

ТАНДИЛОВА КРИСТИНА СЕРГЕЕВНА

**ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ
ENTEROVACTERALES С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ, У БОЛЬНЫХ
С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ**

3.1.28 – гематология и переливание крови

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Клясова Галина Александровна

Официальные оппоненты:

Семочкин Сергей Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Яковлев Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии №2 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»

Защита состоится «24» ноября 2021 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.023.01 (Д 208.135.01) при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.blood.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2021

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Сысоева Елена Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В течение последних лет возрастает доля инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, которые наиболее опасны для пациентов с заболеваниями системы крови, поскольку летальность у них достигает 50% и выше [Rouch S.M., 2017]. Высокие показатели летальности обусловлены множественной лекарственной устойчивостью возбудителей инфекции ко многим противомикробным препаратам, включая карбапенемы. Резистентность обусловлена продукцией ферментов – карбапенемаз, которые гидролизуют β -лактамное кольцо, входящее в структуру молекулы карбапенемов. Гены, детерминирующие устойчивость к карбапенемам, локализованы на плазмидах, что определяет их быстрое распространение в стационаре.

Возможности терапии инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, крайне ограничены числом потенциально используемых антибиотиков. Чувствительность антибиотиков *in vitro*, исключая цефтазидим/авибактам, в отношении этих бактерий не превышает 40-50% [Клясова Г.А., 2018].

Количество публикаций по анализу инфекционных осложнений, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, невелико, особенно у больных с заболеваниями системы крови. В сообщениях из России представлены в основном микробиологические данные, есть минимальная информация по клиническим проявлениям инфекции и результатам лечения, нет данных по больным с заболеваниями системы крови [Эйдельштейн М.В., 2017, Сидоренко С.В., 2018, Сухорукова М.В., 2019]. Зарубежные исследования по этой проблеме у больных с заболеваниями системы крови представлены также в небольшом объеме с включением ограниченного числа (20-30) пациентов [Pagano L., 2014]. В этой связи крайне важным является изучение инфекционных осложнений у больных в гематологии, которые могут отличаться от когорты больных без иммуносупрессии.

Основным фактором риска возникновения инфекций, у больных с заболеваниями системы крови, включая Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, является колонизация слизистой оболочки кишечника данными микроорганизмами [Охмат В.А., 2017, Averbuch D., 2011]. Частота возникновения инфекции при колонизации продуцентами карбапенемаз неоднородная и варьирует от 30 до 60% [Girmenia C., 2017, Micozzi A., 2017]. Вполне определённно, что кроме этого фактора могут быть дополнительные предикторы развития инфекции, вызванной продуцентами карбапенемаз, требующие их дополнительного изучения.

В этой связи крайне актуальным является изучение клинических проявлений инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, и результатов лечения у больных с заболеваниями системы крови, а также предикторов их развития.

Цель исследования

Изучить инфекционные осложнения, вызванные Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови.

Задачи исследования

1. Представить характеристику инфекционных осложнений, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз.
2. Изучить результаты терапии инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз.
3. Определить факторы риска возникновения инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз.
4. Исследовать колонизацию слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией карбапенемаз в динамике.

Научная новизна исследования

Проведено первое в России исследование по изучению клинической характеристики инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови. Доказано, что основным проявлением инфекционного процесса явились инфекции кровотока (71,4%), среди возбудителей – *Klebsiella pneumoniae* (96,8%), среди групп карбапенемаз – ОХА-48 (87,3%); определена принадлежность *K. pneumoniae* к двум доминирующим сиквенс-типам (sequence type – ST) – ST395 и ST23 (70%).

Выявлены отличия в общей выживаемости в зависимости от локализации инфекционного процесса. Низкая выживаемость (на 30-й день) была зафиксирована у больных с инфекцией кровотока и диссеминацией, которая составила всего 27,8%. Достоверно выше была выживаемость при изолированном поражении легких – 83,3% ($p = 0,01$). При инфекции кровотока без диссеминации этот показатель составил 59%.

Впервые в мире был проведен анализ выживаемости в зависимости от принадлежности *K. pneumoniae* к сиквенс-типу. Общая выживаемость при инфекции, вызванной штаммами *K. pneumoniae*, принадлежащими к ST23, была достоверно ниже и составила 38,9% в сравнении с *K. pneumoniae*, относящимися к ST395 (75%; $p = 0,01$).

Изучены факторы, оказывающие влияние на выживаемость (30-й день) при инфекции, вызванной штаммами Enterobacterales с продукцией карбапенемаз. Независимым предиктором неблагоприятного исхода явилось наличие септического шока на момент манифестации инфекции (отношение рисков (ОР) 2,584; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,067-6,256; $p = 0,035$); протективным фактором – восстановление гранулоцитопоза (ОР 0,284; 95% ДИ 0,093-0,871; $p = 0,028$). Доказано, что независимым предиктором излечения от инфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующими Enterobacterales, было использование режимов

противомикробной терапии, включавших цефтазидим/авибактам (ОР 0,096; 95% ДИ 0,022-0,426; $p = 0,002$).

Независимыми факторами риска возникновения инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника данными микроорганизмами явились пребывание больных в отделении реанимации (отношение шансов (ОШ) 45,5; 95% ДИ 4,2-482,6; $p < 0,0001$) и колонизация более чем одного локуса продуцентами карбапенемаз (ОШ 19,6; 95% ДИ 5,6-68,6; $p < 0,0001$).

Впервые был проведен мониторинг по детекции карбапенемазопродуцирующих Enterobacterales у больных с заболеваниями системы крови в ходе противоопухолевой терапии. Вероятность сохранения колонизации составила 24,5%. Вероятность реколонизации у больных, имевших эрадикацию продуцентов карбапенемаз, составила 42%. При использовании цефтазидима/авибактама в лечении инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, колонизация кишечника данными бактериями определялась достоверно реже и составила 15,8% в сравнении больными, которые не получали данный антибиотик (62,1%, $p = 0,008$).

Научно-практическая ценность работы

Доказано, что инфекция, вызванная Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, возникала преимущественно у больных острыми лейкозами (ОЛ) и неходжкинскими лимфомами (НХЛ), характеризовалась тяжелым течением: диссеминация при инфекции кровотока была у 42,2% больных, чаще в легкие (39,9%), у 32% больных развился септический шок, у 60,3% больных были диагностированы другие микробиологически доказанные сопутствующие инфекции.

В лечении инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у 93,7% было использовано сочетание антибиотиков. Выживаемость при применении сочетания антибиотиков на основе цефтазидима/авибактама была статистически значимо выше и составила 75% против 43,6% ($p = 0,04$) при использовании комбинаций с антипсевдомонадным карбапенемом. В сочетаниях наиболее часто назначали колистин (81,3%-85%).

Впервые проведено исследование по изучению рецидива инфекции после излечения во время реализации терапии заболеваний системы крови. Рецидив инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, был диагностирован у 25% ранее излеченных больных. Не было выявлено рецидива инфекции среди больных, которым была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Медиана между излечением и рецидивом инфекции составила 80 дней (разброс от 53 до 316 дней).

Инфекция, вызванная Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, возникала в больных с колонизацией данными бактериями слизистой оболочки кишечника. Вероятность развития

инфекции у больных с колонизацией составила 51,7%, наиболее высокая вероятность была у больных после ТГСК – 72,8%, а при наличии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – 100%.

При инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у 9,1% больных определяли расхождения по виду бактерий и генам карбапенемаз, выделенным из клинически значимых образцов и кишечника. Видовой состав карбапенемазопродуцирующих Enterobacterales, колонизирующих кишечник, был более разнообразным, среди групп карбапенемаз чаще определялись металлоферменты.

Методология и методы исследования

Перед началом исследования было проведено планирование работы, разработан дизайн исследования и создана электронная база данных для сбора информации о включенных больных. По теме исследования был собран и проанализирован большой объем научной литературы, включающий в себя отечественные и иностранные источники. При выполнении данной работы были использованы микробиологические и молекулярно-генетические методы исследования. Анализ полученных данных был осуществлен с использованием статистических методов обработки результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Инфекции, вызванные Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, возникают преимущественно у больных ОЛ и НХЛ, характеризуются тяжелым течением и высокой летальностью.
2. Факторами, ассоциированными с неблагоприятным исходом при инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, являются диссеминация возбудителя в другие органы, принадлежность к ST23, септический шок на момент диагностики инфекции; к протективным факторам относятся – восстановление гранулоцитопоза и использование режимов противомикробной терапии, включающих цефтазидим/авибактам.
3. Инфекции, вызванные Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, возникают только у больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника данными микроорганизмами. Вероятность развития инфекции при колонизации Enterobacterales с продукцией карбапенемаз возрастает среди больных, находящихся в ОРИТ, и имеющих колонизацию двух и более локусов, а у реципиентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – при наличии РТПХ.
4. Колонизация слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией карбапенемаз сохраняется длительное время и является предиктором развития рецидива инфекции.

Внедрение в практику

Полученные результаты используют в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России при лечении пациентов с заболеваниями системы крови и могут быть применены в отделениях гематологии других клиник.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 2 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных высшей аттестационной комиссией Российской Федерации, 9 тезисов.

