopus arrhizus* — 53%, *Rhizopus microsporus* — 7%, *Lichtbeimia ramosa* — 21%, *Lichtbeimia corymbifera* — 7%, *Rhizomucor pusillus* — 13%. Этиология ИМ представлена на рис.

Заключение. Частота микробиологически подтвержденных ИМ при ТГСК варьировала от 5,11% инвазивного аспергиллёза

при алло-ТГСК у взрослых до 0%, в зависимости от этиологии возбудителя и типа ТГСК. *Aspergillus* spp. являлись преобладающими возбудителями инвазивных микозов (57%). На втором месте — *Candida* spp. (24%), при этом 85% возбудителей были представлены не-*albicans* видами. Редкие ИМ, обусловленные грибами порядка *Mucorales*, а также другими редкими возбудителями, составляли 8 и 10% в структуре ИМ соответственно.

Рогачева Ю.А., Попова М.О., Богомолова М.В., Долгов О.И., Роднева Ю.А., Баранова И.Б., Пинегина О.Н., Спиридонова А.А., Михайлова И.А., Михайлова Н.Б., Бондаренко С.Н., Кулагин А.Д.

МЕСТО АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТА С ПРЕДШЕСТВУЮЩИМ ИНВАЗИВНЫМ МИКОЗОМ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург

Введение. Мукормикоз по-прежнему остается трудно диагностируемым ИМ, где фактор быстрой постановки диагноза является основным для успеха терапии.

Цель. Продемонстрировать случай успешной трансплантации костного мозга у пациентки с предшествующим мукормикозом придаточных пазух носа.

Материалы и методы. Женщина 44 лет, диагноз острый миелодный лейкоз установлен в мае 2019 года. Достигнута I полная ремиссия. Курс консолидации высокодозным цитарабином. На момент проведения терапии консолидации пациентка не получала противогрибковую профилактику, направленную против плесневых грибов. На день 14 от начала химиотерапии у пациентки появилась лихорадка и ринорея. Компьютерная томография придаточных пазух носа (КТ-ППН) была выполнена через два дня от появления симптомов, по данным которой наблюдалось тотальное затенение верхнечелюстной пазухи слева. Антибактериальная терапия была эскалирована до имипинем+циластатин и линезолид. Спустя три дня терапии — развитие отека левой периорбитальной области, персистенция лихорадки с плохим ответом на жаропонижающие препараты. Выполнена пункция верхнечелюстной пазухи слева, слизисто-гнойный экссудат был отправлен на комплексное микробиологическое исследование. Микроскопическое исследование на грибы — отрицательное, спустя два дня получен рост грибов — *Lichtbeimia corymbifera*. У пациентки зафиксировано развитие тяжелого осложнения — инвазивный мукормикоз ППН. Комбинированная противогрибковая терапия была незамедлительно начата в объеме позаконазол и липосомальный амфотерицин В. Спустя пять дней от начала противогрибковой терапии по данным КТ ППН — деструкции стенок левой верхнечелюстной пазухи, с косвенными признаками деструкции носовых раковин, стенок решетчатого лабиринта. Выполнено оперативное вмешательство: удалена некротизированная ткань медиальной стенки левой ВЧП, часть средней и нижней раковины, частично вскрыты передние клетки решетчатого лабиринта. Удаленные ткани были повторно отправлены на комплексное

микробиологическое исследование. К терапии были добавлен третий противогрибковый препарат — каспофунгин. Повторно получен анализ на *Lichtbeimia corymbifera* в удаленных тканях. Спустя четыре дня выполнялось повторно оперативное вмешательство с иссечением некротизированных тканей. На фоне проводимой комбинированной противогрибковой терапии, хирургического лечения — нормализация состояния, апирекия, отсутствие отека и отделяемого из носа. Спустя три месяца от развития мукормикоза пациентке была выполнена алло-ТГСК от полностью совместимого по системе HLA неродственного донора. Позаконзол был использован в качестве противоплесневой профилактики. Рецидива инвазивного микоза не было зафиксировано. Спустя 3 года у пациентки сохраняется полная ремиссия основного заболевания.

Заключение. Мукормикоз в анамнезе не является противопоказанием для проведения аллогенной трансплантации костного мозга при условии рациональной профилактики инвазивного микоза.



Рис. 1

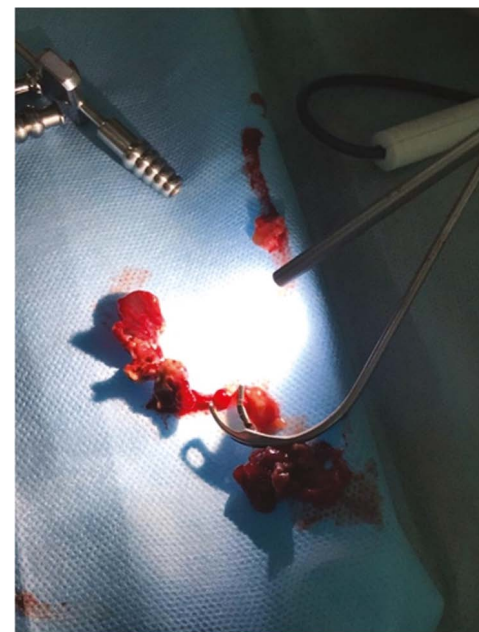


Рис. 2

Роднева Ю.А.^{1,3}, Попова М.О.¹, Долгов О.И.^{1,3}, Баранова И.Б.¹, Николаев И.Ю.¹, Пинегина О.Н.¹, Кондрашов М.А.¹, Швецов А.Н.¹, Быкова Т.А.¹, Паина О.В.¹, Голощапов О.В.¹, Бондаренко С.Н.¹, Зубаровская Л.С.¹, Климко Н.Н.^{1,2}, Карпищенко С.А.³, Кулагин А.Д.¹

ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ²НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, ³Отделение оториноларингологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. В последние десятилетия наблюдается рост пациентов с инвазивными микозами (ИМ), локализованными в области разных отделов верхних дыхательных путей, что связано с увеличением количества пациентов, имеющих факторы риска их развития:

иммунодефицитные состояния, вызванные длительным использованием глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов, онкологические и гематологические заболевания, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), реакция

«трансплантат против хозяина» (РТПХ). Возникновение ИМ может стать одним из главных препятствий для своевременной ТГСК или значительно усугублять состояние пациента на любом этапе гематологического лечения. Литература на тему ИМ с поражением верхних дыхательных путей и опыт хирургического лечения ограничены публикациями отдельных наблюдений.

Цель. Анализ случаев инвазивных микозов (ИМ) верхних дыхательных путей у гематологических пациентов после противоопухолевой химиотерапии (ПХТ) и алло-ТГСК.

Материалы и методы. С 2018 по 2021 г. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой было выявлено 15 случаев ИМ у гематологических пациентов с поражением верхних дыхательных путей.

Результаты. Основными заболеваниями у гематологических пациентов с ИМ с поражением верхних дыхательных путей были: острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) — 5 (33,3%), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — 4 (26,7%), апластическая анемия (АА) — 2 (13,3%), другие — 4 (26,7%). ИМ с поражением верхних дыхательных путей развился после алло-ТГСК — 8 (53,4%), ПХТ — 5 (33,3%), в результате течения основного заболевания — 2 (13,3%). Основными клиническими проявлениями были: нарушение носового дыхания — 15 (100%), лихорадка выше 38 °С — 12 (80%), гиперемия и отек — 12 (80%). У 3 (20%) пациентов наблюдали симптомы поражения орбиты, и у 3 (20%) пациентов

было одновременное поражение легких. Основными ИМ с поражением верхних дыхательных путей были: возбудители мукормикоза — 7 (46,7%), возбудители аспергиллеза — 6 (40%), фузариоза — 2 (13,3%). Характеристика пациентов, органы поражения, возбудители ИМ, оперативное вмешательство и исход представлены в таблице. У 4 пациентов (33,3%) хирургическое вмешательство было ограничено диагностической некрэктомией/биопсией пораженных участков. Остальным пациентам — 10 (66,7%) — после подтверждения ИМ было проведено хирургическое лечение ИМ. Оперативное лечение мукормикоза было проведено было в течение — медиана: 2 дней (1–3), при инвазивном аспергиллезе, фузариозе — 14 дней (1–30). Значимых осложнений диагностических или лечебных хирургических вмешательств не было зарегистрировано, несмотря на панцитопению — 12 (80%).

Закключение. ИМ с поражением верхних дыхательных путей у гематологических пациентов развивается преимущественно у пациентов с острыми лейкозами, в результате ПХТ или алло-ТГСК. ИМ с поражением верхних дыхательных путей у гематологических пациентов представлены мукормикозом, затем аспергиллезом и фузариозом. Клинические проявления неспецифичны и связаны с органом поражения. Хирургическое вмешательство применялось в 100% случаев для диагностики или лечения. Осложнений диагностических или лечебных хирургических вмешательств не было зарегистрировано.

Таблица

N	Основное заболевание	Органы поражения	Возбудитель ИМ	Хирургическое лечение	Срок хир. лечения	Исход
1	ОЛЛ, ПХТ	этмоидосфеноидит; деструкция бумажной пластинки, решетчатой кости, тела и основания левого крыловидного отростка клиновидной кости, стенки левого видиева канала, левой верхнечелюстной пазухи; перфорация носовой перегородки	<i>Lichtheimia corymbifera</i>	эндоскопическая резекция средней носовой раковины слева, удаление латеральной стенки левой ВЧП, тотальная этмоидотомия, сфенотомия слева, удаление части бумажной пластинки	2 суток	Выполнена алло-ТГСК Умер, 3 месяца
2	ОЛЛ, ПХТ	прерывистость кортикального слоя твердого неба в области корневых резцов; ВЧП, клетках решетчатой кости нарушена пневматизация, слизистая утолщена; деструкция перегородки	<i>Lichtheimia corymbifera</i>	удаление фрагмента верхней челюсти с фолликулами зубов; удаление носовой перегородки в пределах жизнеспособного участка	3 суток	Жив, 4 года
3	Синдром Гурлера, алло-ТГСК	ячейки решетчатой кости; обе верхнечелюстные пазухи, обе барабанные полости и клетки сосцевидных отростков; деструкция латеральных стенок носа, носовой перегородки средних носовых раковин; твердого неба, альвеолярных отростков верхней челюсти	<i>Aspergillus flavus</i>	удаление дна полости носа, нижние и средние носовые раковины, носовой перегородки; удаление 51 и 61 зубов, некрэктомия слиз. оболочки твердого неба	14 дней, 4 вмешательства	Умер, 47 дней
4	Гаптенный агранулоцитоз	деструкция хрящевой части носовой перегородки, костный дефект медиальной стенки левой верхнечелюстной пазухи; дефект нижних стенок ячеек левой половины решетчатой кости	<i>Fusarium solani</i>	эндоскопическая резекция носовой перегородки, нижней носовой раковины слева, вскрытие абсцесса периорбитальной области слева	20 дней	Жив, 2,6 года
5	ОМЛ, ПХТ	поражение ВЧП, решетчатого лабиринта; деструкция скуловой кости, ВЧП справа; деструкция клиновидной кости	MC: мукор	вскрытие абсцесса периорбитальной области справа; гайморэтомидотомия справа	0 дней	Жив, 1,2 года
6	ОМЛ, ПХТ	поражение левой ВЧП и решетчатого лабиринта слева; деструкция средней носовой раковины слева, передних клеток решетчатого лабиринта, латеральной стенки носа	<i>Lichtheimia corymbifera</i>	эндоскопическая гайморэтомидотомия резекция средней носовой раковины слева, резекция латеральной стенки слева	2 суток	Жив, 4 года
7	ОМЛ, ПХТ	деструкция средней носовой раковины справа, латеральной стенки ВЧП справа и затенение правой ВЧП	<i>Rhizomucor</i>	резекция средней носовой раковины, гайморотомия эндоскопическая справа	1 сутки	Умер, 10 дней
8	ОЛЛ, алло-ТГСК	деструкция носовой перегородки; поражение легких (мукормикоз)	<i>Fusarium spp.</i>	резекция носовой перегородки	1 сутки	Умер, 2 месяца
9	ОМЛ, алло-ТГСК	деструкция носовой перегородки, средней носовой раковины слева тотальное затенение левой ВЧП и решеток	<i>Rhizomucor</i>	эндоскопическая гайморэтомидотомия с резекцией раковин	2 суток	Умер, 7 дней
10	ХЛЛ, алло-ТГСК	деструкция минимальная нижней и средней носовых раковин справа; поражение легких	<i>Rhizomucor pusillus</i>	резекция нижней носовой раковины	0 суток	Умер, 2 суток
11	АА, алло-ТГСК	поражение левой ВЧП, решетчатого лабиринта без деструкции; инфильтрация орбиты	<i>Aspergillus spp</i>	эндоскопическая гайморотомия слева	0 дней	Умер, 7 дней
12	АА, алло-ТГСК	поражение левой ВЧП, деструкция перегородки и средней носовой раковины, альвеолярного отростка	<i>Aspergillus spp</i>	эндоскопическая гайморотомия слева некрэктомия	30 дней	Жив, 1,6 года
13	ОЛЛ, алло-ТГСК	деструкция перегородки, затенение ВЧП по типу отека	<i>Aspergillus spp</i>	некрэктормия с перегородки	7 дней	Жив, 36 дней
14	ОМЛ, алло-ТГСК	деструкция перегородки и решеток; поражение легких	<i>Aspergillus spp</i>	Деструкция носовой перегородки	нет	Жив, 4 месяца
15	ПВД	неравномерное утолщение слизистой некоторых ячеек решетчатой кости, правой верхнечелюстной пазухи	MC: аспергиллез	Биопсия перегородки	нет	Жив, 10 дней

Сокращения: ХТ — химиотерапия, алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, СД — сахарный диабет

Скиба Я.Б., Рогачева Ю.А., Синяев А.А., Попова М.О., Власова Ю.Ю., Голощапов О.В., Пинегина О.Н., Спиридонова А.А., Кулагин А.Д.

СИСТЕМНЫЙ ИНВАЗИВНЫЙ МИКОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург

Введение. Инвазивные микозы, вызванные дрожжевыми грибами, развиваются в 4–38% случаев после аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТГСК).

Цель. Продемонстрировать случай алло-ТГСК на фоне течения системного инвазивного микоза, ассоциированного с *Candida* spp.

Материалы и методы. Пациентка с диагнозом апластическая анемия, установленным в апреле 2020 года, без ответа на проводимую иммуносупрессивную терапию. В качестве терапии спасения — алло-ТГСК. Режим кондиционирования осложнился развитием фебрильной нейтропении (ФН) 24.07.2021. Через два дня

от дебюта ФН выявлена гемокультура *Candida tropicalis*, выполнена смена ЦВК, терапия микафунгином. Отрицательная динамика в виде появления отсеков на коже нижних конечностей, отек больших половых губ. К противогрибковой терапии — вориконазол, несмотря на это, 27.07.2021 отмечалось развитие септического шока. Произведена смена АБ-терапии на комбинацию цефтазидим/авибактам, азтреонам, колистин, и противогрибковой терапии на липосомальную форму амфотерицина В (амфо В) 3 мг/кг. Алло-ТГСК выполнена 30.07.2021. На Д+19 на фоне восстановления кроветворения и проводимой терапии — улучшение. На Д+34 после ТГСК у пациентки развился фокальный эпилептический приступ в виде замирания, появления кистевых и оральных автоматизмов с переходом в билатеральные тонико-клонические судороги всего тела длительностью 2–3 минуты с последующей постприступной спутанностью в течение 20 минут, купирован самостоятельно. На МРТ головного мозга — зона патологического МР-сигнала с характеристиками типичными для энцефалита (рис.). При анализе ликвора: цитоз 26/3 (лимфоциты) при нормальном уровне белка — 450 мг/л. Исследования на инфекции и грибы отрицательные. Диагностирован возможный кандидозный энцефалит. Антиэпилептическая терапия — леветирацетам 1500 мг/сут, к антимикотической терапии — вориконазол. На Д+36 повторный стереотипный эпилептический приступ, доза леветирацетама — 2000 мг/сут, смена терапии на липидный комплекс амфо В. На Д+39 ареактивное состояние, хватательные автоматизмы, диагностирован бессудорожный эпилептический статус, рефрактерный к введению сибазона, купирован через 1 час введением тиопентала натрия. Д+45 рецидив эпилептического статуса, купирован внутривенным введением вальпроевой кислоты, с учетом риска межлекарственных взаимодействий к проводимой терапии в качестве антиконвульсанта третьей линии добавлен габапентин 1500 мг/сут. Выполнена смена амфо В на изавуконазол. Контроль над приступами достигнут на: вальпроевая кислота 2000 мг/сут, леветирацетам 3000 мг/сут, габапентин 1500 мг/сут. В динамике отмечалось нарастание цитоза в ликворе (45/3), при этом возбудитель в ликворе не выявлялся. Летальный исход на Д+84 в связи с развитием сепсиса *Klebsiella pneumoniae*, септического шока. При аутопсии обнаружена *K. pneumoniae*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* в материале печени, селезенки, легкого.

