

## ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

## ANTINEOPLASTIC THERAPY COMPLICATIONS

### Применение антибиотиков при фебрильной нейтропении у больных острыми лейкозами

*В.А. Охмат, Г.А. Клясова, Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, Е.О. Грибанова, В.Г. Савченко*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

### Antibiotic Treatment of Febrile Neutropenia in Patients with Acute Leukemia

*VA Okhmat, GA Klyasova, EN Parovichnikova, VV Troitskaya, EO Gribanova, VG Savchenko*

National Medical Hematology Research Center, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

#### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценить результаты применения антибиотиков при фебрильной нейтропении у больных острыми миелоидными (ОМЛ) и острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ).

**Материалы и методы.** В проспективное исследование (2013–2015 гг.) включено 66 больных ОМЛ и 44 — ОЛЛ, получивших 480 курсов химиотерапии в течение 6 мес.

**Результаты.** Фебрильную нейтропению регистрировали в 242 (50 %) курсах химиотерапии, чаще у больных ОМЛ, чем ОЛЛ (93 vs 18 %;  $p < 0,0001$ ). У больных ОМЛ инфекции преобладали в индукции и консолидации (98 vs 89 %), при ОЛЛ — в индукции (55 %). У больных ОМЛ в сравнении с больными ОЛЛ излечение от инфекций было реже при использовании антибиотиков 1-го этапа в режиме монотерапии (24 vs 57 %;  $p < 0,0001$ ), но чаще при добавлении препаратов других групп (37 vs 18 %;  $p = 0,01$ ). Эффект при назначении β-лактамных антибиотиков у больных ОМЛ был реже на этапе индукции, чем в консолидации (47 vs 72 %;  $p = 0,0004$ ). При гранулоцитопении более 14 дней частота ответа при использовании антибиотиков 1-го этапа и карбапенемов составила 23–24 %, а в 47 % случаев его регистрировали при добавлении других противомикробных препаратов, чаще противогрибковых (21 %). При лихорадке неясной этиологии ответ отмечался при применении антибиотиков 1-го этапа в режиме монотерапии (45 %). При клинически и микробиологически доказанной инфекции весома́я доля излечений наблюдалась при сочетании β-лактамных антибиотиков с другими препаратами (43 %).

**Заключение.** У больных ОЛЛ и при лихорадке неясной этиологии оптимальной следует признать эскалационную стратегию применения антибиотиков. У больных ОМЛ на этапе индукции, в случаях продолжительной нейтропении (> 14 дней), при клинически и микробиологически доказанных инфекциях эффективность β-лактамных антибиотиков в режиме монотерапии ниже. В 37–48 % случаев излечение регистрировали при добавлении других противомикробных препаратов.

#### ABSTRACT

**Aim.** To estimate the efficacy of antibiotic treatment of febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL).

**Materials & Methods.** The prospective study (2013 to 2015) included 66 AML and 44 ALL patients receiving 480 chemotherapy cycles within the period of 6 months.

**Results.** Febrile neutropenia was registered during 242 (50 %) chemotherapy cycles occurring more frequently in AML than in ALL patients (93 % vs. 18 %,  $p < 0.0001$ ). In AML patients infections were more common during induction and consolidation (98 and 89 %) phases compared to ALL patients who most commonly had infection during induction phase (55 %). Compared to ALL patients, AML patients had lower recovery rates after first-line antibiotic monotherapy (24 % vs. 57 %,  $p < 0.0001$ ), compared to combination therapy (37 % vs. 18 %,  $p = 0.01$ ). The use of beta-lactam antibiotics in ALL patients was associated with lower recovery rates during the induction phase compared to consolidation phase (47 % vs. 72 %,  $p = 0.0004$ ). In cases of granulocytopenia longer than 14 days the clinical recovery rate with administration of the first-line antibiotics and carbapenems accounted for 23–24 % compared to 47 % with other antimicrobials, more commonly with antifungal (21 %) administration. In patients with fever of unknown origin the monotherapy with first-line antibiotics proved to be successful (45 %). In patients with clinically and microbiologically defined infections the best results were achieved by the combined treatment with the beta-lactam antibiotics and other drugs (43 %).

**Conclusion.** Antibiotic escalation has proved to be the optimal strategy in treatment of ALL patients and in cases of fever of unknown origin. The efficacy of the beta-lactam antibiotic monotherapy was lower in AML patients during the induction phase as well as in cases of continuous neutropenia (> 14 days) and clinically and microbiologically diagnosed infections. The adding of other antimicrobial administration resulted in the recovery in 37–48 % of cases.