Апробация

Апробация работы состоялась 5 июля 2021 года на заседании проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» (протокол № 7). Основные положения диссертационной работы доложены на IV Конгрессе гематологов России (Москва, 2018 г.), школе «Лейкозы и Лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования. Актуальные вопросы диагностики и лечения гемобластозов» (Киров, 2019 г., Москва, 2021 г.), 29 Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям, 29th ECCMID (Амстердам, 2019), научно-практической конференции «Острая РТПХ и другие осложнения раннего посттрансплантационного периода» (Москва, 2021 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 рисунками и 41 таблицей. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, четырех глав по результатам собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 127 литературных источников: 20 отечественных и 107 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Научная работа включает ретро- и проспективные данные, состоит из четырех частей. Первая часть диссертации посвящена изучению этиологии и спектра инфекционных осложнений у больных с впервые диагностированной инфекцией, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз. Во второй части изучены антибиотики, использованные для лечения инфекции, и факторы, оказывающие влияние на исход инфекции. В третьей части научной работы проведен анализ предикторов инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови при наличии колонизации слизистой оболочки кишечника данными микроорганизмами. В заключительной, четвертой части, проведен мониторинг карбапенемазопродуцирующих Enterobacterales, выделенных со слизистой оболочки

кишечника, проанализирована вероятность деколонизации и реколонизации данных бактерий у больных с заболеваниями системы крови.

Характеристика больных

В первую и вторую часть исследования было включено 63 пациента с впервые диагностированной инфекцией, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз (2014-2019 гг.).

Третья часть исследования включала 111 больных с впервые выявленной колонизацией слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией карбапенемаз (2015-2019 гг.).

В четвертой части проведено проспективное исследование (мониторинг) колонизации слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией карбапенемаз у 60 больных в течение 6 месяцев (2018-2019 гг.).

Все пациенты, включенные в научную работу, находились на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Генеральный директор, академик РАН В.Г. Савченко) в следующих гематологических отделениях:

- отдел интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром (руководитель отдела д.м.н. Е.Н. Паровичникова), включающий: отделение химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения (заведующий отделением к.м.н. В.В. Троицкая) и отделение интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром (заведующий отделением к.м.н. Л.А. Кузьмина);
- отделение интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационарами (заведующий отделением к.м.н. Е.О. Грибанова);
- отделение интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным стационаром (заведующий отделением к.м.н. С.К. Кравченко);
- отделение интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационарами (заведующий отделением д.м.н. Е.Е. Звонков);
- отделение орфанных заболеваний (заведующий отделением д.м.н., проф. Е.А. Лукина);
- отдел химиотерапии парапротеинемических гемобластозов (руководитель отдела д.м.н., проф. Л.П. Менделеева), включающий отделение интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов (заведующий отделением к.м.н. М.В. Соловьев);
- отделение реанимации и интенсивной терапии (заведующий отделением д.м.н. Г.М. Галстян).

Алгоритм обследования больных

Ведение больных с заболеваниями системы крови проводили согласно алгоритмам диагностики и лечения заболеваний системы крови, принятым в «НМИЦ гематологии» [Савченко В.Г., 2018]. Оценку тяжести состояния больных, включенных в исследование,

определяли по индексу коморбидности M.E. Charlson на момент госпитализации [Charlson M.E., 1994].

При появлении температуры от 38°C и более у больных забирали кровь из вены и из центрального венозного катетера (ЦВК) в 2 коммерческих флакона (“Becton-Dickinson”, США) перед назначением антибиотиков. Компьютерную томографию (КТ) легких выполняли при наличии клинических признаков пневмонии или сохранении температуры более 38°C в течение 3–4-х суток. Исследование гемокультуры повторяли каждые 5-7 дней при сохранении температуры тела более 38°C. Инкубирование флаконов с кровью проводили в автоматическом анализаторе для гемокультур (BD BACTEC FX, Becton Dickinson, США). Диагностически значимым считали однократное выделение Enterobacterales с продукцией карбапенемаз из гемокультуры при наличии симптомов инфекции. Диагноз пневмонии, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, устанавливали при выделении данных микроорганизмов из жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), инфекции мочевыводящих путей – при выделении из мочи в монокультуре ($\geq 10^3$ КОЕ/мл), менингита – при детекции из спинномозговой жидкости (СМЖ), раневой инфекции – при обнаружении с поверхности ран, перитонита – при выделении из асцитической жидкости. Критерием катетер-ассоциированной инфекции кровотока являлось выделение Enterobacterales с продукцией карбапенемаз при микробиологическом исследовании удаленного ЦВК ($\geq 10^3$ КОЕ/мл) и наличие симптомов инфекции.

Мазки со слизистой оболочки прямой кишки для бактериологического исследования брали стерильным зонд-тампоном и помещали их в транспортную среду. В лаборатории исследование мазков проводили одновременно на агаризованных средах, предназначенных для выделения грамотрицательных бактерий, и на хромогенной селективной среде CHROMagarTMESBL (CHROMagar, Франция) с целью выявления Enterobacterales с продукцией β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Чашки Петри с образцами инкубировали в термостате при температуре 36°C в течение 18-24 часов. Идентификацию микроорганизмов проводили методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации – времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия).

Все изоляты Enterobacterales, выделенные на хромогенной селективной среде CHROMagarTMESBL, инокулировали на хромогенную селективную среду CHROMagarTMКРС (CHROMagar, Франция) с целью выделения бактерий, устойчивых к карбапенемам (рис. 1А). У всех изолятов, полученных на среде CHROMagarTMКРС, определяли чувствительность к меропенему (10 мкг, Becton Dickinson, США) диско-диффузионным методом. Для контроля качества использовали штаммы *Escherichia coli* ATCC[®]25922 и *K. pneumoniae* ATCC[®]700603. Среди изолятов Enterobacterales с зоной подавления роста бактерий меропенемом < 28 мм

(EUCAST, 2019) продукцию карбапенемаз подтверждали фенотипическим методом с помощью mCIM-теста (modified carbapenem inactivation method – модифицированный метод инактивации карбапенема) [Pierce V.M., 2017, EUCAST, 2019]. Если тест mCIM был положительным, проводили детекцию наиболее распространенных генов карбапенемаз – металло- β -лактамаз (*bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}) и сериновых карбапенемаз (*bla*_{OXA-48}, *bla*_{KPC}) методом ПЦР в реальном времени с использованием диагностических наборов «АмплиСенс[®] MDR MBL-FL», «АмплиСенс[®] MDR KPC/OXA-48-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

В случае выделения Enterobacterales с продукцией карбапенемаз со слизистой оболочки кишечника, дополнительно у больных исследовали мазки со слизистой оболочки ротоглотки, образцы мочи, мазки с поверхности ран (при их наличии) на предмет детекции продуцентов карбапенемаз.

При выделении Enterobacterales из клинически значимых образцов чувствительность к антибиотикам определяли на автоматическом анализаторе BD Phoenix[™] M50 (Becton Dickinson, США) с использованием карт, включавших цефтазидим/авибактам (BD Phoenix[™] NMIC-502, Becton Dickinson, США), рис. 1Б.