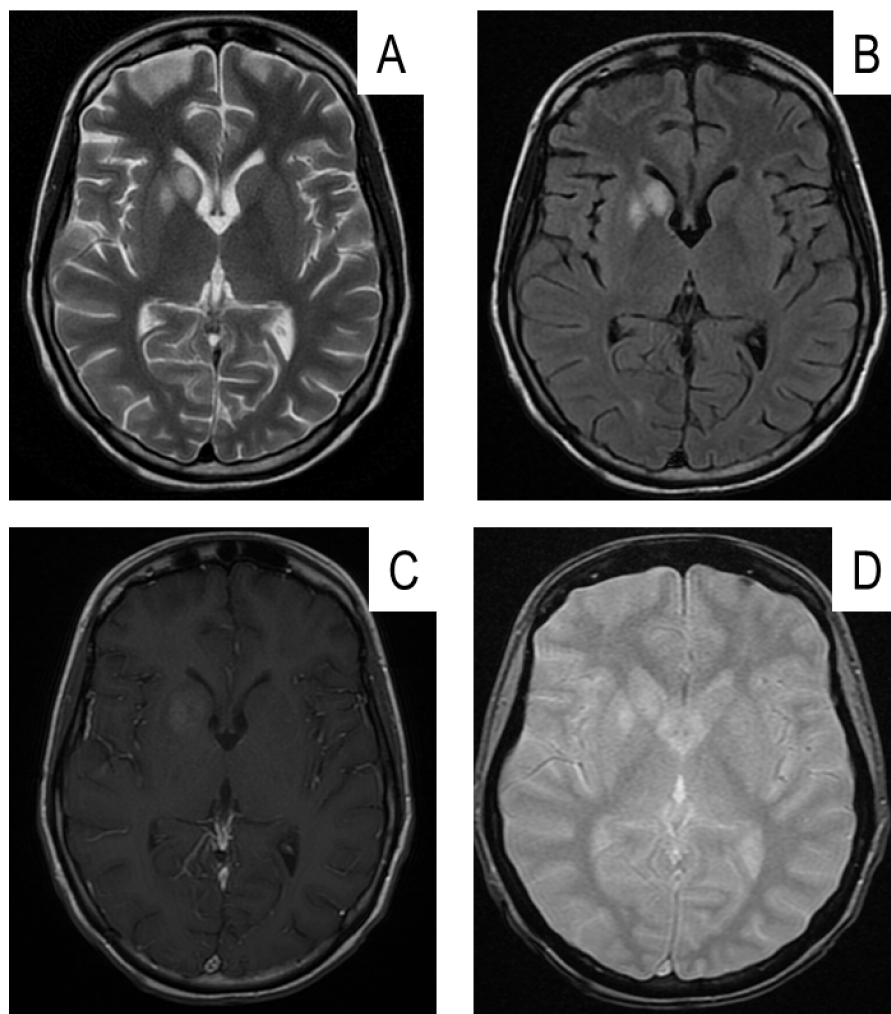


Рис. Магнитно-резонансная томография головного мозга (аппарат Signa 1,5T (GE Hangweti Medical Systems Co.Ltd)): зона патологического МР-сигнала в головке хвостатого ядра и чечевицеобразном ядре (преимущественно в бледном шаре) неправильной формы, без признаков перифокального отека и масс-эффекта, имеющая неомогенную структуру (гиперинтенсивный сигнал при T2 и FLAIR импульсных последовательностях (рис. А и В), слабогиперинтенсивный сигнал с незначительным накоплением контрастного вещества при T1+C импульсной последовательности (рис. С), без признаков кровоизлияния при T2*GRE импульсной последовательности (рис. D)).

Заключение. Необходимо помнить о возможном развитии энцефалита на фоне системного кандидоза.

Соловьева М.В., Соловьев М.В., Старцев А.А., Мамонов В.Е., Мальчикова А.О., Новикова А.А., Клясова Г.А., Менделеева Л.П.

МУКОРМИКОЗ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ СТОПЫ У ПАЦИЕНТА С AL-АМИЛОИДОЗОМ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Во всем мире отмечается рост частоты инвазивных микозов, обусловленных грибами порядка *Mucorales*, которые отличаются агрессивным течением, частой диссеминацией, высокой летальностью.

Цель. Представлен клинический случай успешного лечения мукомормикоза кожи и мягких тканей стопы у пациента с AL-амилоидозом.

Клинический случай. Пациент, 68 лет, поступил в НМИЦ гематологии в июне 2022 г. Транспортировка пациента в наш центр была в жаркое время в машине более 12 часов в положении сидя, в тесной обуви, что в сочетании с выраженным отеком синдромом спровоцировало появление мацерации кожи стопы. У пациента был диагностирован AL-амилоидоз с вовлечением сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, протекающий с моноклональной секрецией λ-СЛЦ, экскрецией ВЖЛ, IIIA ст., из сопутствующих заболеваний — субкомпенсированная форма сахарного диабета II типа. Через 3 дня после поступления (06.06.22) появился болезненный инфильтрат с гиперемией на тыльной поверхности правой стопы (инфекция кожи

и мягких тканей), был назначен линезолид. Однако инфильтрат увеличивался в размере, возник участок некроза и был заподозрен мукомормикоз кожи и мягких (рис. 1). 10.06.22 была выполнена биопсия образования и при флуоресцентной микроскопии (10.06.22) обнаружен несептированный мицелий (рис. 2). У пациента был диагностирован мукомормикоз кожи и мягких тканей, назначен изавуконазол внутривенно (в 1-й и 2-й дни по 200 мг 3 раза, далее по 200 мг 1 раз) в сочетании с анидулафунгином. В этот же день (10.06.22) было проведено оперативное вмешательство, включающее иссечение некроза в пределах здоровых тканей под контролем срочной флуоресцентной микроскопии на грибы биоптата края кожного дефекта. В последующем из первичного биоптата была получена культура *Rhizopus* spp. (рис. 3). Несмотря на своевременно реализованную комбинированную терапию (операция+антимикотики), возникла необходимость повторного оперативного лечения по причине появления некрозов как в глубине, так и по краям раны. Во всех случаях объем операции проводился под контролем срочной флуоресцентной микроскопии

на грибы. Суммарно некрэктомию выполнили 4 раза. В течение всего периода температура тела была нормальная, а кроме противогрибковой терапии проводили постоянно противоопухолевую терапию. Первый курс по схеме DaraVMP был с 08.06.22 по 13.07.22, 2-й курс — с 21.07.22 по 25.08.22. 14.07.2022 была выполнена аутодермопластика расщепленным лоскутом при достижении микробиологически подтвержденной санации раны (рис. 4). Системная противогрибковая изавуконазолом проводилась с 10.06.22 по 11.09.22 (вначале внутривенно, а затем перорально), вначале с анидулафунгином (10.06.22–21.06.22). После 2-го курса по схеме DaraVMP был достигнут частичный гематологический ответ, регрессировал отечный синдром (вес

уменьшился со 120 до 80 кг), снизилась суточная протеинурия с 16,25 до 3,6 г/л, СКФ возросла с 11 до 33 мл/мин. Больной был выписан для продолжения лечения по месту жительства, к настоящему времени завершен 4-й курс DaraVMP, отмечается дальнейшее заживление раневого дефекта стопы.

Закключение. Факторами, способствующими развитию грибкового поражения стопы у пациента с системным AL-амилоидозом вне агранулоцитоза, явились потертость на тыльной поверхности кожи стопы на фоне нарушенной трофики тканей и иммунодефицита в дебюте заболевания, наличие сахарного диабета. Своевременная диагностика мукормикоза кожи и мягких тканей в сочетании с комбинированной терапией, включающей оперативное лечение, назначение антимикотиков и проведение противоопухолевой терапии привели к улучшению состояния больного.



Рис. 1. Пораженный участок кожи правой стопы пациента с AL-амилоидозом — инфильтрат с участком некроза

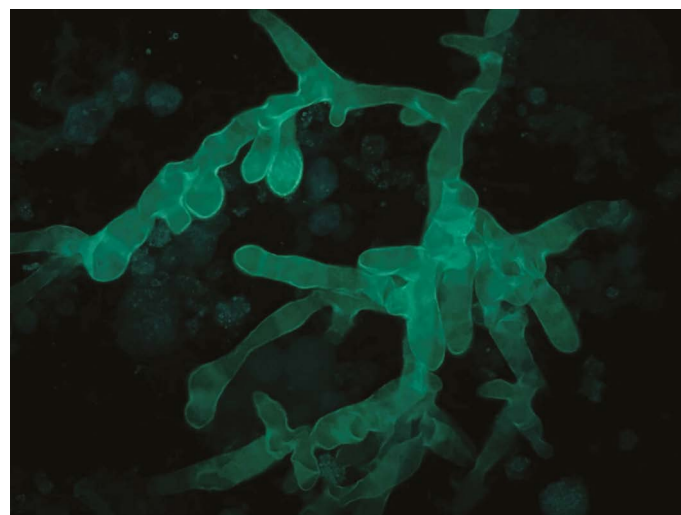


Рис. 2. Несептированный мицелий *Rhizopus* spp. Флуоресцентная микроскопия биоптата кожи с окраской калькофлуором белым

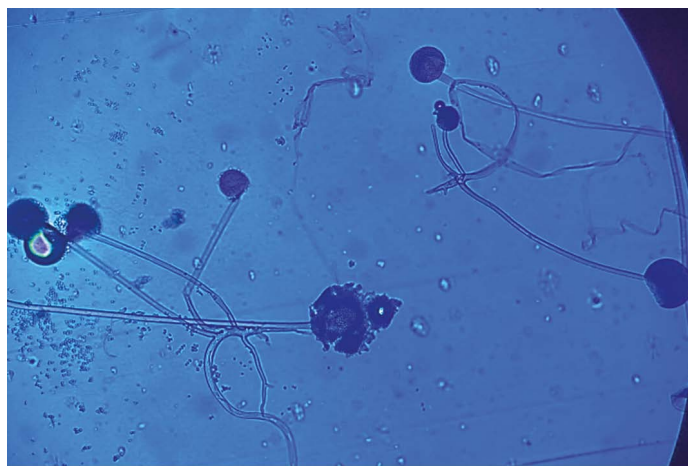


Рис. 3. Микроморфология *Rhizopus* spp. Световая микроскопия культуры грибов с окраской лактофенолом хлопковым синим. Увеличение x40



Рис. 4. Мукормикоз кожи и мягких тканей правой стопы. Внешний вид стопы перед аутодермопластикой (а) и после (б) аутотрансплантации расщепленным кожным лоскутом

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Алешина О.А.

ЗНАЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К S-БЕЛКУ SARS-COV-2 У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Пандемия COVID-19 стала вызовом для всей системы здравоохранения. Исследования, проведенные за 3 года существования данной инфекции, показали, что эта инфекция является особо опасной для пациентов с иммунодефицитными состояниями, онкологическими, и в частности с онкогематологическими, заболеваниями. Так, летальность в течение первого месяца от инфицирования в общей популяции заболевших не превышала 2%, в то время как эти показатели для больных некоторыми гемобластомами достигали 50% (например, острыми миелоидными лейкозами и хроническим лимфолейкозом). Преобладающей причиной смерти в первый месяц от инфицирования у больных с заболеваниями системы крови были именно осложнения COVID-19, что еще раз подтверждало необходимость разработки не только эффективных методов терапии у этой когорты пациентов, но и профилактических подходов. Применение вакцин и моноклональных антител (МАТ) против SARS-CoV-2 является наиболее перспективным методом профилактики у больных с онкогематологическими заболеваниями.

Цель. Оценить значение применения моноклональных антител цилгавимаб+тиксагевимаб («эвушелд») у пациентов с заболеваниями системы крови при профилактике и терапии COVID-19.

Материалы и методы. С мая по август 2022 года 95 пациентов, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с заболеваниями крови, получили введение цилгавимаб+тиксагевимаб. С целью профилактики инфицирования SARS-CoV-2 68 пациентам вводилась 1 доза препарата 150 мг тиксагевимаб+150 мг цилгавимаб однократно внутримышечно. Остальным 27 пациентам было введено 2 дозы препарата (300 мг тиксагевимаб+300 мг цилгавимаб внутримышечно) с лечебной целью в день подтверждения инфицирования COVID-19 по данным ПЦР. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование представлены в таблице 1. Медиана наблюдения за пациентами составила 6 месяцев (6–7 мес).

Результаты. Ни у одного из пациентов не отмечено неблагоприятных явлений ни непосредственных, ни отсроченных. В том числе важно указать, что у пациентов с гемофилией на фоне заместительной терапии фактором не было отмечено развитие гематом в месте внутримышечных инъекций. В группе пациентов профилактики COVID-19 в течение 6 месяцев наблюдения отмечено 4 случая инфицирования COVID-19. Тяжесть течения новой коронавирусной инфекции в 3-х случаях оценена как легкая, в одном случае — тяжелого течения. Все пациенты живы в течение месяца от момента

инфицирования SARS-CoV-2. В группе пациентов, получивших МАТ в целях терапии COVID-19, погибших пациентов в течение первого месяца наблюдения от инфицирования не было, в том числе в этой группе пациентов, погибших в более отсроченные сроки от осложнений COVID-19, также не было.

Заключение. Полученные результаты данного пилотного исследования продемонстрировали благоприятный профиль токсичности для пациентов с заболеваниями системы крови. Отсутствие летальности в данном исследовании среди пациентов онкогематологического профиля по причине COVID-19 демонстрирует возможную пользу применения МАТ к S-белку SARS-CoV-2 в данной когорте пациентов, но это требует дальнейших проспективных многоцентровых исследований.

Таблица. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа профилактики (n=68)	Группа терапии (n=27)	Вся группа (n=95)
Возраст	50 (23-82 года)	51 (23-69 лет)	50 (23-82)
Пол м/ж	35(51%)/33(49%)	17(63%)/10(37%)	52(55%)/43(45%)
Наличие тяжелого сердечно-сосудистого заболевания	25 (37%)	5(19%)	30(32%)
Основной диагноз:			
ОЛЛ	7 (10%)	4 (15%)	11 (12%)
ОМЛ	7 (10%)	6 (22%)	13 (14%)
ОПЛ	1 (1,5%)	1 (4%)	2 (2%)
После алло-ТГСК или	6 (9%)	2 (8%)	8 (8%)
CAR-T	22 (32%)	2 (8%)	24 (25%)
ММ	6 (9%)	0	6 (6%)
ВКЛ+ХЛЛ	4 (6%)	0	4 (4%)
ЛХ	10 (15%)	3 (11%)	13 (14%)
Неходжкинские лимфомы	0	1 (4%)	1 (1%)
ПНГ	0	1 (4%)	1 (1%)
ХМПЗ	5 (7%)	7 (26%)	12 (13%)
гемофилия			

Гришина Е.Ю., Желнова Е.И., Иксанова А.Р.