**Ключевые слова:** острый лейкоз, ОМЛ, ОЛЛ, фебрильная нейтропения, лихорадка неясной этиологии, клинически и микробиологически доказанная инфекция, антибиотики.

**Keywords:** acute leukemia, AML, ALL, febrile neutropenia, fever of unknown origin, clinically and microbiologically defined infections, antibiotics.

**Получено:** 2 июля 2017 г.

**Принято в печать:** 20 октября 2017 г.

**Received:** July 2, 2017

**Accepted:** October 20, 2017

*Для переписки:* Владимир Александрович Охмат, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(495)614-92-72; e-mail: okhmatvladimir@mail.ru

*Для цитирования:* Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Применение антибиотиков при фебрильной нейтропении у больных острыми лейкозами. Клиническая онкогематология. 2018;11(1):100–9. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-100-109

*For correspondence:* Vladimir Aleksandrovich Okhmat, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(495)614-92-72; e-mail: okhmatvladimir@mail.ru

*For citation:* Okhmat VA, Klyasova GA, Parovichnikova EN, et al. Antibiotic Treatment of Febrile Neutropenia in Patients with Acute Leukemia. Clinical oncohematology. 2018;11(1):100–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-100-109

## ВВЕДЕНИЕ

Современные программы цитостатической терапии позволили добиться существенного прогресса в лечении больных острыми лейкозами [1, 2]. Однако наряду с успехами химиотерапии у данной категории больных увеличился риск тяжелых инфекционных осложнений, частота которых порой может достигать 80–90 % [3].

Инфекционный процесс в период гранулоцитопении имеет ряд особенностей, которые включают скудные клинические проявления, стремительное развитие и высокую летальность, особенно при неадекватной антимикробной терапии. Именно своевременное начало соответствующей антимикробной терапии во многом определяет прогноз при фебрильной нейтропении у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

В спектре возбудителей инфекций у пациентов с заболеваниями системы крови в настоящее время отмечается увеличение количества грамотрицательных бактерий, среди которых весомую долю занимают устойчивые к антибиотикам микроорганизмы, такие как энтеробактерии с продукцией β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и неферментирующие бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* и др.) [4]. По данным российского многоцентрового исследования, среди 1654 возбудителей бактериемии у больных с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей отмечается некоторое преобладание грамотрицательных микроорганизмов над грамположительными (49,7 vs 42,7 %) [5]. Среди энтеробактерий с высокой частотой встречались БЛРС-положительные штаммы. Так, продукция БЛРС определялась у 40 % штаммов *Escherichia coli* и у 60 % штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Среди неферментирующих микроорганизмов отмечена высокая доля полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* (25 %), нередкими были такие возбудители, как *A. baumannii* и *S. maltophilia*.

Выбор антибиотиков для лечения инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, крайне ограничен и зачастую сводится к применению карбапенемов или других β-лактамных антибиотиков в сочетании с аминогликозидами, колистином или тиге-

циклином [6]. В этой связи широкое распространение полирезистентных бактерий среди возбудителей при фебрильной нейтропении может приводить к назначению неадекватной антимикробной терапии и, как следствие, к увеличению летальных исходов у лиц с заболеваниями системы крови [7]. Целью настоящего проспективного исследования было оценить результаты применения антимикробных препаратов при лечении фебрильной нейтропении у больных острыми лейкозами в современной гематологической практике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены больные с впервые выявленными острыми миелоидными (ОМЛ) и острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ), госпитализированные в 2013–2015 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Пациенты находились под наблюдением в течение 6 мес. У больных ОМЛ этот период соответствовал первым 4 основным этапам химиотерапии, включавшим 2 курса индукции и 2 курса консолидации [8], а у больных ОЛЛ — 7 этапам химиотерапии по протоколу «ОЛЛ-2009» (2 курса индукции и 5 курсов консолидации) [2]. В этап консолидации включался 2-й курс индукции, если ремиссия острого лейкоза была достигнута после 1-го курса. Таким образом, анализ инфекционных осложнений в консолидации проводили у всех больных в ремиссии острого лейкоза. Больные с Rh-положительными и резистентными формами ОЛЛ были исключены из исследования. К резистентным формам острых лейкозов относили случаи отсутствия полной ремиссии после 2 курсов индукции.