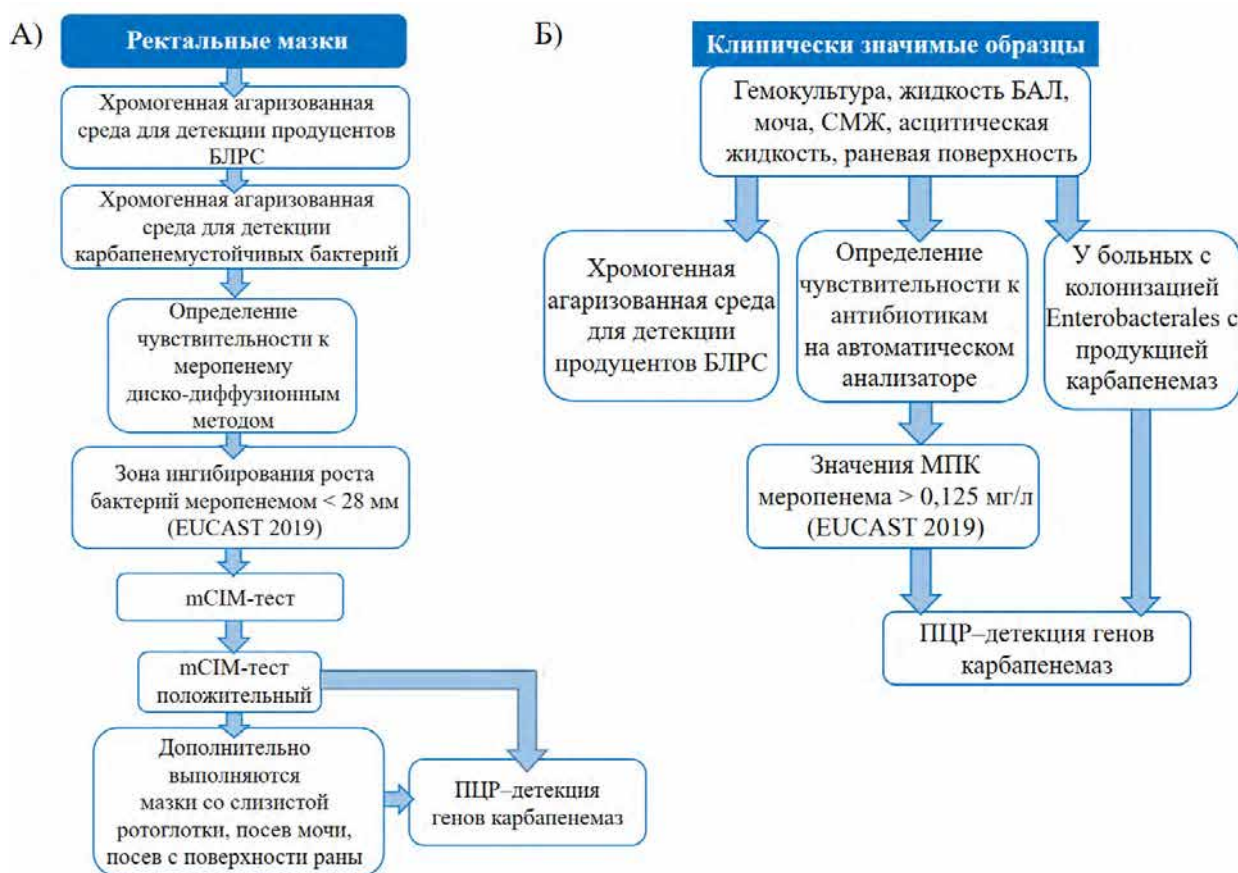


Рисунок 1. Алгоритм детекции Enterobacterales с продукцией карбапенемаз среди: А) изолятов, выделенных со слизистой оболочки кишечника; Б) изолятов, выделенных из клинически значимых образцов

Детекцию генов карбапенемаз методом ПЦР у изолятов, выделенных из клинически значимых образцов, проводили при значениях минимальной подавляющей концентрации (МПК) меропенема, превышавшей пороговые значения для скрининга $> 0,125$ мг/л [EUCAST, 2019]. У больных с известной колонизацией слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, исследование генов проводили непосредственно из клинически значимого образца (флакон с положительной гемокультурой, жидкость БАЛ) или культуры микроорганизмов, до получения результатов чувствительности.

Мультилокусное сиквенс-типирование (МЛСТ) осуществляли по схеме, основанной на анализе 7 генов домашнего хозяйства (*rpoB*, *gapA*, *mdh*, *pgi*, *phoE*, *infB*, *tonB*) [Diancourt L., 2005]. До проведения исследования изоляты Enterobacterales хранили при температуре -70°C в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 30% глицерина. Для секвенирования использовали набор ABI Prism BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready reaction Kit и системы ДНК-анализа «НАНОФОР-05» (Синтол, Россия). Анализ полученных нуклеотидных последовательностей, идентификацию аллелей проводили с использованием программы Vector NTI Advance 11 (Invitrogen Corp., США). Сиквенс-типы устанавливали в соответствии с аллельными профилями базы данных Института Пастера [<http://bigsdb.pasteur.fr/klebsiella/klebsiella.html>].

Дизайн проспективного исследования (мониторинг) колонизации представлен на рис. 2. У всех больных с впервые выявленной колонизацией слизистой оболочки кишечника продуцентами карбапенемаз повторяли мазки каждые 7 ± 2 дней во время пребывания их в стационаре и при очередной госпитализации.

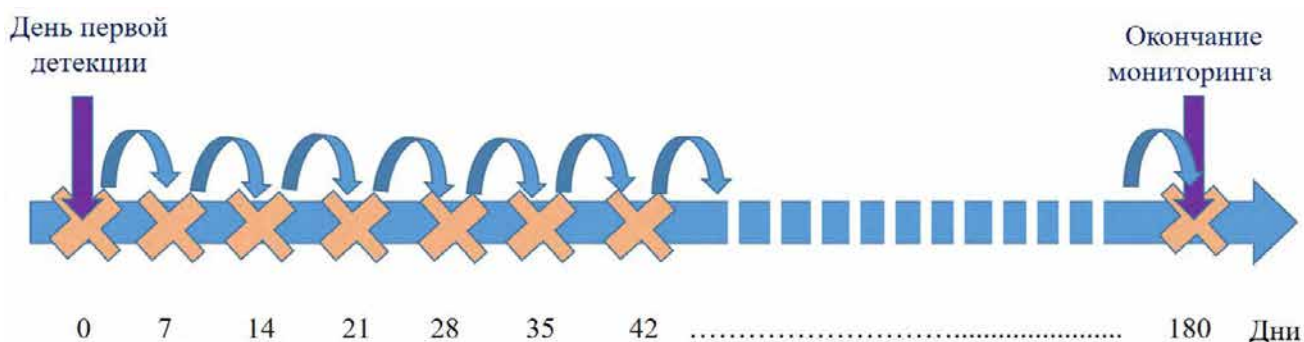


Рисунок 2. Дизайн исследования по мониторингу ректальных мазков у больных с колонизацией карбапенемазопродуцирующими Enterobacterales

Хотя бы однократное выделение продуцентов карбапенемаз в мазках со слизистой оболочки кишечника рассматривали как колонизацию Enterobacterales с продукцией карбапенемаз. Исследование генов карбапенемаз проводили у первого изолята и далее каждые 14 ± 2 дней при их выделении. Полагали, что произошла элиминация карбапенемазопродуцирующих бактерий со слизистой оболочки кишечника, если их не определяли в трех последовательно взятых ректальных мазках. В случае деколонизации

продуцентов карбапенемаз продолжали мониторинг каждые 2 недели. Если у этих больных вновь определялись карбапенемазопродуцирующие Enterobacterales со слизистой оболочки кишечника, то возобновляли мониторинг каждые 7 дней, и эти пациенты входили в группу «реколонизация».

Тактика антимикробной терапии

При появлении температуры выше 38°C или выявлении очага инфекции назначали внутривенно антибиотики первого этапа (цефоперазон/сульбактам или пиперациллин/тазобактам), при тяжелом течении инфекции – антипсевдомонадный карбапенем (имипенем/циластатин по 500 мг через каждые 6 ч, меропенем по 1-2 г через каждые 8 ч, дорипенем по 0,5-1 г каждые 8 ч). Модификацию антибактериальной терапии проводили согласно результатам микробиологических исследований и клинических симптомов. При детекции группы карбапенемаз у Enterobacterales назначали антибиотики согласно их потенциальной активности до результатов чувствительности. Лечение считали эффективным при наличии стойкой нормализации температуры, регрессе клинических симптомов и очагов инфекции. Применение антибиотиков считали неэффективным в случаях сохранения симптомов инфекции или летального исхода. Отмену антибиотиков проводили в соответствии с рекомендациями ECIL-4, независимо от числа гранулоцитов, по следующим критериям: при микробиологически доказанной инфекции – не ранее чем через 7 суток, если длительность нормальной температуры составляла не менее 96 ч, констатирована регрессия симптомов инфекции и микробиологическая эрадикация возбудителя [Averbuch D., 2011].

Методы исследования

Бактериологические и молекулярные исследования

Бактериологические исследования были выполнены в лаборатории клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии (заведующий лабораторией – д.м.н., проф. Г.А. Клясова). Детекцию групп карбапенемаз выполняли под руководством старшего научного сотрудника, к.б.н. С.А. Хрульновой (заведующий лабораторией – д.м.н., проф. Г.А. Клясова). МЛСТ выполняли совместно со ст.н.с., к.б.н. С.А. Хрульновой (заведующий лабораторией – д.м.н., профессор Г.А. Клясова) и ст.н.с. лаборатории молекулярной гематологии, к.б.н. Б.В. Бидерман (заведующий лабораторией – д.б.н. А.Б. Судариков).

Другие диагностические исследования

Морфологическое исследование крови проводилось сотрудниками централизованной клинико-диагностической лаборатории (заведующий лабораторией – к.м.н. В.Н. Двирный).

Вирусологические исследования проводились сотрудниками отдела вирусологической диагностики (заведующий отделом – д.м.н. Т.А. Туполева).

Гистологическое исследование осуществлялось сотрудниками патологоанатомического отделения (заведующий отделением – д.б.н. А.М. Ковригина).

КТ проводилась сотрудниками отделения рентгенологии и компьютерной томографии (заведующий отделением – к.м.н. И.Э. Костина).

Магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование проводились сотрудниками отделения магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики (заведующий отделением – к.м.н. Г.А. Яцык).