ПРОФИЛАКТИКА COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ. СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»

ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», г. Москва

Введение. С начала 2020 г. российское медицинское сообщество столкнулось с пандемией COVID-19. В группе повышенного риска оказались пациенты с онкогематологическими заболеваниями. Несмотря на регресс пандемии с 2022 г., пациенты с гемобластомами, которым необходимо проведение системной химиотерапии, трансплантации костного мозга, все еще находятся в зоне риска тяжелого течения коронавирусной инфекции. В связи с этим на первый план выходит разработка протокола адекватных профилактических мероприятий.

Цель. Разработка протокола эффективной профилактики COVID-19 у пациентов на высокодозных курсах химиотерапии и ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Проанализирована тактика профилактики COVID-19 ведущих европейских и американских гематологических центров. Согласно рекомендациям Европейской конференции по инфекциям у пациентов с лейкозами (ЕСIL) рекомендуется доконтактная профилактика с помощью моноклональных антител

(в настоящее время тиксагевимаб + цилгавимаб «Эвушелд») у пациентов с умеренным или тяжелым иммунодефицитом, независимо от прививочного статуса. Несмотря на низкую или очень низкую ожидаемую частоту ответа на вакцину (антиCD20 терапия; тяжелая гипогаммаглобулинемия (<4 г/л), тяжелая лимфопения <500/мкл, перед началом индукционной химиотерапии ОЛ), рекомендовано вакцинироваться. В США также в качестве возможного метода профилактики использовались моноклональные антитела: тиксагевимаб + цилгавимаб, касиривимаб-имдевивамаб «Ронаприв» и бамланивимаб-этесевимаб. В России в настоящее время для профилактики COVID-19 доступны следующие опции: вакцинация, тиксагевимаб + цилгавимаб, КОВИД-глобулин. Вакцинация — широкодоступный метод профилактики, однако в связи с низкой частотой сероконверсии у онкогематологических больных его нельзя считать достаточно эффективным. В связи с этим в ГКБ №52 разработан собственный протокол многокомпонентной профилактики коронавирусной инфекции у пациентов, которым предстоит аутологичная трансплантация костного мозга. Необходимым условием для проведения ауто-ТСКК является предварительная вакцинация пациентов в качестве первой линии защиты. За 10–14 дней до госпитализации пациентам вводится тиксагевимаб + цилгавимаб. После проведения ВДХТ

с ауто-ТСКК, после наступления миелотоксической аплазии кроветворения 1 раз в неделю вводится КОВИД-глобулин.

Результаты. Проанализировано 228 пациентов, которым с марта 2022 г. проводились ауто-ТСКК (68 пациентов) и высокодозные курсы химиотерапии. Пациенты разделены на 3 группы. В 1-й группе профилактика проводилась только Эвушелдом (не заболели 50%, ПЦР+ 27%, COVID-19 23%), во 2-й группе — КОВИД-глобулином (не заболели 50%, ПЦР+ 37%, COVID-19 15%), в 3-й группе — комбинация Эвушелда с КОВИД-глобулином (не заболели 81%, ПЦР+ 14%, COVID-19 5%).

Заключение. Пандемия COVID-19 внесла свои коррективы в лечение онкогематологических пациентов. Однако, несмотря на риски тяжелого течения у такой когорты пациентов, мы не должны отказываться от проведения высокодозных курсов химиотерапии. К 2023 году существует несколько терапевтических опций профилактики этой вирусной инфекции. В России доступны 3 варианта профилактики — вакцинация, моноклональные антитела, КОВИД-глобулин. Четко прописанных рекомендаций насчет режима и сроков дозирования мАТ и КОВИД-глобулина на сегодня нет, однако сочетание вакцинации, терапии мАТ и КОВИД-глобулина по собственному опыту ГКБ №52 показало большую эффективность по сравнению с монотерапией.

Кожушная О.С., Солопова Г.Г.

ДИАГНОСТИКА МУТАЦИЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА К ПРОТИВОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) является частым осложнением у иммунокомпрометированных пациентов, в первую очередь реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Препаратами профилактики/первой линии терапии ЦМВ являются ганцикловир (ГЦВ) и его L-валиловый эфир — валганцикловир, препаратами второй линии — фоскарнет (ФОС), сидовир (СИД). Однако существенной проблемой в лечении ЦМВ является развитие лекарственной устойчивости вируса вследствие естественного мутационного процесса или длительно предшествующей противовирусной терапии.

Цель. Диагностика мутаций резистентности ЦМВ у пациентов с доказанной ЦМВ-инфекцией.

Материалы и методы. В исследование были включены реципиенты ТГСК с доказанной ЦМВ-инфекцией, у которых, несмотря на проводимую не менее 14 дней противовирусную терапию, наблюдался рост либо повторное увеличение вирусной нагрузки. Материалом для исследования служила кровь, реже — внутриглазная и бронхоальвеолярная жидкость. На фоне терапии ГЦВ проводили определение мутаций в гене фосфотрансферазы *UL97*, при терапии ФОС и СИД — в гене ДНК-полимеразы ЦМВ *UL54*. Выделение ДНК ЦМВ из биологического материала проводили с использованием набора «Магно-сорб» (ЦНИИ эпидемиологии), определение вирусной нагрузки — «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Россия), в соответствии с инструкцией производителя. Поиск мутаций в генах *UL97* и *UL54* ЦМВ проводили методом секвенирования по Сэнгеру, полученные последовательности сопоставляли с референсной последовательностью штамма Merlin на платформе MRA Ульмского университета (Германия).

Результаты. За период 2020–2022 гг. у 107 пациентов были определены показания к проведению мониторинга мутаций резистентности ЦМВ к противовирусным препаратам. При анализе полученных результатов у 24 (22%) пациентов были выявлены значимые мутации резистентности гена *UL97*: A594V (*n*=10), L595S (*n*=3), H520Q (*n*=3), C592G (*n*=2), C607Y (*n*=2), C607F (*n*=1), C603W (*n*=1), M460V (*n*=1), M615V (*n*=1), и у трех пациентов — мутации гена *UL54*: N408D + V715H (*n*=1), V715H (*n*=1), V781I (*n*=1).

Заключение. Проведение генотипического анализа ЦМВ является очень актуальным с целью своевременного обнаружения мутаций, приводящих к резистентности ЦМВ, и, соответственно, подбора эффективной противовирусной терапии. Исследования показали, что у данной когорты пациентов развитие лекарственной устойчивости наиболее часто ассоциировано с мутациями гена *UL97* ЦМВ и реже — гена ДНК-полимеразы *UL54*. В связи с высокой частотой выявления мутаций резистентности ЦМВ, в первую очередь у реципиентов ТГСК с подтвержденной ЦМВ-инфекцией, крайне актуальным является внедрение алгоритма по мониторингу резистентности. Снижение вирусной нагрузки ЦМВ и выздоровление пациентов возможно только при своевременной модификации терапии — увеличении доз либо назначении противовирусных препаратов второй линии, при этом выбор стратегии зависит от типа выявленных мутаций ЦМВ. В связи со случаями повторного обнаружения мутаций на фоне возобновления терапии противовирусными препаратами существует вероятность, что полной элиминации мутантных типов ЦМВ не происходит. Это требует повторного изучения и сопоставления данных мониторинга вирусной нагрузки ЦМВ-пациентов, типов мутаций и проводимой противовирусной терапии.

Кочнева О.Л., Барях Е.А., Мисюрин Е.Н., Желнова Е.И., Яцков К.В., Поляков Ю.Ю., Чуднова Т.С., Иванова Д.Д., Толстых Т.Н., Самсонова И.В., Лысенко М.А.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С В-ХЛЛ

ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» ДЗ г. Москвы, г. Москва

Введение. Пациенты с хроническим лимфолейкозом (В-ХЛЛ) по мере прогрессирования заболевания и увеличения опухолевой нагрузки, характеризуются высокой восприимчивостью и тяжелым течением вирусных инфекций. На глубину иммунной дисфункции могут оказывать влияние такие факторы, как возраст, коморбидность, статус заболевания и предшествующее лечение. Выявление SARS-CoV-2

в данной когорте пациентов позволило проанализировать течение COVID-19, а также выработать стратегию ведения этих больных.

Цель. Оценить факторы риска тяжелого течения COVID-19, а также выявить предикторы госпитальной летальности.

Материалы и методы. С 21.04.2020 по 31.12.2022 г. в ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ проходили стационарное лечение 232 пациента

с верифицированным В-ХЛЛ и COVID-19. Оценены антропометрические, анамнестические, клинико-лабораторные данные, проанализирована лечебная тактика как В-ХЛЛ, так и COVID-19 у 233 пациентов (93 женщины и 139 мужчин, медиана возраста — 66 лет). Проведен статистический анализ госпитальной летальности, факторов неблагоприятного прогноза течения COVID-19 (осложнения, гуморальный ответ, госпитальная летальность). Проведен анализ гуморального ответа у пациентов, проходивших стационарное лечение в 2021–2022 гг.

Результаты. Возраст являлся значимым неблагоприятным фактором у мужчин: возраст мужчины 73 года и более повышает риск смерти пациента в 3,0 раза ($p < 0,05$). У женщин возраст не являлся значимым неблагоприятным фактором. Оценка влияния коморбидности: пациенты с 6 и более баллами коморбидности по Charlson имеют в 2,2 раза больший риск смерти; наличие сердечно-сосудистых заболеваний повышает риск смерти пациента в 2,3 раза. Наличие в анамнезе 1 и более линий ИХТ в 1,5 раза увеличивала риск госпитальной летальности. Пациенты, ранее прошедшие курс химиотерапии, находившиеся на лечении до момента выписки статистически значимо дольше пациентов, не проходивших противоопухолевую терапию. Рецидив/прогрессия заболевания являлись фактором

неблагоприятного прогноза в отношении выживаемости пациентов В-ХЛЛ (летальность составила 47% в сравнении с 14,7% у больных в ремиссии). Значимым неблагоприятным прогнозом также является стадия С по Binnet ($p < 0,05$). Достоверным фактором неблагоприятного исхода COVID-19 ($p < 0,05$) была терапия в условиях ОРИТ и развитие вторичных бактериальных осложнений (применение антибактериальной терапии 2-й линии). Отсутствие гуморального ответа являлось статистически значимым фактором неблагоприятного исхода у 25% пациентов ($p < 0,05$).

Заключение. Прогрессия/рецидив хронического лимфолейкоза является фактором тяжелого течения COVID-19 и, как следствие, повышает риск госпитальной летальности. Отсутствие гуморального ответа определяет персистирующее течение COVID-19 и на 25% увеличивает риск летального исхода. Изучение особенностей течения COVID-19 у пациентов с В-ХЛЛ позволяет выявить ключевые аспекты, влияющие на выбор тактики ведения данной категории больных: проведение дополнительной бустерной вакцинации (стимуляция гуморального ответа), раннее выявление (скрининг) SARS-CoV-2 для проведения терапии вируснейтрализующими антителами, своевременная госпитализация больных.

Крылова А.Ю., Тихомиров Д.С., Солдатова Т.А., Мисько О.Н., Старкова О.Г., Туполева Т.А.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА И ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «Национальный медицинский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Обследование доноров органов и тканей включает определение маркеров гемотрансмиссивных инфекций согласно нормативной документации. Для доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (ДКМ) непосредственно перед заготовкой трансплантата предусмотрено дополнительное тестирование и на другие инфекции, например вызываемые представителями семейства *Herpesviridae*.

Цель. Определить частоту выявления вирусных маркеров, характеризующих острую фазу той или иной инфекции у потенциальных ДКМ.

Материалы и методы. В период с апреля 2015 по декабрь 2022 г. 1784 потенциальных ДКМ были обследованы на лабораторные маркеры острой фазы гемотрансмиссивных и герпесвирусных инфекций. Среди гемотрансмиссивных проводили исследование на маркеры вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вируса гепатита В (ВГВ) и С (ВГС). Для герпесвирусов проводили тестирование на маркеры цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, -2) и вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая (ВВО ОЛ). Для ВИЧ, ВГВ, ЦМВ и ВЭБ определяли серологические и молекулярные маркеры, в то время как для ВГС и ВГЧ-6 — только молекулярные, а для ВПГ-1, -2 и ВВО ОЛ — только серологические. Все исследования проводились с помощью коммерческих наборов реагентов.

Результаты. Частоты обнаружения маркеров острой фазы различных вирусных инфекций представлены на рис. Среди гемотрансмиссивных инфекций чаще выявлялись маркеры острого вирусного гепатита В в различных сочетаниях — поверхностный антиген вируса, IgM к ядерному антигену и вирусная ДНК. Они были обнаружены у 12 (0,67%) доноров. Реже встречались маркеры острого вирусного гепатита С (РНК) — у 6 (0,34%) ДКМ. Активная ВИЧ-инфекция (антиген/антитела и РНК) была выявлена только у 1 (0,06%) донора. Антитела острой фазы ЦМВ-инфекции (IgM к ЦМВ) обнаружены у 8 (0,45%) ДКМ, при этом ДНК возбудителя не была выявлена ни в одном случае. Маркеры активной ВЭБ-инфекции являются самыми

распространенными среди герпесвирусов, и в различных сочетаниях были детектированы у 37 (2,07%) доноров: ДНК — у 4 (0,22%), IgM к вирусному капсидному антигену — у 12 (0,89%), и IgG к раннему антигену — у 23 (1,28%). Антитела острой фазы инфекции, вызванной ВПГ-1, -2, были выявлены у 16 (0,90%) доноров. Антитела к гликопротеину Е ВВО ОЛ (IgM и/или IgG-gE) обнаружены у 8 (0,45%) ДКМ. Реже всего среди активных герпесвирусных инфекций были детектированы маркеры ВГЧ-6 (ДНК) — у 4 (0,22%) доноров. При этом в одном случае была заподозрена и доказана наследуемая хромосомно-интегрированная форма ВГЧ-6.

Заключение. Выявление лабораторных маркеров острой фазы вирусной инфекции у потенциальных доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток в изучаемый период времени было редким событием. Среди гемотрансмиссивных инфекций чаще встречались маркеры острого вирусного гепатита В (0,67%), а среди герпесвирусов — маркеры активной Эпштейна — Барр-вирусной инфекции или инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов (2,07 и 0,90%, соответственно).

Распределение частоты выявления вирусных маркеров острой фазы инфекции %

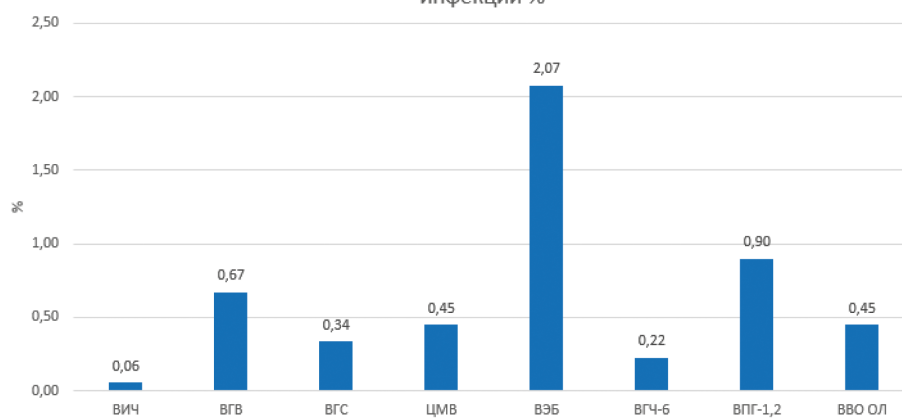


Рис.

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ВГВ — вирус гепатита В; ВГС — вирус гепатита С; ЦМВ — цитомегаловирус; ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр; ВГЧ-6 — вирус герпеса человека 6 типа; ВПГ-1,2 — вирус простого герпеса 1 и 2 типов; ВВО ОЛ — вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая.

Поляков Ю.Ю.^{1,4}, Барях Е.А.^{1,2,3}, Мисюрин Е.Н.¹, Андреев С.С.¹, Гемджян Э.Г.⁵, Желнова Е.И.¹, Яцков К.В.¹, Кочнева О.Л.¹, Чуднова Т.С.^{1,4}, Иванова Д.Д.¹, Толстых Т.Н.¹, Лысенко М.А.^{1,2}

ФАКТОРЫ ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, ⁴Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», г. Москва, ⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Инфицирование коронавирусной инфекцией (COVID-19) повышает риск летальных исходов госпитализированных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ).