При поступлении в стационар тяжесть состояния больного оценивалась по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [9]. При температуре тела 38 °C и выше забирали кровь из вены, а также из центрального венозного катетера в 2 флакона (Becton Dickinson, США) перед назначением антибиотиков. Исследование повторяли через 5–7 дней в случае сохранения температуры тела более 38 °C. При мукозите III–IV степени брали мазок со слизистой оболочки ротоглотки. КТ легких выполняли при наличии клинических

признаков пневмонии или сохранении температуры более 38 °С в течение 3–4 дней. В случае пневмонии проводили бронхоскопию с исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа на бактерии и грибы.

При температуре выше 38 °С или выявлении очага инфекции назначали внутривенно антибиотики 1-го этапа (цефоперазон/сульбактам или пиперациллин/тазобактам). Модификацию антибактериальной терапии проводили согласно результатам микробиологических исследований. В случае персистирующей лихорадки неясной этиологии осуществляли замену антибиотиков 1-го этапа на карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем или дорипенем).

Излечение при назначении противомикробных препаратов регистрировали в случае стойкой нормализации температуры тела, регрессии клинических симптомов и очагов инфекции. Применение противомикробных препаратов считали неэффективным при сохранении симптомов инфекции или летальном исходе.

Для проведения исследования была создана база данных. Все анализируемые параметры вносились в эту базу с последующей статистической обработкой полученных результатов с помощью программ Statistica и SPSS. Для сравнения качественных признаков применяли точный тест Фишера. При однофакторном анализе для оценки влияния факторов на вероятность развития события использовали отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 110 больных (50 мужчин и 60 женщин) с впервые диагностированными острыми лейкозами (ОМЛ — 66, ОЛЛ — 44). Медиана возраста больных ОМЛ была статистически значимо больше, чем у больных ОЛЛ (39 vs 26 лет;  $p < 0,0001$ ). Основная часть пациентов (80 %) была переведена из других стационаров, чаще переводили больных ОМЛ, чем с ОЛЛ (89 vs 68 %; ОШ 3,4;  $p = 0,02$ ). При поступлении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ большинство больных находились в тяжелом состоянии. Статус 3–4 балла по шкале ECOG был у 64 % больных, гиперлейкоцитоз — у 30 %, тяжелые инфекционные осложнения, включая пневмонию ( $n = 23$ )

и инфекции мягких тканей ( $n = 12$ ), — у 32 %. Статус 3–4 балла по шкале ECOG и гиперлейкоцитоз с сопоставимой частотой выявляли у больных ОМЛ и ОЛЛ, а инфекции мягких тканей статистически значимо чаще регистрировали у больных ОМЛ, чем у больных ОЛЛ (17 vs 2 %; ОШ 8,6;  $p = 0,03$ ).

В течение 180 дней наблюдения больным было проведено 480 курсов химиотерапии, из них 208 — больным ОМЛ и 272 — больным ОЛЛ (табл. 1).

На этапах индукции и консолидации независимо от варианта острого лейкоза число развившейся гранулоцитопении и ее продолжительность преобладали у больных ОМЛ в сравнении с ОЛЛ (93 vs 33 %; ОШ 27,6;  $p < 0,0001$  или 16 vs 9 дней соответственно;  $p < 0,0001$ ). Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) также был значимо чаще у больных ОМЛ, чем у больных ОЛЛ (13 vs 4 %; ОШ 4,1;  $p = 0,0001$ ). Фебрильная нейтропения возникла в 242 (50 %) из 480 курсов химиотерапии, статистически значимо чаще у больных ОМЛ, чем ОЛЛ (93 vs 18 %; ОШ 59;  $p < 0,0001$ ). Показания к назначению антимикробных препаратов были сопоставимы в обеих группах пациентов с острыми лейкозами. Как при ОМЛ, так и при ОЛЛ антибиотики чаще применялись по поводу клинически доказанных инфекций (44 и 47 % соответственно), включавших пневмонию (23 vs 35 %) и инфекции мягких тканей (21 vs 12 %). Второе место среди показаний к назначению антимикробных препаратов в период фебрильной нейтропии у больных ОМЛ и ОЛЛ занимала лихорадка неясной этиологии (39 и 29 % соответственно), третье — бактериемия (17 vs 24 %). Бактериемия была обусловлена одним микроорганизмом в 39 (87 %) из 45 случаев, сочетанием двух бактерий — в 6 (13 %) из 45. В спектре возбудителей бактериемии грамотрицательные микроорганизмы преобладали над грамположительными (57 vs 43 %).