Статистические понятия и методы исследования

Для проведения исследования была создана база данных. Все анализируемые клинические и лабораторные параметры были внесены в базу с последующим статистическим анализом с использованием пакета программ Microsoft Excel 2019, IBM SPSS Statistics 23, SAS v9.13 и Prism 8. Статистическая обработка выполнялась при содействии заведующего информационно-аналитического отдела к.т.н. С.М. Куликова. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, количественных признаков – медианами. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проводили с использованием точного критерия Фишера, оценки ОШ и ОР. Многофакторный анализ был проведен методом логистической регрессии. Для сравнения двух несвязанных групп по количественным признакам применялся U-критерий Манна-Уитни. Анализ вероятности проводился по методике Каплана-Мейера, для оценки статистической значимости различий использовали тест log-rank. Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инфекционные осложнения, вызванные Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови

В исследование было включено 63 пациента (мужчин 35, женщин 28) с впервые диагностированной инфекцией, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз (табл. 1). Медиана возраста больных составила 46 лет (разброс от 18 до 79 лет). Основную долю составили пациенты с ОЛ ($n = 30$; 47,6%), прежде всего за счет больных острыми миелоидными лейкозами ($n = 20$; 31,7%), далее следовали больные НХЛ ($n = 17$; 27%). На момент возникновения инфекции, вызванной продуцентами карбапенемаз, противоопухолевую терапию получали 34 (54%) больных, после ТГСК были 18 (28,6%) больных, в основном после алло-ТГСК, $n = 16$, 25,4%. Лейкопения наблюдалась у 46 (73%) больных, из них разрешение лейкопении отмечено у 28 (60,9%). Медиана лейкопении в случае разрешения составила 11,5 дней (разброс 1-144).

Основным проявлением инфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующими Enterobacterales, явилась инфекция кровотока (71,4%), из них у 19 (42,2%) больных была констатирована диссеминация в другие органы, чаще в легкие – у 18 (39,9%), рис. 3.

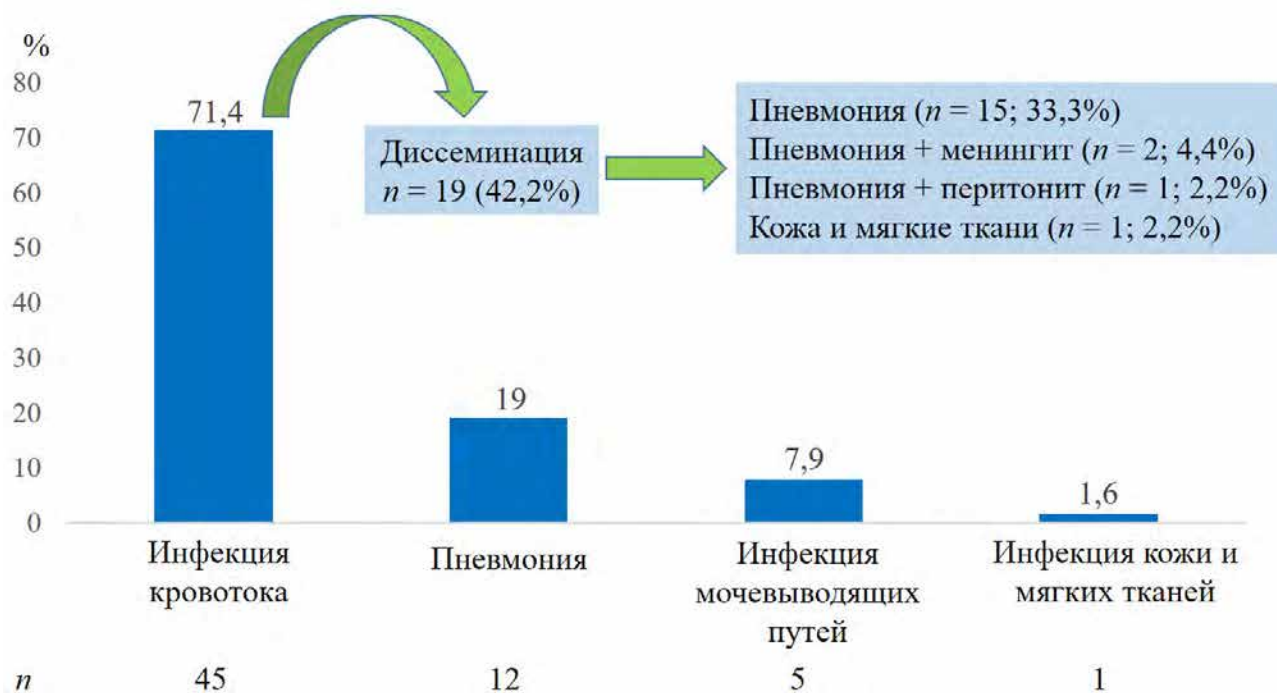


Рисунок 3. Спектр инфекционных осложнений, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз

Далее следовали пневмонии (19%), инфекции мочевыводящих путей (7,9%). В одном случае (1,6%) была диагностирована обширная по площади инфекция кожи и мягких тканей у больного с первичной кожной анапластической крупноклеточной ALK-негативной лимфомой.

У 38 (84,4%) из 45 больных с инфекциями кровотока было проведено микробиологическое исследование удаленного ЦВК. Катетер-ассоциированная инфекция кровотока была диагностирована у 6 (15,8%) из 38 больных.

У больных после ТГСК достоверно реже возникала диссеминация в сравнении с больными без ТГСК (22,2% против 33,3%, $p = 0,02$). У больных НХЛ и ОЛ не были диагностированы инфекции мочевыводящих путей. Диссеминацию в центральную нервную систему и брюшную полость регистрировали только среди больных ОЛ ($n = 3$).

В табл. 2 представлены особенности течения инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, в зависимости от локализации инфекционного процесса. Температура $< 38^{\circ}\text{C}$ на момент диагностики инфекции была зарегистрирована статистически значимо реже у больных с инфекцией мочевыводящих путей, чем у больных с инфекцией кровотока ($p = 0,02$) и инфекцией кровотока с диссеминацией ($p = 0,04$). Частота возникновения септического шока была выше у больных с инфекцией кровотока и диссеминацией и составила 47,4% по сравнению с больными, имевшими только инфекцию кровотока (30,8%, $p = 0,2$) или только пневмонию (8,3%, $p = 0,02$).

Таблица 1. Общая характеристика больных с инфекцией, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз

Показатель	Больные, <i>n</i> = 63
Пол	
Мужчины/женщины	35 (55,6%)/28 (44,4%)
Возраст, медиана, годы (разброс), из них	46 (18-79)
18-39 лет	24 (38,1%)
40-59 лет	27 (42,9%)
60-79 лет	12 (19%)
Диагноз	
Острый лейкоз	30 (47,6%)
- Острый миелоидный лейкоз	20 (31,7%)
- Острый лимфобластный лейкоз	10 (15,9%)
Неходжкинская лимфома	17 (27%)
Множественная миелома	4 (6,3%)
Печеночная порфирия	3 (4,8%)
Апластическая анемия	2 (3,2%)
Хронический лимфолейкоз	2 (3,2%)
Другие*	5 (7,9%)
Терапия заболеваний системы крови до инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз	
Противоопухолевая терапия	34 (54%)
ТГСК	18 (28,6%)
- Алло-ТГСК	16 (25,4%)
- Ауто-ТГСК	2 (3,2%)
Другая терапия	6 (9,5%)
- Применение глюкокортикостероидов ± ритуксимаб	4 (6,3%)
- Спленэктомия	1 (1,6%)
- Циклоспорин А	1 (1,6%)
Не было противоопухолевой терапии	5 (7,9%)
Лейкопения (лейкоциты < 1,0 × 10 ⁹ /л) на момент диагностики инфекции, из них	46 (73%)
Разрешение лейкопении	28/46 (60,9%)
Длительность лейкопении при разрешении, дни, медиана (разброс)	11,5 (1-144)
Общая длительность лейкопении, дни, медиана (разброс)	12 (1-144)
Перевод из другого стационара, из них	36 (57,1%)
при поступлении в «НМИЦ гематологии» с инфекцией, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз	6/36 (16,7%)
Индекс коморбидности М.Е. Charlson, медиана, баллы (разброс)	3 (0-15)

*Примечание. В категорию «другие» вошли гемолитическая анемия (*n* = 2), макроглобулинемия Вальденстрема (*n* = 1), хроническое миелопролиферативное заболевание (*n* = 1), лимфома Ходжкина (*n* = 1), синдром Фишера-Эванса (*n* = 1).

Инфекция кровотока с диссеминацией, вызванная Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, чаще являлась причиной перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по сравнению с изолированной инфекцией кровотока (38,8% против 7,7%, *p* = 0,02) и изолированной пневмонией (38,8% против 16,7%, *p* = 0,6), табл. 2.

Таблица 2. Особенности течения инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, в зависимости от локализации инфекционного процесса

Параметр	Инфекция кровотока, $n = 26$	Инфекция кровотока + диссеминация, $n = 19$	Пневмония, $n = 12$	Инфекция мочевыводящих путей, $n = 5$
Температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$	26 (100%)*	19 (100%)*	12 (100%)	3 (60%)*
Температура $37,0-37,3^{\circ}\text{C}$	-	-	-	2 (40%)
Септический шок	8 (30,8%)	9 (47,4%)*	1 (8,3%)*	1 (20%)
Диагностика инфекции				
В ОРИТ	10 (38,5%)	10 (52,6%)	5 (41,7%)	10 (40%)
При поступлении	1 (3,8%)	1 (5,3%)	2 (16,7%)	1 (20%)
В гематологических отделениях, из них	15 (57,7%)	8 (42,1%)	5 (41,7%)	2 (40%)
-Перевод в ОРИТ (инфекция)	2 (7,7%)*	7 (38,8%)*	2 (16,7%)	0

*Примечание. $p < 0,05$.