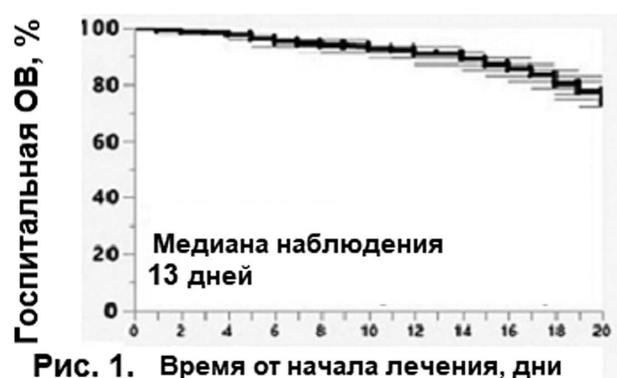
Цель. Нахождение клинико-параклинических факторов, ассоциированных с внутригоспитальной общей выживаемостью (ОВ) больных ЛПЗ с присоединившейся инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Проспективное исследование проведено с апреля 2020 по декабрь 2021 г. на базе гематологической службы городской клинической больницы №52 (г. Москва, Российская Федерация), где наблюдались 335 пациентов (53% мужчин и 47% женщин) в возрасте от 18 до 92 лет (медиана 65) с ЛПЗ и COVID-19. Выявлены (с использованием Кокс-регрессионного анализа) факторы внутригоспитальной ОВ. Пороговый уровень статистической значимости считали равным 0,05.

Результаты. Нозологии пациентов: диффузная В-крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, лимфома из клеток мантийной зоны, лимфома из клеток маргинальной зоны, волосатоклеточный лейкоз, лимфома Ходжкина, лимфома Беркитта и Т-клеточная лимфома. Средний индекс коморбидности Charlson — 5 баллов, медиана времени от первых симптомов до госпитализации — 7 суток. Статус гематологического заболевания: ремиссия у 43% пациентов, рецидив/прогрессия — 23%, стабилизация — 29%, впервые выявленный гемобластоз — 5%. У 67% пациентов имелась среднетяжелая и тяжелая степень поражения легочной ткани. Преобладал высокий уровень С-реактивного белка (медиана 115 мг/л), повышение уровня D-димера (медиана 912 нг/мл) и фибриногена (медиана 6,5 г/л). Нейтропения 4-й степени у 150 пациентов. Сепсис диагностирован у 83 пациентов из 335, у 52 (15,5%) с летальным исходом. Полихимиотерапия ЛПЗ в течение предшествующего месяца до манифестации COVID-19

у 182 пациентов. Анти-CD20 моноклональные антитела в течение года до COVID-19 у 209 пациента. Госпитализация в ОРИТ: 84 (25%) пациента из 335, у 54 (66%) из них был диагностирован сепсис, средний койко-день в ОРИТ — 9 суток, 69 (21%) из 335 пациентов требовалась инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Доля летальных исходов в группе с ЛПЗ + COVID-19 составила 21%. Проводилось культуральное исследование крови до начала антибактериальной терапии. Наиболее распространенные патогены, выделенные из гемокультуры, — *K. pneumoniae* (27,3%), *E. faecium* (15,3%), *E. coli* (14,8%), *P. aeruginosa* (13,6%), *A. baumannii* (11,4%), *Candida* spp. (5,7%). Отмечена высокая частота инфекций, обусловленных экстремально резистентными и панрезистентными возбудителями, в том числе карбапенемрезистентными Enterobacterales (в том числе продуцентами карбапенемазы OXA-48-like и металлобеталактамазы NDM), *A. baumannii* (с доказанной продукцией OXA-23-like, OXA 40-like, OXA-51-like карбапенемаз), *E. faecium*, резистентного к ванкомицину и *Candida auris*.

Заключение. Внутригоспитальная ОВ взрослых больных ЛПЗ и COVID-19 за период госпитализации (медиана 13 дней) составила 80% (рис. 1). Выявлены прогностически неблагоприятные факторы, ассоциированные с внутригоспитальной ОВ: 1) возраст старше 65 лет, отношение рисков (ОР): 2,0 (95% ДИ: 1,1–5,2), $p=0,05$; 2) статус гематологического заболевания: рецидив/прогрессия, ОР (по отношению к ремиссии): 2,4 (1,3–4,3), $p=0,008$; 3) 4-я степень поражения по компьютерной томографии органов грудной клетки, ОР (по отношению к отсутствию поражения): 2,9 (1,–7,1), $p=0,004$ и наличие нейтропении 4-й степени, 1,5 (0,9–2,7), $p=0,09$ (рис. 2). Верификация инфекционного агента и ранняя этиотропная антибактериальная терапия повышают шансы на благоприятный исход заболевания.



Новикова Д.В., Кохно А.В., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Судариков А.Б., Двирнык В.Н., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Паровичникова Е.Н.

«МАСКИ» ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Парвовирусная инфекция (ПВИ) широко распространена во всем мире, к 60 годам уже более 80% населения имеет иммунитет (IgG антитела). У здоровых лиц ПВИ протекает бессимптомно либо в легкой форме и излечивается самостоятельно. Однако у иммунокомпрометированных пациентов парвовирус В19 (PVB19) вызывает такие серьезные осложнения, как аплазия эритроидного ростка костного мозга (КМ).

Цель. Показать особенности диагностики и лечения ПВИ.

Материалы и методы. Обследованы 2 пациента с направительным диагнозом миелодиспластический синдром (МДС).

Результаты. Пациентка №1 К., ж, 35 лет. В 2020 г. перенесла ПХТ по программе ВЕАСОРР-esc № 5 по поводу лимфомы Ходжкина (ЛХ), NS I типа, IV В стадии, достигнута полная ПЭТ-негативная ремиссия. В период проведения ПХТ и при дальнейшем наблюдении в ремиссии отмечена стойкая анемия Hb<70 г/л с зависимостью от трансфузий эритроцитсодержащих компонентов донорской

крови (ЭСКДК). В 07.2020 г. перенесла COVID-19. В 2021 г. по м/ж дважды проводилась трепанобиопсия КМ: поражения при ЛХ не выявлено. Анемия была расценена как симптом МДС, планировалась алло-ТГСК от родной сестры. В 05.2021 г. пациентка обследована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: выявлена нормохромная нормоцитарная анемия (Hb — 84 г/л после трансфузии ЭСКДК по месту жительства), снижение ретикулоцитов (Rt) в крови до $7,7 \times 10^9/\text{л}$ (норма $(20-100) \times 10^9/\text{л}$), редукции эритроидного роста в КМ до 4%. Выявлена ДНК PVB19 (кровь, КМ). Установлен диагноз: парциальная красноклеточная аплазия (ПККА), ассоциированная с PVB19. Начата терапия внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ), суммарно введено 70 гр. Количество копий ДНК PVB19 снизилось с $1,2 \times 10^6$ до $8,2 \times 10^4/\text{мл}$, а показатели Hb и Rt повысились с 85 до 127 г/л и с 7 до $212 \times 10^9/\text{л}$, соответственно. В 07.2021 г. пациентка вновь перенесла COVID-19. Терапия ВВИГ была продолжена: суммарно введено еще 65 гр. При контроле в 02.2023 г.: Hb — 125 г/л, Эр. — $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$, Rt — $81 \times 10^9/\text{л}$, ДНК PVB19 — $5 \times 10^3/\text{л}$, количество CD4⁺ клеток и содержание ИГ в норме. Продолжено наблюдение без терапии. Пациент № 2 А., м, 22 лет. В 04.2021 г. впервые выявлено снижение Hb до 54 г/л, выполнена однократная трансфузия ЭСКДК. В 09.21 г. — туберкулез легких. Специфическая терапия до 09.22 г. В 09.22 г. вновь снижение Hb до 50 г/л, появление

зависимости от трансфузий ЭСКДК. Обследован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 11.22 г.: Hb — 48 г/л, эритроциты в КМ — 0,2%. По данным трепанобиопсии КМ, СЦИ, диагноз МДС, ЛПЗ не подтвержден. ДНК PVB19 выявлена только в КМ, однако в крови определены антитела анти-B19-IgM — 5,45 МЕ/мл (норма <0,8 МЕ/мл), анти-B19-IgG — 3,07 МЕ/мл (норма <4 МЕ/мл). Установлен диагноз: ПККА, ассоциированная с PVB19. Начата терапия ВВИГ, суммарно введено 30 гр, достигнут прирост Hb до 127 г/л и ЭКЦ до 49%.

Заключение. Представленные клинические случаи развития ПККА у иммунокомпрометированных больных демонстрируют необходимость комплексного обследования для выявления причины анемии. Редукция эритроидного роста в КМ в сочетании с анемией и ретикулоцитопенией требует обязательного исследования КМ на наличие ДНК PVB19, т.к. отсутствие репликации в крови не исключает его наличия в КМ. Диагностика ПВИ должна включать исследование крови на наличие антител к PVB19. Унифицированного протокола лечения ПККА, ассоциированной с PVB19, на сегодня нет. Доза и кратность введения ВВИГ определяется в каждом конкретном случае и зависит от иммунологического статуса пациента и наличия репликации PVB19 в крови. ВВИГ эффективен при лечении ПККА, ассоциированной с PVB19.

Пластилина Л.В.¹, Аль-Ради Л.С.¹, Моисеева Т.Н.¹, Костина И.Э.¹, Чабаева Ю.А.¹, Барях Е.А.², Желнова Е.И.², Туполева Т.А.¹

СТАЦИОНАРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва,

²ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», г. Москва

Введение. Новая коронавирусная инфекция у пациентов с онкогематологическими заболеваниями часто протекает в тяжелой форме. Развитие тяжелых и опасных для жизни инфекций является одной из наиболее признанных и важных клинических проблем у пациентов с волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ).

Цель. Оценить тяжесть течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, требующей стационарного лечения, у пациентов с ВКЛ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 49 пациентов с ВКЛ, наблюдающихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, которые заболели COVID-19 с мая 2020 по октябрь 2021 года и в этой связи находились на стационарном лечении в различных медицинских организациях Российской Федерации. Возраст больных на момент диагностики COVID-19 составил от 36 до 82 лет (медиана 54 года). Диагноз ВКЛ устанавливался на основании стандартных лабораторно-инструментальных исследований, включая иммунофенотипирование, определение мутации BRAFV600E. Диагноз COVID-19 подтвержден наличием РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР у 42 пациентов, выявлением после перенесенной инфекции антител IgM и/или IgG к SARS-CoV-2 в крови методом ИФА у 5 пациентов. У двух пациентов диагноз COVID-19 установлен только на основании характерной для вирусной пневмонии КТ-картины.

Результаты. Тяжелая степень поражения легких по КТ (КТ 3-4) диагностирована у 45% ($n=22$) пациентов, у 18% ($n=9$) пациентов развилась дыхательная недостаточность 3–4 ст. Абсолютная нейтропения ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$) в период диагностики COVID-19 выявлена у 24% ($n=12$) пациентов. Вирусная пневмония при ВКЛ часто сочеталась с бактериальной и оппортунистической флорой. Во время выявления COVID-19 ремиссия ВКЛ была у 57% ($n=28$) пациентов, у 43% ($n=21$) больных COVID-19 была диагностирована в развернутой фазе ВКЛ (35% ($n=17$) дебют; 8% ($n=4$) рецидив), из них в развернутой

фазе ВКЛ до начала специфического лечения ВКЛ у 29% ($n=14$) пациентов, у 14% ($n=7$) — в период проведения специфического лечения интерфероном-альфа/вемурафенибом/кларидрином. Тяжелое поражение легких по КТ (КТ 3-4) чаще (64%) наблюдалось у больных без специфического лечения в развернутой фазе ВКЛ (против 42% у пациентов, получавших специфическое лечение; и 36% у пациентов в ремиссии ВКЛ) (таблица). Лечение пациентов включало антибактериальные препараты у 98% пациентов, глюкокортикостероиды у 76%, антицитотоксические препараты у 43% пациентов, терапия гидроксихлорохином у 16% пациентов, терапия плазмой реконвалесцентов COVID-19 у 10% пациентов. В кислородной поддержке нуждались 67% ($n=33$) пациентов; ИВЛ и терапия вазопрессорами проводились 6 пациентам (без эффекта). Летальность составила 12% (четверо пациентов умерло в развернутой фазе ВКЛ, двое — в ремиссии ВКЛ).

Заключение. Тяжелое течение COVID-19 среди госпитализированных пациентов чаще встречалось у пациентов в развернутой фазе ВКЛ, которым не проводилось специфического лечения, по сравнению с пациентами, получавшими специфическое лечение и в ремиссии ВКЛ.

Таблица. Характеристика течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, требующей стационарного лечения, у пациентов с волосатоклеточным лейкозом ($n=49$)

Признак	Развернутая фаза ВКЛ		Ремиссия ВКЛ, n (%)
	До начала терапии ВКЛ, n (%)	В период терапии ВКЛ, n (%)	
Количество пациентов	14 (29%)	7 (14%)	28 (57%)
Поражение легких КТ 3-4	9 (64%)	3 (42%)	10 (36%)
ДН 3-4	4 (28%)	3 (43%)	2 (7%)
Абсолютная нейтропения ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$)	8 (57%)	3 (43%)	1 (3%)

ВКЛ — волосатоклеточный лейкоз, ДН — дыхательная недостаточность, КТ — компьютерная томография

Старкова О.Г., Тихомиров Д.С., Овчинникова Е.Н., Шайдурова К.В., Шишканов Д.В., Туполева Т.А., Гапонова Т.В.

СОХРАННОСТЬ АНТИТЕЛ К SARS-COV-2 В ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОДА КАРАНТИНИЗАЦИИ ДОНОРСКОЙ ПЛАЗМЫ И ЧАСТОТА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ПЛАЗМОСОДЕРЖАЩИХ ПРОДУКТОВ, ЗАГОТОВЛЕННЫХ ОТ СЕРОПОЗИТИВНЫХ ПО SARS-COV-2 ДОНОРОВ

ФГБУ «Национальный медицинский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Плазмосодержащие компоненты донорской крови могут стать причиной нежелательных реакций при переливании. Частота иммунизации доноров против возбудителя COVID-19 как в результате перенесенной инфекции, так и в результате вакцинации в настоящее время приближается к 100%. С начала декабря 2021 г. доля серонегативных по SARS-CoV-2 доноров была менее 12%.

Цель. Оценить сохранность SARS-CoV-2 IgG в течение срока карантинизации донорской плазмы и оценить частоту нежелательных явлений при переливании компонентов крови, заготовленных от доноров, имеющих антитела к SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Для оценки сохранности IgG к SARS-CoV-2 в исследование были включены 505 образцов позитивной плазмы, заготовленной в отделении переливания крови НМИЦ

гематологии с 29.04.2020 по 08.04.2021 г. Карантинизация осуществлялась при температуре ниже -25 °С в течение не менее 120 суток со дня заготовки. Исследование на наличие антител к SARS-CoV-2 проводили в момент заготовки образца плазмы и спустя 1,5, 2, 3, 4, 5, 6 мес. глубокой заморозки. Использовали набор реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА» производства ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Для сравнения частоты возникновения нежелательных явлений были проанализированы 9152 трансфузии плазмосодержащих компонентов, заготовленных от доноров, в крови которых были обнаружены или не обнаружены антитела к возбудителю COVID-19. Оценка нежелательных реакций осуществлялась после каждой трансфузии. В анализ было включено 2059 трансфузий свежемороженой плазмы (СЗП), 327 трансфузий криосупернатантной плазмы (КСН) и 6766 доз криопреципитата (КП).

Оценивалось возникновение нежелательных реакций (подъем температуры тела до субфебрильных значений и выше) в течение 2–3 часов после трансфузии компонента.

Результаты. Было показано, что лишь 10 (2%) образцов плазмы, заготовленной от серопозитивных доноров, после разморозки оказались негативными по содержанию SARS-CoV-2 IgG. На рисунке показано отсутствие связи между потерей антител и сроком глубокой заморозки, следовательно, потеря антител может быть обусловлена возможными артефактами и погрешностями при проведении исследований. Сохранность антител в плазме после разморозки не зависела от исходного уровня IgG SARS-CoV-2, измеренного в крови донора в момент заготовки компонента. Для оценки частоты посттрансфузионных реакций у реципиентов были проанализированы 9152 трансфузии плазмосодержащих компонентов. Наличие антител к SARS-CoV-2 было доказано в 2660 (29%) образцах крови доноров, соответствующих перелитым компонентам. Анализ нежелательных реакций после трансфузий СЗП, КСН и КП, заготовленных от серопозитивных и серонегативных доноров, показал отсутствие достоверных различий в частоте возникновения нежелательных реакций у реципиентов. Данные представлены в таблице.

Заключение. Глубокая заморозка, применяемая при карантинизации донорской плазмы, не приводит к потере антител SARS-CoV-2 в течение всего срока карантинизации. Не обнаружено достоверных различий в частоте посттрансфузионных реакций при применении плазмосодержащих компонентов, полученных от доноров, в крови которых были выявлены или не выявлены антитела к SARS-CoV-2.

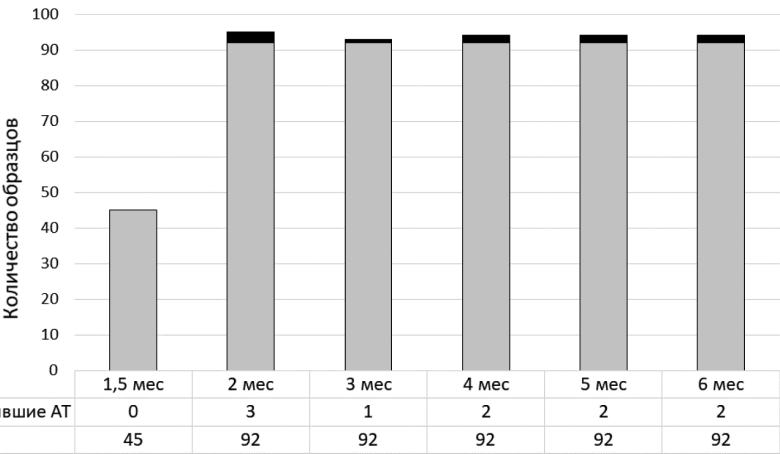


Рис. Сохранность SARS-CoV-2 IgG при глубокой заморозке заготовленной плазмы в течении стандартного периода карантинизации

Таблица. Доля нежелательных посттрансфузионных реакций у пациентов после клинического использования СЗП, КСН и КП заготовленных от серопозитивных и серонегативных по COVID-19 доноров.

№	Реакции после трансфузии (случаи)	Количество трансфузий, после которых оценивалось наличие реакций (%)					
		СЗП		КСН		КП	
		серопозитивные доноры	серонегативные доноры	серопозитивные доноры	серонегативные доноры	серопозитивные доноры	серонегативные доноры
1	Подъем температуры тела до субфебрильных значений	125 (18%)	279 (21%)	28 (23%)	47 (23%)	206 (11%)	622 (13%)
2	Подъем температуры тела выше 38°C	77 (11%)	124 (9%)	13 (10%)	17 (8%)	79 (4%)	208 (4%)
3	Отсутствие нежелательных реакций	503 (71%)	951 (70%)	83 (67%)	139 (69%)	1546 (85%)	4105 (83%)
4	ВСЕГО	705 (100%)	1354 (100%)	124 (100%)	203 (100%)	1831 (100%)	4105 (100%)
Критерий достоверности различий		$\chi^2 = 3.512, p=0.173$		$\chi^2 = 0.411, p=0.815$		$\chi^2 = 2.281, p=0.320$	

Солдатова Т.А., Тихомиров Д.С., Крылова А.Ю., Мисько О.Н., Старкова О.Г., Туполева Т.А.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ АКТИВНОЙ ИНФЕКЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6, У ПАЦИЕНТОВ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С НАСЛЕДУЕМОЙ ХРОМОСОМНО-ИНТЕГРИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ВИРУСА

ФГБУ «Национальный медицинский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6) широко распространен в человеческой популяции. У иммунокомпрометированных больных он может быть причиной лихорадки, сыпи, тромбоцитопении, пневмонии, а также приводить к поражению ЦНС. Вирус способен пожизненно персистировать в организме преимущественно посредством интеграции в теломерные участки хромосом клеток хозяина,

причем интеграция не сайтоспецифична и может произойти в половых клетках. При слиянии гамет, содержащих интегрированный вирус, образуется организм, где каждая клетка несёт копию генома вируса. Эта форма носит название наследуемый хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 (нхи-ВГЧ-6). У носителей нхи-ВГЧ-6 будет всегда наблюдаться высокая вирусная нагрузка в любом клиническом

материале с ядродержащими клетками. При этом у таких индивидов была доказана возможная реактивация вируса. Это может приводить к некорректной интерпретации результатов.

Цель. Определить частоту встречаемости наследуемого нхи-ВГЧ-6 у пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» за период с января 2021 по январь 2023 г.

Материалы и методы. В исследование включены результаты ПЦР-исследования на наличие ДНК ВГЧ-6 у 1909 пациентов, получавших терапию в НМИЦ гематологии за указанный период. Для выделения ДНК из клинического материала были использованы: набор реагентов «МагноПрайм ЮНИ» (ООО «НекстБио») и автоматическая станция для выделения нуклеиновых кислот Xiril (Neon 100 series). Для детекции и определения концентрации ДНК методом ПЦР использовались наборы реагентов: «АмплиСенс» «EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ООО «ИЛС»), «АмплиПрайм®EBV/CMV/HHV6» (ООО «НекстБио») и кислот амплификатор RotorGene 6000 Q 6 plex. Вирусная нагрузка оценивалась по отношению к концентрации клеточной ДНК, которая, в свою очередь, определялась по наличию сигнала от β -глобинового гена, он относится к генам «домашнего хозяйства» и экспрессируется практически во всех клетках и тканях организма человека. Для подтверждения у пациента нхи-ВГЧ-6 проводилось ПЦР-исследование на наличие вирусной ДНК в образцах волосных фолликулов и ногтевых пластин (вирус не реплицируется

в этих тканях). В случае положительного результата констатировался факт нхи-ВГЧ-6 у пациента.

Результаты. Виремия наблюдалась у значительной части пациентов. Но только у 6 из 1909 (0,3%) пациентов была заподозрена нхи-ВГЧ-6. В течение всего периода наблюдений у них отмечалась высокая вирусная нагрузка в крови и других биологических жидкостях, которая коррелировала с концентрацией клеточной ДНК. Всем пациентам в связи с наличием неспецифических признаков инфекционного осложнения и выявленной виремией проводилась терапия ганцикловиром или валганцикловиром. Трое из них получили трансфузии человеческого иммуноглобулина в течение нескольких месяцев. Однако на фоне проводимого лечения не отмечалось значительного снижения вирусной нагрузки в крови. Исследование ногтевых пластин и волосных фолликулов подтвердило у них наличие нхи-ВГЧ-6, однако для дифференциальной диагностики между активной инфекцией и носительством необходимо провести дополнительные исследования.

Заключение. Интерпретация результатов ПЦР-исследования у индивидов с нхи-ВГЧ-6 вызывает трудности, что требует определенных подходов к их оценке. Необходимость в разработке методов диагностики активной инфекции у таких индивидов для своевременного начала специфической терапии и профилактики осложнений не вызывает сомнений.

Толстых Т.Н.¹, Барях Е.А.^{1,2}, Гаглоева Д.Э.¹, Иванова Д.Д.¹, Мисюрин Е.Н.¹, Желнова Е.И.¹, Яцков К.В.¹, Поляков Ю.Ю.¹, Кочнева О.Л.¹, Чуднова Т.С.¹, Литвиненко М.С.¹, Самсонова И.В.¹, Лысенко М.А.¹

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, ²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва

Введение. Острый миелоидный лейкоз является заболеванием с неблагоприятным прогнозом и сопровождается высокой летальностью, а присоединение коронавирусной инфекции увеличивает эти риски в несколько раз.

Цель. Оценить эффективность лечения и выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом и подтвержденной коронавирусной инфекцией, а также оценить предикторы госпитальной летальности у данной группы пациентов.

Материалы и методы. С апреля 2020 г. по ноябрь 2022 г. в ГБУЗ ГКБ № 52 пролечено 123 пациента с ОМЛ и подтвержденной коронавирусной инфекцией, с медианой возраста 58 лет (разброс 22–94), при этом 44% пациентов старше 60 лет. Равное соотношение мужчин и женщин, 55 и 68 соответственно. С диагнозом острый промиелоцитарный лейкоз были 8%, остальные 92% — другие варианты ОМЛ. Цитогенетический вариант удалось уточнить у 66 пациентов, сюда не вошли пациенты с ОПЛ. Пациентам проводилась специфическая противоопухолевая терапия в сочетании с лечением коронавирусной инфекции. Высокодозная химиотерапия проведена 43% пациентов, медиана возраста 38 (21–61 год). Низкоинтенсивная терапия — 39%, медиана возраста 70 (60–85 лет). Пациентам с ОПЛ проводилась терапия с включением третиноина. В связи с тяжестью состояния, высоким

риском летальных осложнений 24% пациентов (медиана возраста 76 лет) было противопоказано проведение курсов химиотерапии, в связи с этим проводилась лучшая сопроводительная терапия.

Результаты. Главным фактором, определяющим высокую летальность, в нашем исследовании был факт отсутствия ПР острого лейкоза. Выживаемость пациентов в ПР составила 96,3±3,6%, т.е. практически все пациенты выздоровели от COVID-19 и были выписаны для продолжения лечения в другие лечебные учреждения. Для пациентов вне ремиссии и первичных больных ОМЛ выживаемость составила 38,0±6,5 и 33,7±8,7% соответственно. Для анализа предикторов выживаемости мы разделили пациентов на 2 группы, поскольку они сильно различаются по прогнозу. Статус ремиссии по сути перевешивает все другие факторы, включая наличие существенных коморбидностей, варианта ОМЛ, отдельных цитопений, тяжести течения COVID-19 (КТ, СРБ, D-димер и др.), характер терапии ОМЛ и прочих факторов. Негативную прогностическую значимость на госпитальную выживаемость показали возраст старше 60 лет, агранулоцитоз, КТ 3-4, применение ГКС и перевод в ОРИТ.

Заключение. Присоединение COVID-19 у пациентов с ОМЛ сильно ухудшает жизненный прогноз. Ведущим предиктором летальности является отсутствие ремиссии ОМЛ.

Торопова И.Ю.¹, Алешина О.А.², Ротанова М.Н.¹, Лапин В.А.¹, Гвоздарева А.С.¹, Власова С.В.¹, Виноградова Т.А.¹

COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ Г. ЯРОСЛАВЛЯ

¹ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», г. Ярославль, ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Пациенты с гемобластомами уязвимы для заражения COVID-19, что связано как с течением самой инфекции, вызывающей угрожающие жизни состояния, так и с проведением цитостатической терапии.

Цель. Оценка влияния COVID-19 на организацию лечебного процесса в рутинной клинической практике отделения гематологии ОКБ г. Ярославля.

Материалы и методы. В исследование включены 68 больных с гемобластомами, у которых во время госпитализации в отделение гематологии ЯОКБ, за период с 01.03.2020 по 03.06.2021 г. выявлен

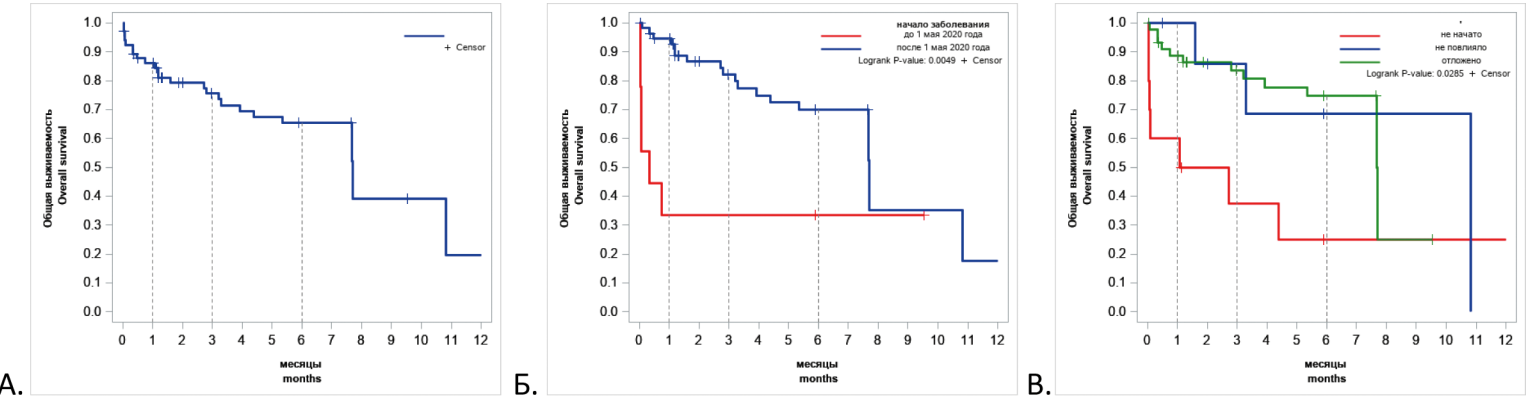
COVID-19. Больным проводилось лечение по поводу ММ (16,18%), ОЛ (23,53%), НХЛ (41,18%), ХМПЗ (7,35%), ХЛЛ (5,88%) и лимфомы Ходжкина (5,88%). Медиана возраста — 53 года (диапазон 21–85 лет), 41 мужчина (60,3%), 27 женщин (39,7%).

Результаты. Общая выживаемость (ОВ) на сроке 1 месяц от начала COVID-19 составила 86%, на сроке 3 месяца — 76%, на сроке 6 месяцев — 65% (рис. А). ОВ значимо зависела от даты диагностики COVID-19. В случае подтверждения COVID-19 с 01.03.2020 г. по 01.05.2020 г. ОВ на сроке 3 месяца составила всего 33%, а после 01.05.2020 г. ОВ на этом же сроке — 82% ($p=0,0049$) (рис. Б).

Столь невысокие показатели ОВ до мая 2020 г. связаны с тем, что COVID-19 — новая инфекция и летальность была сопряжена с невозможностью оказания грамотной медицинской помощи: не проводилась специфическая терапия COVID-19 ввиду отсутствия знаний по его течению, диагностике, лечению, мер профилактики и этапов маршрутизации больных. Не было алгоритмов и препаратов для лечения гематологических пациентов с COVID-19. Конкретные подходы к терапии были применены по мере накопления знаний и клинического опыта. В короткие сроки в отделении разработаны организационные и терапевтические подходы к лечению COVID-19, которые существенно снизили летальность, связанную непосредственно с COVID-19. Проведение на фоне/после завершения COVID-19 цитостатического лечения по поводу гемобластоза позволило снизить риск течения COVID-19 для основного заболевания. ОВ пациентов, у которых лечение гемобластоза не было начато из-за COVID-19, на сроке 3 месяца составила 38%. Больным, которым цитостатическая терапия была отложена или проведена на срок, ОВ в течение 3-х месяцев — 84% ($p=0,0285$) (рис. В). Проведен анализ 4-х клинических случаев течения пневмоний у пациентов с гемобластом и COVID-19. У 4-х больных из 68 выявлен инвазивный

аспергиллез легких (ИАЛ). Для диагностики ИАЛ использовались медицинские критерии ЕСММ/ISHAM 2020. У 2 пациентов ИАЛ подтвержден совокупностью факторов риска, КТ-признаками поражения легких, исследованием БАЛ, который был направлен в лабораторию клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Руководитель — д.м.н., проф. Г. А. Клясова. В 1 случае получен рост мицелиального гриба *Aspergillus niger*, во 2-м — *Aspergillus fumigatus* (ИОП галактоманна 6.310). У 2 пациентов исследование БАЛ не выполнено; имелись КТ — признаки поражения легких и факторы риска. Указанные критерии для 4-х больных явились показанием для проведения противогрибковой терапии. Из 4-х больных 2 погибли и 2 — живы.