У 1 (1,6%) больного с инфекцией кожи и мягких тканей инфекционный процесс протекал на фоне нормотермии, а инфекция была диагностирована при поступлении.

На момент диагностики инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у 19 (30,2%) больных возник септический шок.

У 38 (60,3%) из 63 больных с инфекцией, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, регистрировали сопутствующие микробиологически доказанные инфекции, из них у 21 (55,3%) – одну, а у остальных 17 (44,7%) – две и более ко-инфекции. Среди сопутствующих инфекций преобладали бактериальные инфекции (58,3%), из них у 18 (30%) – инфекции кровотока, у 14 (23,3%) – бактериальные пневмонии другой этиологии. Третью позицию занимали инвазивные микозы (25%) с преобладанием инвазивного аспергиллеза (13,3%).

У 44 (69,8%) из 63 больных были детектированы Enterobacterales с продукцией карбапенемаз из одного образца, у 19 (30,2%) – из двух и более. Enterobacterales с продукцией карбапенемаз чаще выделяли из гемокультуры (41,3%) и жидкости БАЛ (19%). У 19 (42,2%) больных продуценты карбапенемаз были выделены не только из гемокультуры, но и из других клинически значимых локусов (из жидкости БАЛ $n = 18$, СМЖ $n = 2$, асцитической жидкости $n = 1$, биоптата кожи $n = 1$). Частота выделения Enterobacterales с продукцией карбапенемаз из других клинически значимых образцов, кроме гемокультуры, составила 42,2%. Не было зарегистрировано ни одного случая выделения данных бактерий из других образцов, если первым образцом выделения была жидкость БАЛ ($p = 0,005$).

Распределение микроорганизмов при инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у 63 больных было следующим: *K. pneumoniae* – у 61 (96,8%), *E. coli* – у 1 (1,6%),

Serratia marcescens – у 1 (1,6%). Были детектированы следующие гены карбапенемаз: *bla*_{ОХА-48} – у 55 (87,3%) больных, *bla*_{NDM} – у 3 (4,8%), *bla*_{ОХА-48} + *bla*_{NDM} – у 2 (3,2%), *bla*_{КРС} – у 2 (3,2%) пациентов, *bla*_{ОХА-48} + *bla*_{NDM} + *bla*_{КРС} – у 1 (1,6%).

МЛСТ было проведено среди 60 первых выделенных штаммов *K. pneumoniae* (из гемокультуры $n = 44$, 73,3%, из жидкости БАЛ $n = 12$, 20%, из мочи $n = 3$, 5%, с поверхности раны на коже $n = 1$, 1,7%). Всего было детектировано 10 сиквенс-типов, из которых преобладали два – ST395 и ST23, включавшие 70% исследованных штаммов *K. pneumoniae*.

Терапия инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз

Для противомикробной терапии инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, применяли режимы на основе карбапенема с антипсевдомонадной активностью у 40 (63,5%) больных, цефтазидима/авибактама – у 16 (25,4%), других антибиотиков – у 7 (11,1%). У 59 (93,7%) больных было использовано сочетание антибиотиков. Частота назначения антипсевдомонадных карбапенемов достоверно уменьшилась с 88,2% (2014-2017 гг.) до 34,5% (2018-2019 гг., $p < 0,0001$).

Сравнительный анализ режимов противомикробной терапии на основе антипсевдомонадных карбапенемов и цефтазидима/авибактама представлен в табл. 3. В сочетаниях использовали цефтазидим/авибактам во всех случаях, карбапенем – кроме одного (в 39 из 40). В обеих группах наиболее часто в комбинациях применяли колистин (81,3-85%). Тигециклин достоверно чаще назначали в режимах на основе антипсевдомонадного карбапенема (67,5% против 37,5%, $p = 0,04$).

Выживаемость на 30-й день от даты диагностики инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, составила 56,9% (рис. 4А). Выживаемость была статистически значимо выше при использовании цефтазидим/авибактам-содержащих режимов для лечения в сравнении с режимами на основе антипсевдомонадного карбапенема (75% против 43,6%; $p = 0,04$), рис. 4Б.

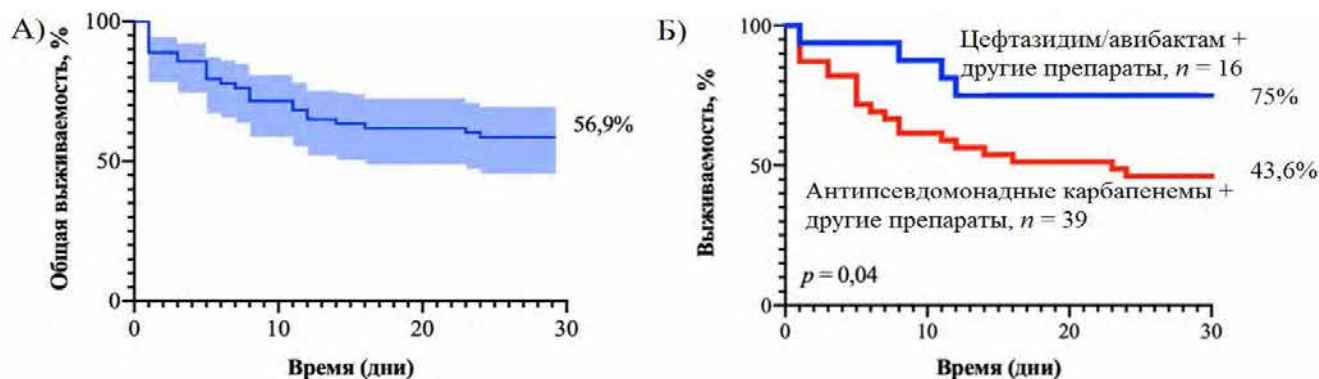


Рисунок 4. Общая 30-дневная выживаемость при инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз А) у всех больных; Б) в зависимости от режима антимикробной терапии

Таблица 3. Сравнение режимов антибактериальной терапии, использованных в лечении больных с инфекцией, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз

Показатель	Карбапенем с антипсевдомонадной активностью, всего $n = 40$	Цефтазидим/авибактам, всего $n = 16$	p
Монотерапия	1 (2,5%)	0	1,0
Сочетание антибиотиков	39 (97,5%)	10 (100%)	1,0
Антибиотики в сочетаниях			
Колистин	34 (85%)	13 (81,3%)	1,0
Тигециклин	27 (67,5%)	6 (37,5%)	0,04
Амикацин	10 (25%)	8 (50%)	0,1
Фосфомицин	3 (7,5%)	0	-
Эртапенем	3 (7,5%)	0	-
Азтреонам	1 (2,5%)	2 (12,5%)	0,2
Меропенем/дорипенем	-	5 (31,3%)	-
Количество антибиотиков в сочетаниях			
Два	12 (30%)	4 (25%)	0,4
Три	16 (40%)	8 (50%)	0,2
Четыре и более	11 (27,5%)	2 (12,5%)	0,3

Выживаемость при пневмонии была достоверно выше и составила 83,3% в сравнении с инфекцией кровотока и диссеминацией (27,8%; $p = 0,01$), рис. 5. Выживаемость при инфекции кровотока без диссеминации занимала промежуточное положение и составила 59%.

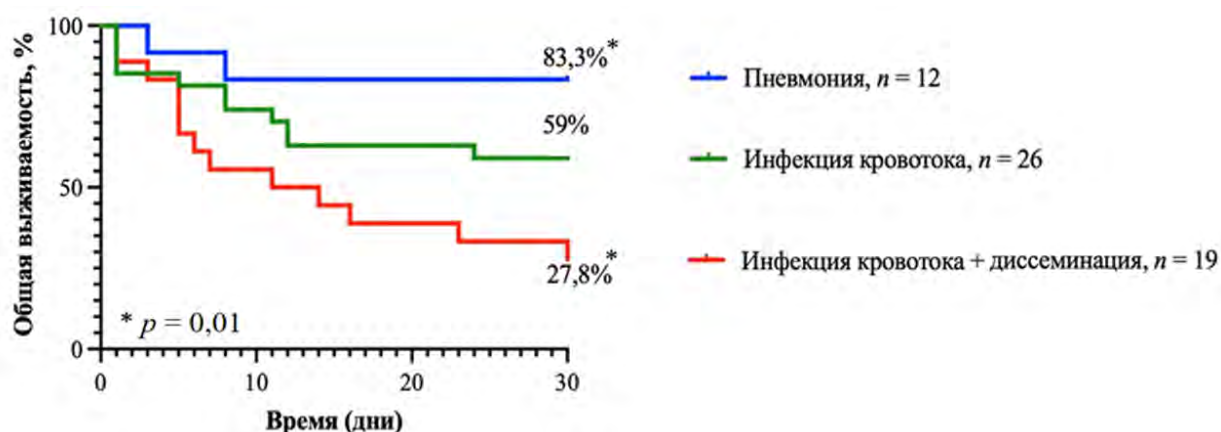


Рисунок 5. Общая 30-дневная выживаемость в зависимости от варианта инфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующими Enterobacterales

У 1 из 5 больных с инфекцией мочевыводящих путей констатировали летальный исход в результате септического шока, ассоциированного с другой инфекцией (инфекция кровотока, вызванная полирезистентной *Pseudomonas aeruginosa*).