Закключение. Отсутствие знаний по течению COVID-19 у больных гемобластомами в начале пандемии COVID-19 значительно повлияло на ОВ. В отделении разработаны организационные и терапевтические подходы к лечению, позволившие существенно снизить летальность, связанную непосредственно с COVID-19. У больных с гемобластомами и COVID-19, протекающим с поражением легких, необходимо исключить COVID-ассоциированный ИАЛ.



Хрульнова С.А., Кохно А.В., Менделеева Л.П., Клясова Г.А.

ЗНАЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСОВ В ЭТИОЛОГИИ ПНЕВМОНИЙ У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. В последние годы в этиологии пневмоний немалое значение имеют вирусы.

Цель. Изучить значение респираторных вирусов в этиологии пневмоний.

Материалы и методы. Материалом исследования были образцы жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), полученные

от больных с гематологическими заболеваниями и пневмонией, находившимися на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии». Для детекции РНК респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4-го типов коронавирусов видов OC43, E229, NL63, HKU1, риновирусов и ДНК аденовирусов групп В, С и Е и бокавируса использовали коммерческие наборы «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL», вирусов гриппа А и гриппа В — «АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL», РНК вируса гриппа А/H1N1(sw2009) — «АмплиСенс® Influenza virus A/H1-swine-FL». Исследование проводили с помощью ПЦР в реальном времени.

Результаты. Жидкость БАЛ была исследована от 116 больных, из них 46 (39,7%) — после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК), 21 (18,1%) — после ауто-ТГСК по поводу множественной миеломы (ММ), 49 — ТГСК не проводили (14 (28,6%) — ММ, 12 (24,5%) — острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), 10 (20,4%) — неходжкинские лимфомы (НХЛ), 6 (12,2%) — острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), 7 (14%) — другие). Алло-ТГСК была выполнена 24 (52,2%) пациентам ОМЛ, 9 (19,6%) — ОЛЛ, 5 (10,9%) — НХЛ, 4 (8,7%) — МДС, 2 (4,3%) — ММ, 1 (2,2%) — ОПЛ и 1 (2,2%) — ХМЛ. У двух больных было исследовано 2 образца жидкости БАЛ (1 — алло-ТГСК и 1 — ауто-ТГСК). Исследуемые вирусы были детектированы у 29 (25%) из 116 больных. Детекция респираторных вирусов при пневмонии представлена в таблице 1. Вирусы парагриппа 2-го и 4-го типа, коронавирусы NL63, E229,

Таблица 1. Спектр возбудителей инфекции респираторного тракта

Исследуемые вирусы	Положительные результаты, n (%) Всего больных 116
респираторно-синцитиальный вирус	9 (7,8)
риновирусы	8 (6,9)
вирусы гриппа А	3 (2,6)
вирус гриппа А/H1N1	2 (66,7)
вирусы гриппа В	2(1,7)
вирусы парагриппа 3 типа	2 (1,7)
коронавирусы видов OC43, HKU1	2 (1,7)
метапневмовирус	1 (0,8)
вирусы парагриппа 1 типа	1(0,8)
Сочетание (риновирусы + вирусы гриппа А)	1 (0,8)
Всего	29 (25,0)

аденовирусы групп В, С и Е, бокавирус и MERS-CoV не были определены. Наиболее часто детектируемыми были респираторно-синцитиальный вирус (7,8%) и риновирусы (6,9%). Частота детекции всех вирусов была значимо выше в образцах жидкости БАЛ от больных после ауто-ТГСК (57,1%, $p<0,0001$) и алло-ТГСК (30,4%, $p=0,0027$) в сравнении с больными без ТГСК (6,1%) (таблица 2). Респираторно-синцитиальный вирус был обнаружен значимо чаще у больных после алло-ТГСК, чем без ТГСК (15,2% против 2%, $p=0,0274$). РНК риновирусов определяли достоверно чаще у пациентов после ауто-ТГСК (14,3%) в сравнении без ТГСК (0%, $p=0,024$) и в сравнении с алло-ТГСК (8,7%, $p=0,049$). Вирус гриппа А/Н1N1(sw2009) был обнаружен у одного больного после алло-ТГСК (ХМЛ) и у одного — без алло-ТГСК (ММ). У одного больного ОМЛ после алло-ТГСК риновирусы в жидкости БАЛ были повторно выявлены через 2 месяца после первого обнаружения. У больного ММ после ауто-ТГСК были детектированы коронавирусы ОС43, НКUI на +15 день после трансплантации, а риновирусы на +110 день.

Заключение. Детекция респираторных вирусов должна быть неременной составляющей в этиологическом поиске возбудителей пневмоний у больных с гематологическими заболеваниями по причине высокой частоты (25%) их детекции. В спектре исследуемых респираторных вирусов преобладают

респираторно-синцитиальный вирус (7,8%) и риновирусы (6,9%). При пневмониях частота детекции респираторных вирусов значимо выше среди больных ММ после ауто-ТГСК (57,1%) и больных после алло-ТГСК (30,4%) в сравнении с больными без ТГСК (6,1%).

Таблица 2. Частота выявления респираторных вирусов в жидкости БАЛ

Исследуемые вирусы	Трансплантация, n (%)		
	алло-ТГСК, 46 больных	ауто-ТГСК, 21 больной	не проводилась, 49 больных
респираторно-синцитиальный вирус	7 (15,2)*	1 (4,8)	1 (2,0)*
риновирусы	4 (8,7)	3 (14,3)*	0*
вирусы гриппа А	2 (4,3)	0	1 (2,0)
вирус гриппа А/Н1N1(sw2009)	1/2	0	1
вирусы гриппа В	0	2 (9,5)	0
вирусы парагриппа 3 типа	0	1 (4,8)	1 (2,0)
коронавирусы видов ОС43, НКUI	0	2 (9,5)	0
метапневмовирус	0	1 (4,8)	0
вирусы парагриппа 1 типа	1 (2,2)	0	0
Сочетание (риновирусы + вирусы гриппа А)	0	1 (4,8)	0
Всего	14 (30,4)*	12 (57,1)*	3 (6,1)*

Примечание: * $p<0,05$

Чебыкина Д.А., Шмидт А.В., Линников С.Ю., Разумный А.В., Шуваев В.А., Кулешова А.В., Юдина В.А., Волошин С.В., Кувшинов А.Ю.

ТИКСАГЕВИМАБ/ЦИЛГАВИМАБ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ДОКОНТАКТНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19 У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА РФ, г. Санкт-Петербург

Введение. Пациенты с онкогематологическими заболеваниями относятся к группе высокого риска инфицирования и развития тяжелых осложнений COVID-19 вследствие характера основного заболевания и особенностей проводимого лечения. Для иммунокомпрометированных пациентов наиболее оптимальным методом долгосрочной доконтактной профилактики является применение моноклональных вируснейтрализующих антител (МАТ) к COVID-19. На сегодня известна комбинация МАТ, связывающаяся с шиповидным белком COVID-19, — тиксагевимаб/цилгавимаб.

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения МАТ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. В исследование включены 53 пациента с онкогематологическими заболеваниями. Медиана возраста составила 58 (21–76) лет, в исследуемой группе преобладали женщины 56,6% ($n=30$). Медиана наблюдения после введения препарата составила 5,2 (4,2–7,1) месяца. Вакцинацию до введения МАТ прошли 30,18% ($n=16$) пациентов. Для вакцинации 26% ($n=14$) пациентов применялась вакцина Спутник V и для 4,18% пациентов ($n=2$) Спутник Лайт соответственно. До введения тиксагевимаба/цилгавимаба COVID-19 перенесли 75% ($n=40$) пациентов, трое из которых перенесли коронавирусную инфекцию дважды. На момент введения МАТ индукционное и противорецидивное лечение получали 72% ($n=38$) пациентов, у 18,9% ($n=10$) пациентов была проведена аутологичная трансплантация костного мозга. Характеристика пациентов представлена в таблице.

Результаты. У 6% ($n=3$) пациентов был выявлен COVID-19 в течение 6 месяцев после введения МАТ. Все пациенты, заболевшие коронавирусной после проведения доконтактной профилактики, перенесли инфекцию в легкой форме. При проведении факторного анализа возраст пациентов ($p=0,8$), предшествующая вакцинация ($p=0,4$), вид

вакцины ($p=0,62$), проведение химиотерапии ($p\geq 0,5$) не повлияли на вероятность развития коронавирусной инфекции после введения МАТ. Факт вакцинации до введения МАТ не оказал статистически значимого влияния на эффективность доконтактной профилактики, однако отмечена тенденция к уменьшению развития повторных эпизодов COVID-19 после проведения вакцинации: у вакцинированных пациентов частота повторных эпизодов коронавирусной инфекции составила 6,2% vs 15,4% у невакцинированных ($p=0,6$). При оценке профиля нежелательных явлений тиксагевимаба/цилгавимаба следует выделить эпизоды артериальной гипертензии у троих пациентов, развитие фебрильной лихорадки у двоих пациентов, тошноту у троих пациентов. Остальные нежелательные явления носили единичный характер и имели легкую степень тяжести согласно

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	N=53
Возраст	58 (21-76)
Пол	
-мужской	23 (43,4%)
-женский	30 (56,6%)
ECOG на момент вакцинации	
0	20 (38%)
1	26 (49%)
2	7 (13%)
Вакцинация до введения МАТ	16 (30,18%)
Спутник V	14 (26%)
Спутник Лайт	2 (4,18%)
Терапия на момент вакцинации	
ПХТ +/-моноклональные антитела	9 (18%)
Моноклональные антитела	14 (26%)
Таргетная терапия	15 (28%)
Ауто-ТГСК в анамнезе	10 (18,9%)
Без лечения	15 (28%)

классификации NCI CTCAE v5.0. Адекватный анализ выживаемости провести не удалось, т.к. в нашем исследовании зарегистрирован 1 (1,9%) летальный случай, ассоциированный с инфекционным осложнением в период постцитостатической панцитопении, не связанным с COVID-19.

Заключение. По нашим данным, применение тиксагевимаба/цилгавимаба в качестве доконтактной профилактики COVID-19

не ассоциировано с утратой/ухудшением гематологического после введения препарата. Были зарегистрированы единичные негематологические нежелательные явления легкой степени тяжести. Эпизодов тяжелого течения COVID-19 после введения тиксагевимаба/цилгавимаба не отмечено. В дальнейшем будет продолжено наблюдение за данной группой пациентов с последующей оценкой иммунитета к COVID-19.

Чуднова Т.С., Мисюрин Е.Н., Барях Е.А., Толстых Т.Н., Кочнева О.Л., Поляков Ю.Ю., Иванова Д.Д., Яцков К.В., Шимановская Л.Т., Желнова Е.В., Гришина Е.Ю., Каримова Е.А., Зотина Е.Н., Гаглоева Д.Э.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗМ», г. Москва

Введение. Несмотря на снижение заболеваемости COVID-19 в общей популяции, пациенты с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) по-прежнему остаются уязвимой группой пациентов. В настоящее время коронавирусная инфекция протекает преимущественно в легкой форме. Однако выявление положительного теста на SARS-CoV-2 может откладывать проведение программной противоопухолевой терапии до получения ПЦР-негативного статуса. Учитывая вторичный иммунодефицит на фоне течения гемобластоза, предшествующей химиотерапии и, как следствие, сниженный противовирусный иммунный ответ, у пациентов с ОЛЛ может возникать длительная персистенция вируса SARS-CoV-2.

Цель. Выявить независимые факторы риска, влияющие на общую госпитальную выживаемость, длительность госпитализации и длительность персистенции SARS-CoV-2 у пациентов с ОЛЛ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ пациентов с ОЛЛ и COVID-19, проходивших лечение в городской клинической больнице № 52 с апреля 2020 г. по декабрь 2022 г. Конечные точки исследования: общая госпитальная выживаемость, длительность госпитализации, длительность персистенции SARS-CoV-2. Проведен многофакторный регрессионный анализ, по результатам которого выявлены независимые факторы риска.

Результаты. Всего было пролечено 60 пациентов (30 мужчин, 30 женщин): 25 пациентов в 2020 году, 15 в 2021-м и 20 в 2022 году. 45 пациентов — с диагнозом В-ОЛЛ, 15 — с диагнозом Т-ОЛЛ. На момент госпитализации 28 пациентов находились в ремиссии лейкоза, у 13 был верифицирован рецидив заболевания, 19 пациентам диагноз ОЛЛ был установлен впервые. Смертность составила 25% (11 пациентов в 2020 г., 4 в 2021-м). В 2022 году все пациенты были выписаны. Медиана возраста составила 42 года. Медиана длительности

госпитализации — 13 дней. 41 пациенту проводилась химиотерапия в течение месяца до момента манифестации COVID-19, 23 пациентам химиотерапия проводилась в период госпитализации по поводу коронавирусной инфекции. При анализе факторов, влияющих на общую выживаемость, статистическую значимость показали следующие: возраст старше 40 лет ($p=0,013$), индекс коморбидности >4 ($p=0,019$), уровень С-реактивного белка (СРБ) >100 мг/л ($p=0,031$), уровень лактатдегидрогеназы >400 ЕД/л ($p=0,014$), уровень анти-SARS-CoV-2 антител <50 ЕД/л на момент исхода ($p=0,001$), фебрильная лихорадка выше 39°C на момент госпитализации ($p=0,02$), пребывание в отделении реанимации ($p=0,04$), искусственная вентиляция легких ($p=0,001$). Факторы, повлиявшие на длительность госпитализации: агранулоцитоз ($p=0,047$), СРБ >100 мг/л ($p=0,031$), уровень анти-SARS-CoV-2 антител <50 ЕД/л на момент исхода ($p=0,042$). Факторы, показавшие значимое влияние на длительность персистенции SARS-CoV-2: уровень ферритина >250 мкг/л ($p=0,008$), отсутствие терапии вируснейтрализующими моноклональными антителами (ВНМА) ($p=0,035$). При лечении ВНМА медиана достижения ПЦР-негативного статуса составила 3 дня, при лечении противовирусными препаратами — 4 дня, при проведении трансфузии патоген-редуцированной антиковидной плазмы — 9 дней.

Заключение. Уровень прироста анти-SARS-CoV-2 антител к моменту исхода показал значимое влияние как на общую госпитальную выживаемость, так и на длительность госпитализации. Также терапия ВНМА показала положительное влияние на сокращение периода персистенции SARS-CoV-2. Таким образом, проведение пассивной иммунизации вируснейтрализующими антителами у пациентов с ОЛЛ может быть рассмотрено как для профилактики, так и для лечения COVID-19.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ГЕМАТОЛОГИИ

Баранова И.Б.¹, Яременко А.И.², Попова М.О.¹, Роднева Ю.А.¹, Николаев И.Ю.¹, Пинегина О.Н.², Паина О.В.¹, Быкова Т.А.¹, Голощапов О.В.¹, Баранов С.С.², Зубаровская Л.С.¹, Кулагин А.Д.¹

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОРОФАЦИАЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой», г. Санкт-Петербург, ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург

Введение. Отмечается увеличение частоты орофациальных инвазивных микозов, обусловленных инвазией микромицетов порядка *Mucorales* (инвазивный мукормикоз) и рода *Aspergillus* (инвазивный аспергиллез). Гематологические и онкологические больные находятся в группе высокого риска развития ИМ. Основной локализацией являются околоносовые пазухи, верхняя челюсть. ИМ относятся к жизнеугрожающим состояниям за счет анатомической близости к головным мозгом и высокого риска генерализации микотической инфекции. Для выживших больных ухудшают качество жизни.

Цель. Изучить эпидемиологию инвазивных микозов орофациальной области и опыт хирургического лечения у онкогематологических больных.

Материалы и методы. С 2010 по 2022 г. в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой и клинике челюстно-лицевой хирургии ПСПбГМУ имени И.П. Павлова зарегистрировано 5 случаев орофациальных ИМ у гематологических пациентов детского возраста и 2 случая у взрослых. Диагноз ИМ устанавливали на основании критериев EORTC/MSGERC2020.

Результаты. Частота ИМ с поражением орофациальной области при алло-ТГСК в период наблюдения составила менее 0,1%. Характеристика фонового состояния: агранулоцитоз в результате противоопухолевой химиотерапии по поводу острых лейкозов — 43% ($n=3$), алло-ТГСК — 43% ($n=3$) у пациентов с острым лейкозом и синдромом Гурлер и лекарственный агранулоцитоз в результате приема НПВС — 14% ($n=1$). Клинические проявления орофациальных ИМ: нарушение носового дыхания — 100% ($n=7$), полисинусит — 100% ($n=7$), боли в верхней челюсти — 84% ($n=6$), онемение участка челюсти или лица — 100% ($n=7$), птоз — 56% ($n=4$), некроз слизистой оболочки верхней челюсти — 43% ($n=3$) (рис. 1), отек лица и гиперемия — 100% ($n=7$), офтальмоплегия — 43% ($n=3$), микотическое поражение легких — 43% ($n=3$), одонтогенные заболевания — 28% ($n=2$). Рентгенологические проявления: деструкция верхней челюсти — 57% ($n=4$) (рис. 2), решетчатой кости — 43% ($n=3$), стенок орбиты — 14% ($n=1$), скуловой кости — 14% ($n=1$), клиновидной кости — 14% ($n=1$), носовых костей — 14% ($n=1$). Микологическая диагностика — биопсия пораженных тканей: при микроскопии в 100% ($n=7$) выявлены элементы грибов, рост микромицетов 86% ($n=6$). Этиология представлена в 28%

($n=2$) *Rhizopus arrhizus* и *Lichtheimia corymbifera*, в 28% ($n=2$) *Aspergillus fumigatus*, в 14% ($n=1$) *Aspergillus flavus* в ассоциации с *Fusarium*, в 14% ($n=1$) *Aspergillus flavus* в ассоциации с *Candida parapsilosis*. Хирургическое лечение получили 57% ($n=4$), лекарственную терапию — 100% ($n=7$). Живы 5 пациентов, у 1 пациента потеря контакта через 1 год. Возникшие послеоперационные дефекты: рубцовые изменения мягких тканей лица — у 3 больных, дефект верхней челюсти у 3 больных (рис. 3). У неоперированных больных: дефекты скуловой, основной кости, нижней стенки орбиты и верхней челюсти с ороантральным сообщением, субтотальный дефект наружного носа. У 1 ребенка проведено реабилитационное лечение: изготовление защитной пластинки верхней челюсти в раннем послеоперационном периоде (рис. 4) и через 3 месяца после операции изготовлен протез-обтуратор верхней челюсти с искусственными зубами (рис. 5).

Заключение. Орофациальные ИМ у онкогематологических пациентов встречаются редко, 7 случаев в течение 12-летнего периода. Клинические проявления связаны с органом поражения. Рентгенологические проявления — остеодеструкция. Основными возбудителями являлись грибы рода *Aspergillus* (57%). Хирургические вмешательства безопасны и имеют высокую диагностическую ценность. Послеоперационные дефекты требуют многоэтапной реабилитации.



Рис. 1

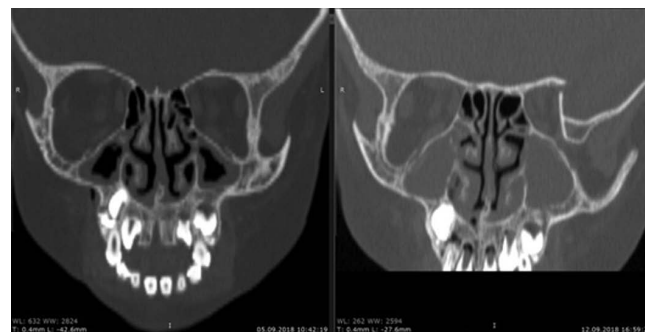


Рис. 2



Рис. 3

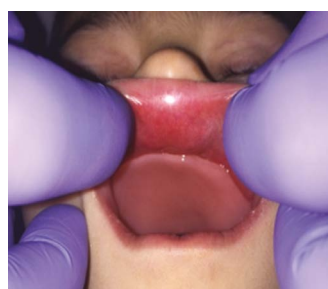


Рис. 4



Рис. 5

Баранова И.Б.¹, Яременко А.И.², Зубаровская Л.С.¹, Попова М.О.¹, Николаев И.Ю.¹, Спиридонова А.А.², Голощапов О.В.¹, Быкова Т.А.¹, Паина О.В.¹, Слесарчук О.А.¹, Казанцев И.В.¹, Осипова А.А.¹, Власова Ю.Ю.¹, Смирнова А.Г.¹, Михайлова Н.Б.¹, Владовская М.Д.¹, Иноземцева Е.Е.², Малова Е.В.², Бондаренко С.Н.¹, Кулагин А.Д.¹

ВЛИЯНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НА РАЗВИТИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У РЕЦИПИЕНТОВ ТГСК

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой», г. Санкт-Петербург, ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург

Введение. Несмотря на стремительное развитие методов и подходов к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК),

летальность составляет 5–30% в зависимости от вида ТГСК, и второе место после рецидивов основного заболевания занимают

инфекционные осложнения. Полость рта может стать потенциальным источником развития системной инфекции, и все очаги одонтогенной инфекции должны быть санированы или удалены до начала противоопухолевой химиотерапии и ТГСК. Однако внимание этому уделено недостаточно и публикации на эту тему единичны.

Цель. Анализ стоматологического статуса больных и определение его влияния на осложнения после алло- и ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Исследование включало 1034 пациента в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, получивших ТГСК (из них 67% ($n=693$) алло-ТГСК; 33% ($n=341$) ауто-ТГСК) в период с 2014 по 2017 год. Ретроспективный анализ включал 715 пациентов, проспективная часть исследования — 319 пациентов; объективный осмотр полости

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	УСС ($n=879$)	НСС ($n=155$)	p (Chi*2)
Возраст, медиана	27 (4-68)	32 (19-70)	0,367
Пол, женский	42% (370)	43,9% (68)	0,680
Диагнозы, Острые лейкозы	47,5% (418)	49% (76)	0,735
Лимфомы	16,9% (149)	17,4% (27)	0,887
Миелопротиф. заболевания	9,7% (85)	25,2% (39)	<0,001
Плазмоклеточные дискразии	7,7% (68)	3,9% (6)	0,086
Опухоли головного мозга	4,6% (41)	0% (0)	0,007
Солидные опухоли	7,6% (67)	0,6% (1)	0,002
Незлок. заболевания	6,0% (53)	3,9% (6)	0,286
Ауто-ТГСК	25,3% (222)	16,8% (26)	0,023
Алло-ТГСК	74,7% (657)	83,2% (129)	0,023
Статус заболевания, ремиссия	61% (537)	62,6% (97)	0,726

УСС – Удовлетворительный стоматологический статус, НСС – Неудовлетворительный стоматологический статус;

рта; ортопантомография; КЛКТ зубочелюстной системы; микробиологические исследования микрофлоры полости рта, крови при развитии фебрильной нейтропении. Для анализа полученных данных использовали методы параметрической и непараметрической статистики. При оценке результатов тестирования статистически достоверными считали различия при значениях $p<0,05$.

Результаты. 715 больных были осмотрены стоматологом и допущены к ТГСК по месту жительства. Из 319 осмотренных нами больных 53% ($n=168$) нуждались в санации полости рта по поводу кариеса, пульпита, очагов хронической одонтогенной инфекции (пародонтита, периодонтита, перикоронита, одонтогенных кист челюстей). Из 1034 больных по стоматологическому статусу выделены 2 группы: группа

А) Удовлетворительный стоматологический статус (УСС) — не нуждавшиеся в санации и просанированные ($n=879$); группа Б) Неудовлетворительный стоматологический статус (НСС) — нуждавшиеся в санации, но не просанированные ($n=155$). Характеристика пациентов представлена в таблице. Частота развития мукозита полости рта III–IV степени в группе УСС составила 27% ($n=238$), в группе НСС — 32% ($n=50$) $p<0,042$; частота инфекций кровотока до Д30 в УСС составила 8% ($n=74$), в группе НСС — 17% ($n=27$) $p<0,001$. Частота развития стоматологических осложнений до Д100, которые включали обострениями хронического периодонтита, пародонтита, перикоронита, острого периостита челюсти, в группе УСС составила 0% ($n=1$), в группе НСС — 3% ($n=5$) $p<0,002$.

Заключение. Неудовлетворительный стоматологический статус (нуждающиеся в санации, но не просанированные) имели 22% пациентов, которым выполнена ТГСК. При отсутствии санации полости рта выявлено повышение риска развития мукозита полости рта, инфекций кровотока до Д30 и стоматологических осложнений до Д100. Результаты нашего исследования подтверждают необходимость проведения стоматологической санации очагов инфекции полости рта перед ТГСК.

Долгов О.И.^{1,2}, Моисеев И.С.², Роднева Ю.А.^{1,2}, Карпищенко С.А.¹, Кулагин А.Д.²

АКТУАЛЬНЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Кафедра оториноларингологии с клиникой, г. Санкт-Петербург, ²Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из современных методов лечения гематологических, онкологических и некоторых наследственных заболеваний. Оториноларингологические воспалительные относятся к одной из наиболее частых локализаций при проведении ТГСК наряду с патологией ЖКТ и легких. Это связано с воздействием ряда неблагоприятных факторов, таких как проведение режима кондиционирования, нарушение клеточного и гуморального иммунитета, а также цитопения, длящаяся до 3–4 недель.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни онкогематологических пациентов, подвергшихся трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Клинике НИИ детской гематологии, онкологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. Всего за период с 2017 по 2019 год в исследование было включено 1129 случаев трансплантации ГСК. Была проанализирована частота воспалительных оториноларингологических осложнений, а также выделены наиболее актуальные формы.

Результаты. В раннем периоде после трансплантации (до 30-го дня) воспалительные лор-осложнения были зафиксированы на 94 эпизодах ТГСК (8,33% (95% ДИ: 7,86–8,79%). В периоде от 30-го до 180-го дня после трансплантации инфекционные осложнения лор-органов наблюдались на 167 (15,43%) эпизодах (95% ДИ: 14,59–16,28%). Следует отметить, что в раннем посттрансплантационном периоде были охвачены все пациенты, подвергшиеся трансплантации, в то время как в периоде до 180-го дня мы располагали данными лишь о случаях, зафиксированных в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Таким образом, реальная частота инфекционной лор-патологии в позднем посттрансплантационном периоде значимо выше. На этапе предтрансплантационного скрининга патология носа и околоносовых пазух

составила 50% от всей инфекционной лор-патологии и подвергалась активной санации при ее выявлении. В раннем посттрансплантационном периоде в структуре оториноларингологической патологии поражение полости носа и околоносовых пазух встречалось наиболее часто, и составило 27,66 и 36,17% соответственно. Также достаточно часто встречались острые явления фарингита (35,11%). При анализе частоты лор-патологии в зависимости от донора было установлено, что в периоде до 30-го дня после ТГСК острый ринит и риносинусит значимо чаще встречались у пациентов с аутологической ТГСК ($p<0,05$). В периоде до 180-го дня после ТГСК сохранялось превалирование поражения околоносовых пазух с частотой 36,17%. Острый фарингит был на втором месте по диагностике на этом этапе с показателем 35,11%. Ринит занимал третье место с частотой 27,66%. Было установлено, что в периоде до 180-го дня после ТГСК острый ринит, риносинусит и фарингит значимо чаще встречались у пациентов с аллогенной ТГСК ($p<0,05$).

Заключение. Патология носа и околоносовых пазух (ринит и риносинусит) является наиболее актуальной в структуре инфекционной оториноларингологической патологии при проведении ТГСК. В связи с этим представляется целесообразным выполнение рентгенологического исследования околоносовых пазух при проведении предтрансплантационного скрининга, а также в посттрансплантационном периоде при поиске очагов инфекции. Более частая встречаемость инфекционных лор-осложнений при проведении ауто-ТГСК до 30-го дня, вероятно, связана с более интенсивными режимами кондиционирования при ауто-ТГСК, а также сравнительно большей противомикробной профилактикой у пациентов с аллогенной ТГСК. В периоде до 180-го дня более часто лор-патология наблюдалась у пациентов с алло-ТГСК, что может объясняться необходимостью проведения иммуносупрессивной терапии и явлениями РТПХ.

Зайцева А.Н., Гургенидзе Н.Н., Швецов А.Н., Палтышев И.А., Паина О.В., Попова М.О., Зубаровская Л.С.

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВАК-СИСТЕМЫ И РЕКОНСТРУКТИВНЫМИ ЭТАПАМИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург

Введение. Инфекции мягких тканей у гематологических пациентов и после ТКМ составляют 13–15%, а в период нейтропении с учетом резистентности микроорганизмов влияют на прогноз выживаемости. Локализация очагов, такие как зона промежности с вовлечением прямой кишки, влагалища, повышает риск распространения инфекции в брюшную полость и малый таз. ВАК-система широко используется в хирургии, но у гематологических пациентов описанного опыта применения нет.

Цель. Описание опыта применения ВАК-системы для деликатной санации ран промежности у гематологических пациентов в нейтропении.

Материалы и методы. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой трём пациентам детского возраста, с инфекцией мягких тканей промежности, находившихся в агранулоцитозе, выполнялась хирургическая санация ран с использованием ВАК-системы и этапов некрэктомий.

Результаты. Пациент № 1, девочка 2 г., манифестация заболевания с появления инфильтрата на половой губе. Стремительное распространение инфекции по типу «некротического фасциита». Диагностирован острый лимфобластный лейкоз. В септическом шоке (*Klebsiella pneumoniae*) доставлена в клинику. Обширный инфекционный процесс. С учетом тяжести состояния принято решение об индукционной терапии бинадумабом, к 36-му дню достигнута ремиссия. Одновременно с системной терапией 7 этапов некрэктомий с установкой ВАК-систем 28 дней, раны очищены. Первый этап реконструкции композитной матрицей с последующим этапом аутодермопластики. Через 3 месяца полное приживление кожных лоскутов, восстановление волосяных фолликул (рис. 1). Пациент №2, девочка 7 лет с диагнозом острый лейкоз со смешанным фенотипом ОМЛ/Т, костномозговой рецидив после ТГСК. Повторная ТГСК. Течение инфекции мягких тканей промежности. Появление зон некроза: анус циркулярно, ампула прямой кишки, промежность, нижняя треть влагалища, левая половая губа, ягодичы по нижнему внутреннему квадранту с вовлечением перианальной области, левые отделы параректального пространства. 6 этапов некрэктомий с наложением ВАК-системы 24 дня, выведение сигмостомы. Полное очищение ран. Ушивание раны половой губы. Процесс эпителизации области ягодич. Сохраняется зияние ануса, планируется реконструктивный этап лечения, закрытие сигмостомы. Ремиссия острого лейкоза (рис. 2). Пациент №3, девочка 17 лет с диагнозом гаптенный агранулоцитоз. Поступила в клинику с сепсисом *P. aeruginosa* и инфекцией мягких тканей промежности.

Системная антибактериальная терапия и местная терапия: достигнуто ограничение распространения инфекции. На фоне отмены гаптена (НПВС) восстановление гемопоэза. Локальный статус: зоны некроза в области слизистой прямой кишки с язвенными дефектами, нижнего отдела ампулы прямой кишки ректовагинальный свищ, область ануса циркулярно. Проводились 5 этапов некрэктомий с интубацией прямой кишки и наложением ВАК-системы, на фоне чего слизистая прямой кишки с восстановлением, раны с вторичным заживлением, тонус анального сфинктера сохранен, анальный канал смыкается полностью (рис. 3).

Заключение. С учетом особенностей пациентов системная терапия в сочетании с многоэтапными щадящими санациями ран с использованием ВАК-системы позволила успешно справиться с инфекцией мягких тканей промежности.