Общая выживаемость при инфекции, вызванной штаммами *K. pneumoniae*, принадлежащими к ST23, была достоверно ниже и составила всего 38,9% в сравнении с *K. pneumoniae*, принадлежащими к ST395 (75%; $p = 0,01$), рис. 6.

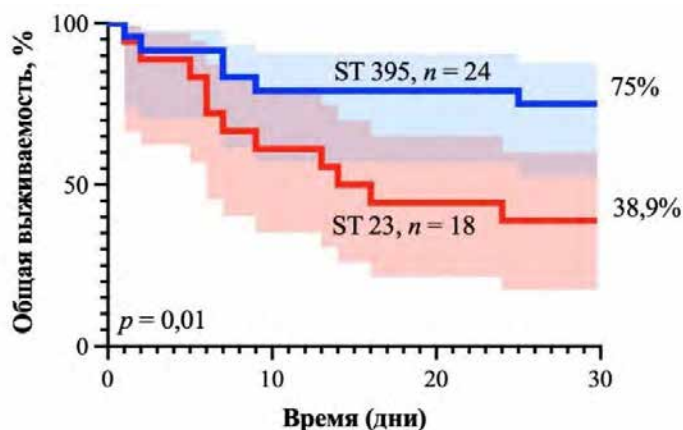


Рисунок 6. Общая 30-дневная выживаемость в зависимости от сиквенс-типа (ST) *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз

На 30-й день от диагностики инфекции независимым предиктором летального исхода явилось развитие септического шока (ОР 2,584; 95% ДИ 1,067-6,256; $p = 0,0035$) при возникновении инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, в то время как единственным протективным фактором было восстановление числа лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ (ОР 0,284; 95% ДИ 0,093-0,871; $p = 0,028$).

Излечение инфекции было достигнуто у 29 (46%) из 63 больных. Единственным независимым фактором излечения по данным многофакторного анализа явилось использование режимов антибактериальной терапии, включавших цефтазидим/авибактам (ОР 0,096; 95% ДИ 0,022-0,426; $p = 0,002$).

После излечения инфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующими Enterobacterales, терапия заболевания системы крови была продолжена у 20 (70%) из 29 больных (у 10 – противоопухолевая, у 4 проведена ТГСК ($n = 2$ – алло-ТГСК, $n = 2$ – ауто-ТГСК), у 6 – иммуносупрессивная терапия (у 5 по поводу РТПХ, у 1 – циклоспорином А после алло-ТГСК), табл. 4. Рецидив инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, возник у 5 (25%) из 20 больных, из них у 4 – в ремиссии заболевания системы крови. Медиана дней до возникновения рецидива от окончания противомикробной терапии первого эпизода инфекции составила 80 дней (разброс 53-316 дней). У всех больных с рецидивом инфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующими Enterobacterales, отмечалось сохранение колонизации слизистой оболочки кишечника продуцентами карбапенемаз. Летальный исход констатировали у 3 из 5 больных.

Таблица 4. Рецидив инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз

Показатель	Вариант специфической терапии			Всего $n = 20$
	Противоопухолевая терапия, $n = 10$	ТГСК, $n = 4$	Иммуносупрессивная терапия, $n = 6$	
Рецидив инфекции	2 (20%)	0	3 (50%)	5 (25%)
Летальный исход	1 (10%)	0	2 (33,3%)	3 (15%)

Факторы риска возникновения инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови

Для анализа факторов риска больные были разделены на две группы: одна группа включала пациентов с инфекцией, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз ($n = 55$), а вторая объединяла больных без инфекции данными микроорганизмами ($n = 56$). В исследование было включено 111 пациентов (мужчин 57, женщин 54) с впервые детектированной колонизацией слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией карбапенемаз. Почти половину ($n = 52$; 46,8%) составляли больные ОЛ, 26 (23,4%) – НХЛ. На момент диагностики инфекции противоопухолевую терапию получали 72 (64,9%) больных. После ТГСК были 24 (21,6%) пациента, из них 20 (83,3%) были реципиентами алло-ТГСК. Лейкопению (лейкоциты $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) регистрировали у 72 (64,9%) пациентов. Медиана индекса коморбидности М.Е. Charlson составила 3 балла.

У 111 больных были выделены 118 карбапенемазопродуцирующих Enterobacterales со слизистой оболочки кишечника, которые были представлены 6 видами Enterobacterales с преобладанием *K. pneumoniae* ($n = 102$; 86,4%). Далее следовали *E. coli* – 8 (6,8%), *Enterobacter cloacae* – 4 (3,4%), *Citrobacter freundii* – 2 (1,7%), *Morganella morganii* – 1 (0,8%), *S. marcescens* – 1 (0,8%). Среди карбапенемаз преобладали ОХА-48 – 91 (77,1%), реже определяли NDM – 14 (11,9%), ОХА-48 + NDM – 8 (6,8%), КРС – 5 (4,2%). У 5 (9,1%) из 55 больных с инфекцией было определено расхождение по виду Enterobacterales и/или по генам карбапенемаз, детектированным из клинически значимых образцов и со слизистой оболочки кишечника.

У 50 (45%) больных определялась колонизация более одного образца продуцентами карбапенемаз, из них у 40 (36%) – двух образцов, а у 10 (9%) – трех. При детекции Enterobacterales с продукцией карбапенемаз из двух образцов преобладало выделение их со слизистой оболочки кишечника и ротоглотки у 35 (87,5%) из 40 пациентов, из трех образцов – кишечника, ротоглотки и мочи – у 8 (7,2%) больных.

Вероятность возникновения инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с колонизацией данными бактериями от момента колонизации составила 51,7% (рис. 7А). Медиана времени от детекции колонизации до возникновения инфекции была 5 дней (разброс 1-166 дней). Наиболее высокая вероятность возникновения инфекции у колонизированных больных наблюдалась после ТГСК и составила 72,8% против 41,5% у больных ОЛ, рис. 7Б. Вероятность инфекции была несколько выше среди больных НХЛ (58,8%) по сравнению с больными ОЛ (41,5%).

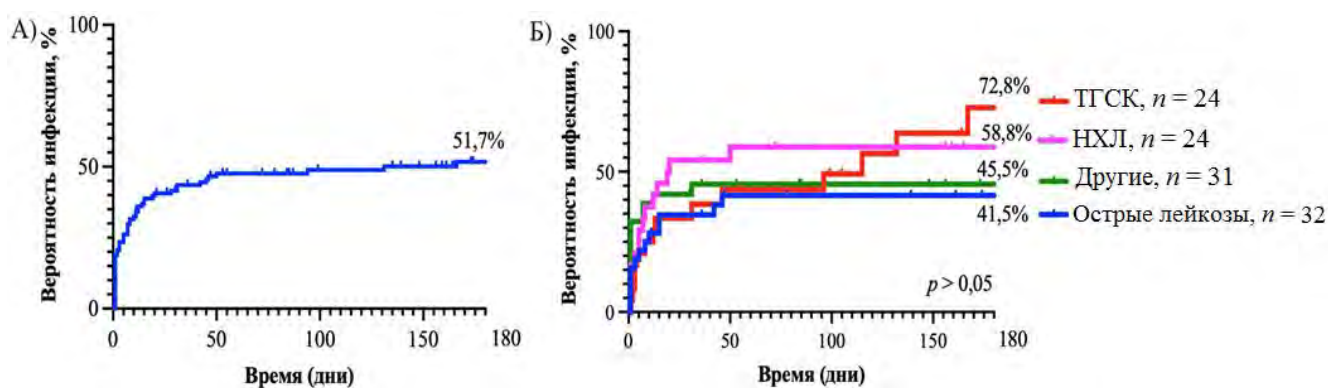


Рисунок 7. Вероятность возникновения инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с колонизацией: А) все больные, Б) различные категории больных

В течение последних двух лет исследования (2018-2019 гг.) вероятность развития инфекции стала ниже у больных с колонизацией и достигла 43,3% против 62% ($p = 0,09$), рис. 8А. Вероятность развития инфекции была достоверно выше, если отмечалась колонизация трех (100%) или двух локусов (80%) в сравнении с колонизацией одного локуса (22%, $p < 0,001$), рис. 8Б.

Дополнительным фактором риска возникновения инфекции у больных после алло-ТГСК явилась РТПХ. У всех больных с РТПХ (100%) возникла инфекция при наличии колонизации слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, в то время как у больных без РТПХ – 47,8% ($p = 0,016$), рис. 8В.