Рис. 1

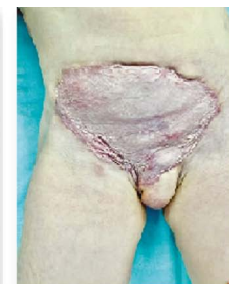


Рис. 2



Рис. 3



Мамонов В.Е., Писецкий М.М., Хоменко В.А., Лукина Е.А.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОСТНО-СУСТАВНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ I ТИПА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Болезнь Гоше (БГ) — наследственная ферментопатия (дефицит лизосомной бета-D-глюкоцереброзидазы), наследуемая по аутосомно-рецессивному типу. Это одна из наиболее распространенных форм лизосомных болезней накопления и первая, для которой было разработано патогенетическое лечение — заместительная ферментная терапия (ЗФТ). Поражение костей при БГ варьирует от бессимптомной остеопении и колбовидной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза с патологическими переломами и множественных остеонекрозов с развитием необратимых ортопедических дефектов. Предрасполагающими факторами к развитию костно-суставной

инфекции (КСИ) при БГ служат особенности иммунного ответа в условиях системной активации тканевых макрофагов, спленэктомия и предшествующие оперативные вмешательства, проведенные по ложному диагнозу остеомиелита у пациентов с остеонекрозами, манифестировавшими картиной костного криза.

Материалы и методы. Проведен анализ 69 ортопедических вмешательств у 39 пациентов с БГ I типа, оперированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2004 по 2022 г. Из 39 пациентов мужчин было 14, женщин — 25, в возрасте от 17 до 66 лет (средний возраст 37,9 года).

Результаты. По поводу КСИ было выполнено 16 (23%) оперативных вмешательств у 11 (28%) больных, из которых у 6 был

выявлен хронический остеомиелит после хирургических вмешательств на очагах остеонекроза, у 1 — перипротезная инфекция, у 4 — туберкулезный коксит/сacroилеит. Спленэктомия в детском возрасте перенесли 9 пациентов из 11. Структура операций: некрсеквестрэктомия — 3, некрсеквестрэктомия с мышечной пластикой — 4, артродез — 1, ревизионное эндопротезирование — 4, остеосинтез патологического перелома бедра в условиях туберкулезного коксита — 1, удаление металлоконструкций — 3. Костно-суставной туберкулез был диагностирован и пролечен с применением поликомпонентной противотуберкулезной химиотерапии у 4 (36%) пациентов, оперированных по поводу КСИ, причем все эти больные в детстве перенесли спленэктомию. Во всех случаях КСИ сочетание активной хирургической тактики и продлённой антибактериальной терапии с учетом

чувствительности микрофлоры позволило купировать инфекционный процесс. У одного пациента рецидивирующее течение перипротезной инфекции, ассоциированной с туберкулезом, потребовало удаления эндопротеза тазобедренного сустава с формированием неартроза.

Закключение. КСИ — нередкое осложнение БГ, было выявлено у 28% пациентов, оперированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии», более трети составили пациенты с костно-суставным туберкулезом. Фактором риска развития КСИ при БГ может рассматриваться спленэктомия, проведенная в детском возрасте. Активная хирургическая тактика в сочетании с пролонгированной антибактериальной терапией и ЗФТ позволила купировать костно-суставную инфекцию у всех оперированных пациентов с БГ I типа.

Никитина Т.П.¹, Алешина О.А.², Ионова Т.И.¹

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ ВРАЧЕЙ-ГЕМАТОЛОГОВ

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, г. Санкт-Петербург, ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Врачи-гематологи относятся к крайне уязвимой группе медицинских специалистов, которые в большей степени подвержены профессиональному выгоранию (ПВ). Условия работы специалистов данного профиля после начала пандемии COVID-19 привели к многократному увеличению нагрузок и, как следствие, нарастанию дистресса.

Целью исследования являлось изучение уровня ПВ среди врачей-гематологов в современных условиях и анализ связанных с ним факторов.

Материалы и методы. Исследование проводили в период с августа по октябрь 2022 года методом онлайн-опроса врачей-гематологов, работающих в федеральных медицинских центрах и других ЛПУ в разных регионах РФ. Врачи заполняли онлайн-анкету, которая содержала вопросы о социально-демографическом статусе, профессиональных аспектах, отношении врачей к пандемии COVID-19, а также включала опросник Маслак для оценки профессионального выгорания (MBI), краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF) и Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS). Для оценки ПВ анализировали основные его компоненты — эмоциональное истощение (ЭИ), деперсонализацию (ДП) и редукцию персональных достижений (РПД). Статистический анализ включал парные сравнения, тест χ^2 и регрессионный анализ.

Результаты. В опросе приняли участие 89 врачей-гематологов: 78,7% — женщины; средний возраст — 38,7±10,5 года. Средняя продолжительность профессионального стажа составила 10 лет. Подавляющее большинство (96,6%) врачей работали полный рабочий день; 41,6% врачей работали в «красной зоне» во время пандемии COVID-19. Из общего числа специалистов 44,9% — сотрудники федеральных медицинских центров. Треть врачей (30,3%) отметили, что с начала пандемии у них значительно увеличилась рабочая

нагрузка. Синдром ПВ или его признаки были выявлены у 73,5% гематологов; у 21,8% врачей уровень ПВ был высоким (высокие уровни ЭИ, ДП и низкий уровень РПД). Уровень ЭИ был ниже у респондентов, состоящих в браке, по сравнению с теми, кто не состоял в браке/был разведен/овдовел (24,9 балла против 28,9 балла, $p=0,038$). Встречаемость ПВ была одинаковой среди гематологов, работающих в федеральных медицинских центрах и других ЛПУ: между данными группами не были выявлены различия по уровням ЭИ, ДП и РПД ($p>0,05$). Встречаемость ПВ была схожей среди тех специалистов, кто работал и не работал в «красной зоне» во время пандемии COVID-19 (χ^2 , $p>0,05$). Среди ассоциированных с ПВ факторов, включающих социально-демографические и профессиональные аспекты, показатели качества жизни по опроснику WHOWOL-BREF и уровни тревоги/депрессии согласно HADS, только неудовлетворенность мерами индивидуальной защиты (ОШ=30,995, $p=0,005$), повышенные уровни тревоги (ОШ=1,925, $p=0,002$) и депрессии (ОШ=2,022, $p=0,002$) были ассоциированы с повышенной вероятностью ПВ (R^2 Нейджелкерка=0,723, $p<0,001$).

Закключение. ПВ выявлено у большинства (73,5%) гематологов, работающих в медицинских учреждениях разного уровня подчинения. Распространенность ПВ была сходной среди тех специалистов, кто работал в «красной зоне» во время вспышки пандемии COVID-19, и у тех, кто планомерно работал с пациентами гематологического профиля. Распространенность ПВ не зависела от места работы врача-гематолога. Независимыми предикторами ПВ являются повышенные уровни тревоги и депрессии, а также неудовлетворенность средствами индивидуальной защиты. Полученные результаты могут быть использованы для разработки практических рекомендаций по профилактике ПВ и психологических проблем у врачей-гематологов.

Писецкий М.М., Мамонов В.Е., Караваева О.С., Васильева В.А., Кузьмина Л.А.

АРТРОСКОПИЧЕСКИЙ ДЕБРИДМЕНТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНОГО ГОНИТА У БОЛЬНОЙ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Введение. Развитие гнойно-септических осложнений, в том числе гнойных артритов, — частое осложнение терапии глюкокортикостероидами (ГКС) у пациентов с гемобластомами. Гнойный артрит быстро приводит к тяжёлым вторичным остеоартрозам. Нередко у таких больных возникают гнойно-септические осложнения на фоне проводимого лечения.

Цель. Продемонстрировать эффективность артроскопической санации гнойного артрита при гемобластозах.

Описание случая. Больная С., 59 лет. Диагноз острый миелобластный лейкоз установлен в 2016 году. 13.07.17 была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от неродственного донора. После алло-ТГСК пациентке дважды потребовалась терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут:

по поводу острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением кишечника, а затем по поводу хронической РТПХ с поражением кожи и слизистых оболочек. Повторно терапия ГКС была начата в октябре 2019 г. 30.12.19 пациентка отметила резкую боль в правом коленном суставе, сопровождавшуюся лихорадкой до 39,0 °С. Самостоятельно обратилась в травмпункт 01.01.2020 г., где было исключено травматическое повреждение сустава, выполнена пункция — удалено 50 мл серозного-геморрагического отделяемого (со слов, документации не представлено). В дальнейшем находилась дома. За время с 01.01 по 07.01.2020 г. сохранялся субфебрилитет, болевой синдром, нарастал отек сустава. 08.01.2020 пациентка была госпитализирована в стационар НМИЦ гематологии, где проводилась постепенная эскалация антибиотикотерапии (цефоперазон/

сульбактам, меропенем, амикацин) с эффектом в виде разрешения артрита. Однако 19.02.2020 отмечен возврат клиники артрита — пациентка была повторно госпитализирована, выполнена пункция сустава — получен гной. При микроскопическом исследовании выявлялась *Pseudomonas aeruginosa*. 21.02.2020 выполнен артроскопический дебридмент, установлена проточно-промывная система с постоянным введением в полость сустава препарата «Лавасепт». Система была удалена 05.03.2020, продолжались ежедневные санационные пункции. Однако на этом фоне развился рецидив гнойного артрита, и 16.03.2020 был выполнен повторный артроскопический дебридмент с установкой проточно-промывной системы. При ревизии сустава отмечалось инъецирование синовиальной оболочки в верхнем завороте, боковых, передних отделах и в области крестообразных связок. Суставная полость заполнена воспалительными

грануляциями. Суставной хрящ на контактной поверхности мыщелков бедра и площадки большеберцовой кости белого цвета (хондромалиция III–IV ст.). При ревизии обнаружен тотальный адгезивный процесс в нижних и боковых отделах сустава. Острым путем с помощью шейвера произведено удаление грануляций. Передняя крестообразная связка интактна. Медиальный и латеральный мениски не повреждены. 30.03.2020 удалена проточно-промывная система. Раны зажили первичным натяжением. В дальнейшем объем движений в правом коленном суставе сохранился в полном объеме. Конечность опорная. Гнойно-инфекционный процесс не рецидивировал. Таким образом, использование малоинвазивных методов имеет место при тяжелом состоянии пациента, а также является хорошим органосохраняющим методом. Подобная тактика может быть применима у пациентов с гемобластомами.

Симавонян З.К., Давтян А.А., Баксиян Г.А., Башков А.Н., Елусова А.М.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ТЕРАПИИ МУКОРМИКОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ФГБУ «ГНЦ — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России», г. Москва

Введение. Мукормикоз — это редкое и очень агрессивное инфекционное заболевание, вызванное плесневыми грибами порядка Mucorales. Несмотря на то что группой EORTC/MSG опубликованы клинические рекомендации диагностики и лечения инвазивного микоза, мукормикоз остается серьезной клинической проблемой с высоким уровнем летальности.

Цель. Демонстрация эффективности мультидисциплинарного подхода в терапии мукормикоза на примере пациента с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ).

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинской документации.

Результаты. Пациенту Д. 46 лет 11.01.19 был диагностирован ОМЛ (M4 по FAB), высокий стратификационный риск. С 26.01.19 по месту жительства проведена двойная индукция ремиссии по схеме «7+3». Осложнением явился вероятный инвазивный микоз, проводилась терапия итраконазолом. 09.04.19 в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна констатирована первая клиничко-гематологическая ремиссия ОМЛ. По данным МСКТ — деструктивная пневмония верхних отделов левого легкого с инфильтрацией костальной плевры, мягких тканей передней стенки грудной клетки, инфильтрация нижних отделов правого легкого без деструкции (рис. 1). БАЛ: при микроскопии и культуральном исследовании возбудитель не был выявлен, галактоманнан 0,6. Консультирован фтизиатром, туберкулез исключен. Предположен диагноз вероятного

инвазивного микоза с поражением легких. С 10.04.19 начата терапия вориконазолом. Клинически отмечена положительная динамика в виде регресса болевого синдрома в области поражения, купирования кашля. МСКТ 25.04.19 уменьшение размеров ранее выявленных инфильтративных изменений в легких и полости распада в верхней доле левого легкого (рис. 2). Ввиду недостаточного эффекта от проведенной терапии 07.05.19 выполнена комбинированная расширенная нижняя зонэктомия (S4–5) верхней доли левого легкого с частичной экстраплевральной мобилизацией легкого, резекцией грудной стенки, перикарда, избирательной медиастинальной лимфодиссекцией (рис. 3, 4). На основании данных исследования операционного материала был диагностирован мукормикоз. Таким образом, в результате проведенного оперативного вмешательства удалось верифицировать возбудителя, санировать очаг поражения и профилактировать возможные осложнения местного распространения мукормикоза, что позволило с 29.05.19 на фоне терапии позаконазолом провести двойную высокодозную консолидацию ремиссии ОМЛ и выполнить гаплоидентичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Заключение. Для продолжения терапии основного заболевания необходим контроль инвазивного микоза. Наше клиническое наблюдение демонстрирует успех тесного сотрудничества гематолога, радиолога и хирурга. Драматически значима роль своевременного проведенного хирургического пособия, вторичная противогрибковая профилактика при продолжении основного лечения.

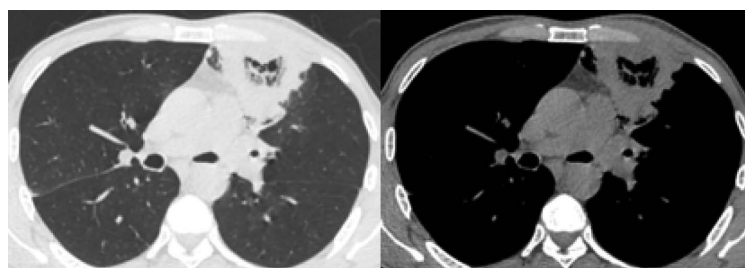
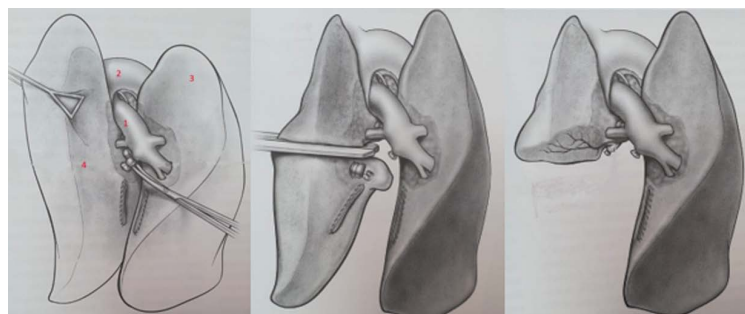


Рис. 1



1. Левая легочная артерия
2. Дуга аорты
3. Нижняя доля левого легкого
4. Верхняя доля левого легкого (ножницами пересекается язычковый артериальный ствол)

Рис. 3

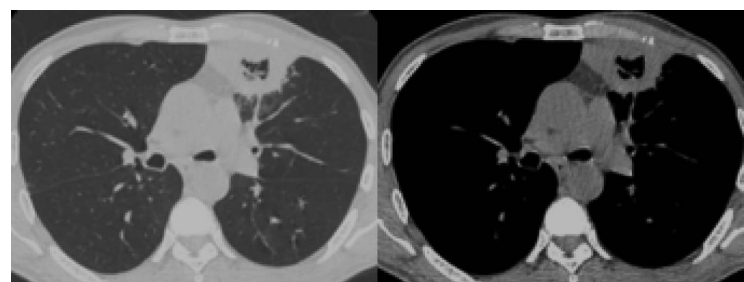


Рис. 2

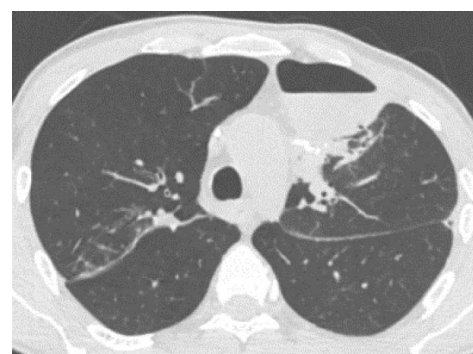


Рис. 4

Blank area with horizontal dashed lines for text entry.