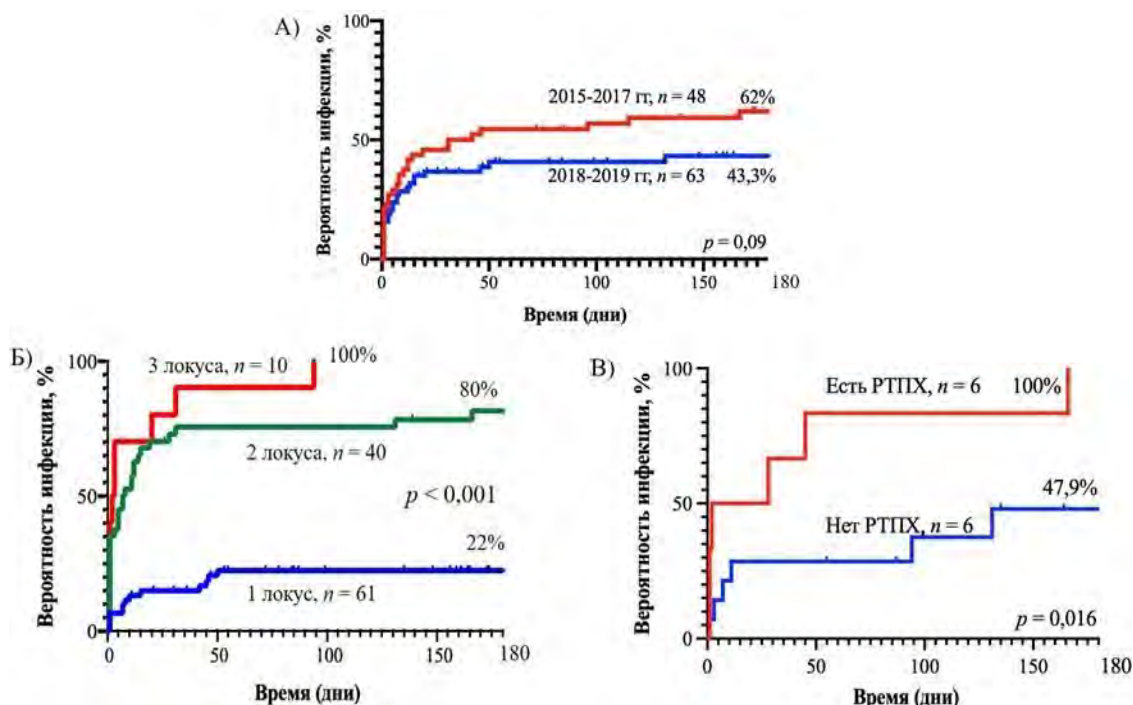


Рисунок 8. Вероятность возникновения инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, среди колонизированных больных: А) в течение двух периодов исследования – 2015-2017 гг. и 2018-2019 гг.; Б) в зависимости от количества локусов колонизации; В) у реципиентов алло-ТГСК с РТПХ и без РТПХ

По результатам многофакторного анализа, независимыми предикторами возникновения инфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующими *Enterobacterales*, у больных с колонизацией данными микроорганизмами явились пребывание больных в ОРИТ (ОШ 45,5; 95% ДИ 4,2-482,6; $p = 0,002$) и колонизация более 1 образца продуцентами карбапенемаз (ОШ 19,6; 95% ДИ 5,6-68,6; $p < 0,0001$).

Мониторинг колонизации слизистой оболочки кишечника *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз

В проспективное исследование мониторинга колонизации слизистой оболочки кишечника *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз было включено 64 пациента, из них 4 были исключены по причине раннего летального исхода. Остальным 60 больным проводили микробиологические исследования мазков в течение 6 месяцев. Мониторинг прекращали раньше в случае завершения программы лечения заболевания системы крови или летального исхода. Медиана возраста больных составила 40,5 лет (разброс 18-74). Среди больных основная доля приходилась на пациентов с ОЛ (51,7%) и НХЛ (15%)

За период мониторинга было выполнено 530 исследований ректальных мазков. Медиана числа мазков у одного больного составила 8 (разброс 2–27). За период наблюдения не было выявлено изменений по виду микроорганизма и типу карбапенемаз у одного и того же больного. Среди бактерий преобладали *K. pneumoniae* (83,9%) с продукцией карбапенемаз групп ОХА-48 (64,5%) и NDM (21%). Вероятность сохранения колонизации продуцентами карбапенемаз составила 24,5% (рис. 9).

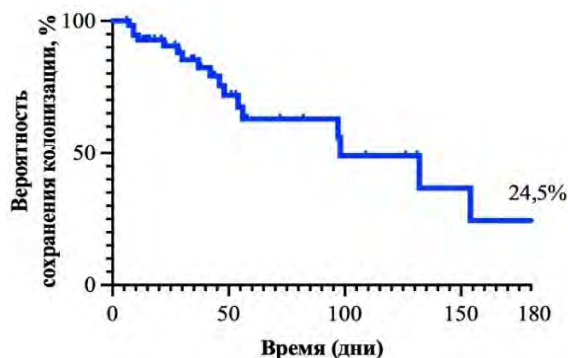


Рисунок 9. Вероятность сохранения колонизации слизистой оболочки кишечника *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз в процессе мониторинга

Была продемонстрирована более высокая вероятность сохранения колонизации среди больных, у которых инфекция, вызванная *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, не развивалась и составила 47% против 21% у больных с инфекцией ($p = 0,3$), рис. 10А. При использовании цефтазидима/авибактама колонизация *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз сохранялась лишь у 15,8% больных, в то время как среди больных, не получавших данный антибиотик, этот показатель был достоверно выше и составил 62,1% ($p = 0,008$), рис. 10Б.

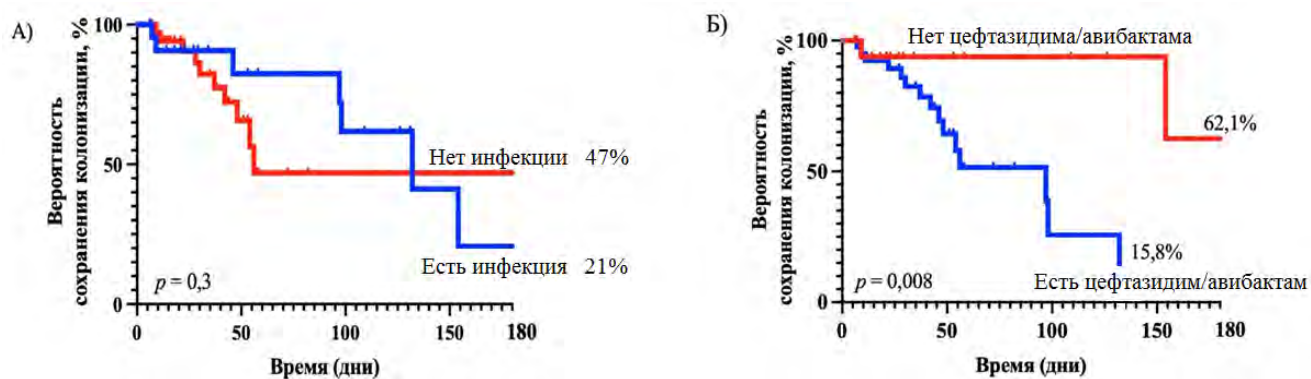


Рисунок 10. Вероятность сохранения колонизации слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией карбапенемаз А) среди больных с инфекцией и без инфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующими Enterobacterales; Б) при терапии и без терапии цефтазидимом/авибактамом

Вероятность реколонизации составила 42% (рис. 11). Реколонизация отмечалась микроорганизмами, которые имели идентичную принадлежность как по виду, так и по продукции карбапенемаз до констатации деколонизации.

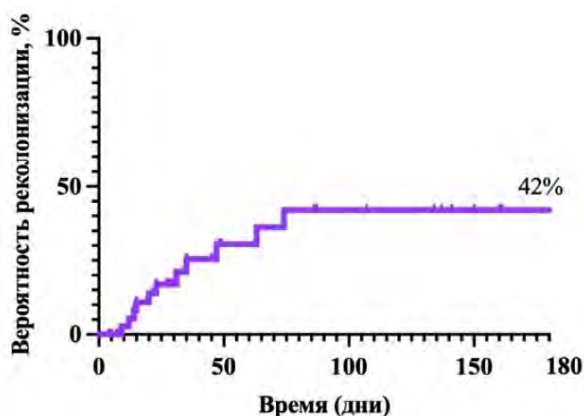


Рисунок 11. Вероятность реколонизации слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией карбапенемаз

ВЫВОДЫ

1. Основным проявлением инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, является инфекция кровотока (71,4%), при которой в 42,2% происходит диссеминация, преимущественно в легкие (39,9%); у 30,2% больных развивается септический шок; среди возбудителей преобладают *K. pneumoniae* (96,8%) с продукцией карбапенемаз группы ОХА-48 (87,3%) и принадлежностью к двум доминирующим сиквенс-типам – ST395 и ST23 (70%).
2. Общая выживаемость в течение 30 дней у больных с инфекцией, вызванной карбапенемазопродуцирующими Enterobacterales, составляет 56,9% и достоверно ниже при инфекции кровотока с диссеминацией (27,8%) в сравнении с пневмониями (83,3%, $p = 0,01$), при инфекции кровотока без диссеминации – 59%; выживаемость достоверно выше при использовании цефтазидим/авибактам-содержащих режимов для лечения в сравнении с

режимами на основе антипсевдомонадного карбапенема (75% против 43,6%, $p = 0,04$) и достоверно ниже в случаях принадлежности *K. pneumoniae* к сиквенс-типу 23 в сравнении с сиквенс-типом 395 (38,9% против 75%, $p = 0,01$). Излечение от инфекции отмечено у 46% больных.

3. Независимым предиктором неблагоприятного исхода на 30-й день инфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующими Enterobacterales, является развитие септического шока на момент манифестации инфекции (ОР 2,584; 95% ДИ 1,067-6,256; $p = 0,035$); протективным фактором – восстановление гранулоцитопоза (ОР 0,284; 95% ДИ 0,093-0,871; $p = 0,028$); независимым предиктором излечения – использование режимов противомикробной терапии, включающих цефтазидим/авибактам (ОР 0,096; 95% ДИ 0,022-0,426; $p = 0,002$).
4. Вероятность развития инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника данными микроорганизмами составляет 51,7%; независимыми факторами возникновения инфекции у больных, колонизированных карбапенемазопродуцирующими Enterobacterales, являются пребывание их в отделении реанимации (ОШ 45,5; 95% ДИ 4,2-482,6; $p < 0,0001$) и колонизация более одного локуса продуцентами карбапенемаз (ОШ 19,6; 95% ДИ 5,6-68,6; $p < 0,0001$).
5. Вероятность сохранения колонизации кишечника Enterobacterales с продукцией карбапенемаз в течение 6 месяцев составляет 24,5%. У 25% больных с сохраняющейся колонизацией данными микроорганизмами возникает рецидив инфекции с медианой 80 дней от излечения при продолжении лечения заболеваний системы крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группе высокого риска возникновения инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, необходимо проводить мониторинг колонизации данными микроорганизмами слизистой оболочки кишечника.
2. У штаммов Enterobacterales, нечувствительных к карбапенемам или с подтвержденной продукцией карбапенемаз, следует определять группы карбапенемаз.
3. Исследование генов карбапенемаз обязательно необходимо проводить среди штаммов, выделенных из клинически значимых образцов, не смотря на исследования их из кишечника.
4. Больным с инфекцией кровотока, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, необходимо проводить КТ органов грудной клетки в связи с высокой частотой диссеминации этой инфекции в легкие; а также исключать катетер-ассоциированную инфекцию.
5. Колонизация слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией карбапенемаз является предиктором в развитии инфекции, вызванной этими бактериями. В группе высокого риска возникновения инфекций (ОЛ, НХЛ и ТГСК) следует выполнять мазки со слизистой оболочки кишечника при поступлении больных в стационар, при возникновении фебрильной

нейтропении, в случаях персистирующей фебрильной нейтропении с целью выявления колонизации Enterobacterales с продукцией карбапенемаз. В случае детекции колонизации слизистой кишечника следует выполнить мазок со слизистой оболочки ротоглотки и провести микробиологическое исследование мочи.

6. Препаратом выбора в лечении инфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующими Enterobacterales, является цефтазидим/авибактам, который следует назначать в сочетании с другими антибиотиками, принимая во внимание группы карбапенемаз и результаты чувствительности возбудителя. Монотерапия возможна в случае инфекции мочевыводящих путей и инфекции кожи и мягких тканей.
7. Больным с РТПХ при возникновении лихорадки показано назначение сочетания противомикробных препаратов, активных в отношении штамма Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, выделенного со слизистой оболочки кишечника.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тандилова, К.С. Инфекционные осложнения, вызванные Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у пациентов с заболеваниями системы крови / К.С.Тандилова, Г.А. Клясова // Онкогематология. – 2019. – Т.14. – №3. – С. 77-89.
2. Коробова, А.Г. Молекулярно-генетические характеристики *Escherichia coli* с продукцией β -лактамаз расширенного спектра, выделенных от больных гемобластозами при цитостатической терапии / А.Г. Коробова, С.А. Хрульнова, К.С. Тандилова, А.А. Новикова, Г.А. Клясова // Онкогематология. – 2019. – Т. 14. – № 1. – С. 31-39.
3. Тандилова, К.С. Факторы риска, ассоциированные с развитием инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови / К.С. Тандилова, Г.А. Клясова, В.А. Охмат, С.А. Хрульнова, Г.М. Галстян, Е.Н. Паровичникова, С.К. Кравченко, Е.О. Грибанова, Е.Е. Звонков, В.Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63. – № S1. – С. 33.
4. Тандилова, К.С. Результаты лечения инфекций, вызванных Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови / К.С. Тандилова, Г.А. Клясова, С.А. Хрульнова, Е.Н. Паровичникова, С.К. Кравченко, Е.О. Грибанова, Е.Е. Звонков, Г.М. Галстян, В.Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65. – № S1. – С. 48-49.
5. Тандилова, К.С. Вероятность развития инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови и колонизацией слизистой оболочки кишечника данными микроорганизмами / К.С. Тандилова, Г.А. Клясова, С.А. Хрульнова, Е.Н. Паровичникова, С.К. Кравченко, Е.О. Грибанова, Е.Е. Звонков, Г.М. Галстян, В.Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65. – № S1. – С. 47-48.

6. Tandilova, K. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* belonging to sequence type 23 is a predictor of poor outcome in haematological patients / K. Tandilova, G. Klyasova, S. Khrulnova, E. Parovichnikova, S. Kravchenko, E. Gribanova, E. Zvonkov, G. Galstyan, V. Savchenko // Abstract book – 30th ECCMID 2020. – 2020. – С. 4285.
7. Tandilova, K. The probability of infection caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE) in haematological patients with rectal carriage of CPE / K. Tandilova, G. Klyasova, S. Khrulnova, E. Parovichnikova, S. Kravchenko, E. Gribanova, E. Zvonkov, G. Galstyan, V. Savchenko // Abstract book – 30th ECCMID 2020. – 2020. – С. 4291.
8. Tandilova, K. Outcome of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales in patients with haematological disorders / K. Tandilova, G. Klyasova, S. Khrulnova, E. Parovichnikova, S. Kravchenko, E. Gribanova, E. Zvonkov, G. Galstyan, V. Savchenko // Abstract book – 30th ECCMID 2020. – 2020. – С. 4450.
9. Khrulnova, S. Molecular characteristics and clonal diversity of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood culture in patients with haematological malignancies / S. Khrulnova, G. Klyasova, K. Tandilova, A. Korobova, A. Fedorova, I. Frolova, B. Biderman // Abstract book – 30th ECCMID 2020. – 2020. – С. 2325.
10. Klyasova, G. Outcomes of candidaemia caused by biofilm-forming isolates in haematological patients / G. Klyasova, A. Malchikova, K. Tandilova, S. Kravchenko, E. Parovichnikova, V. Savchenko // Abstract book – 30th ECCMID 2020. – 2020. – С. 2961.
11. Klyasova, G. Trends in antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens among haematological patients: results of multi-center study / G. Klyasova, A. Korobova, S. Khrulnova, A. Fedorova, I. Frolova, K. Tandilova, A. Vetokhina, I. Molchanova, O. Kutsevalova // Abstract book – 30th ECCMID 2020. – 2020. – С. 4254.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Алло-ТГСК	трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
Ауто-ТГСК	трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
БАЛ	бронхоальвеолярный лаваж
БЛРС	β -лактамазы расширенного спектра
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
КОЕ/мл	колониеобразующие единицы в миллилитре
КТ	компьютерная томография
МЛСТ	мультилокусное сиквенс-типирование
МПК	минимальная подавляющая концентрация

НМИЦ гематологии	федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
НХЛ	неходжкинская лимфома
ОЛ	острый лейкоз
ОР	отношение рисков
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	отношение шансов
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РТПХ	реакция «трансплантат против хозяина»
СМЖ	спинномозговая жидкость
ТГСК	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ЦВК	центральный венозный катетер
ALK	anaplastic lymphoma kinase
АТСС	American type culture collection (американская коллекция типовых культур)
<i>bla</i> _{IMP}	гены, кодирующие карбапенемазы IMP
<i>bla</i> _{KPC}	гены, кодирующие карбапенемазы KPC
<i>bla</i> _{NDM}	гены, кодирующие карбапенемазы NDM
<i>bla</i> _{OXA-48}	гены, кодирующие карбапенемазы OXA-48
<i>bla</i> _{VIM}	гены, кодирующие карбапенемазы VIM
ЕССМID	European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Европейский конгресс по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям)
ЕЦИЛ	European Conference on Infections in Leukaemia
ЕUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
NDM	New Delhi Metallo-β-lactamase
mCIM	modified carbapenem inactivation method
OXA-48	oxacillinase-48
ST	sequence type (сиквенс-тип)

Микроорганизмы

<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>