В табл. 2 представлены результаты применения антибиотиков при фебрильной нейтропии у больных ОМЛ и ОЛЛ за весь период наблюдения (6 мес.). В категорию «излечение» включали тех пациентов, у кого использованные антимикробные препараты позволили достичь регрессии симптомов инфекции, т. е. оценку проводили на момент завершения лечения.

Во всех случаях фебрильной нейтропии в качестве антибиотиков 1-го этапа использовали цефоперазон/сульбактам или пиперациллин/тазобактам.

**Таблица 1.** Применение антибиотиков на различных этапах противоопухолевого лечения у больных ОМЛ и ОЛЛ в течение первых 6 мес. наблюдения после первичной диагностики

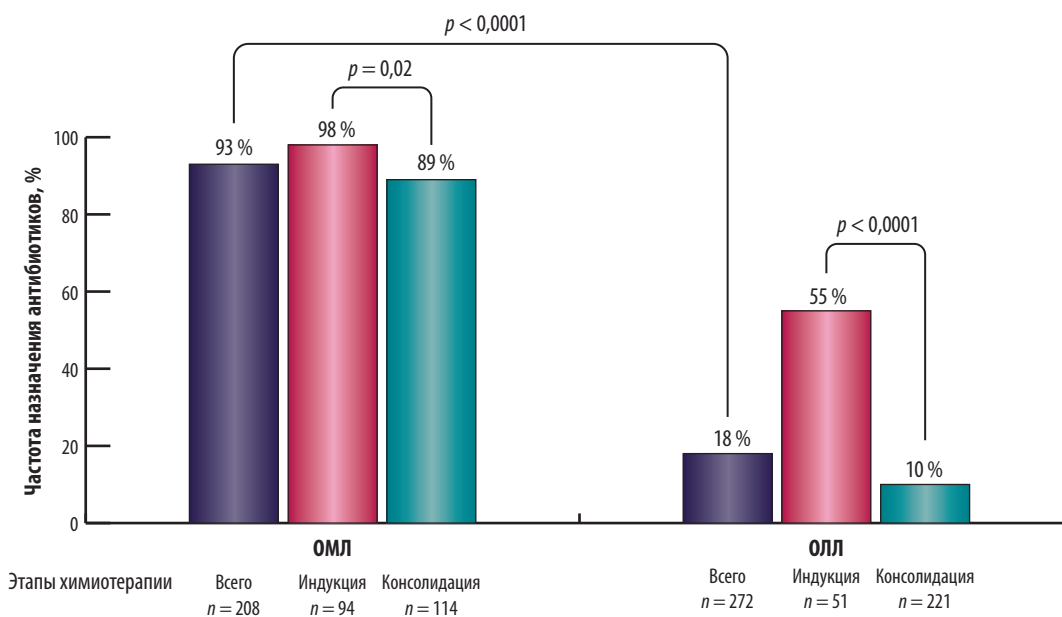
Показатель	ОМЛ	ОЛЛ	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Число курсов химиотерапии	208	272	—	—
Гранулоцитопения, <i>n</i>	194 (93 %)	91 (33 %)	27,6 (15,2–50,1)	< 0,0001
Длительность гранулоцитопении, дни	16 (17–55)	9 (2–45)	—	< 0,0001
Перевод в ОРИТ, <i>n</i>	28 (13 %)	10 (4 %)	4,1 (1,9–8,6)	0,0001
Назначение антибиотиков, <i>n</i>	193 (93 %)	49 (18 %)	59 (32–108)	< 0,0001
Показания к назначению антибиотиков, <i>n</i>				
Клинически доказанная инфекция, <i>n</i> , в т. ч.:	85 (44 %)	23 (47 %)	1,1 (0,6–2,1)	0,750
пневмония, <i>n</i>	44 (23 %)	17 (35 %)	1,8 (0,9–3,5)	0,100
инфекции мягких тканей, <i>n</i>	41 (21 %)	6 (12 %)	1,9 (0,8–4,9)	0,220
Бактериемия, <i>n</i>	33 (17 %)	12 (24 %)	1,6 (0,7–3,3)	0,300
Лихорадка неясной этиологии	75 (39 %)	14 (29 %)	1,6 (0,8–3,1)	0,250

**Таблица 2.** Результаты применения антибиотиков у больных ОМЛ и ОЛЛ в течение 6 мес. наблюдения после первичной диагностики

Показатель	Всего	Диагноз			p
		ОМЛ	ОЛЛ	ОШ (95% ДИ)	
Назначение антибиотиков 1-го этапа, n	242	193	49	—	—
Замена антибиотиков 1-го этапа на карбапенемы, n	136 (56 %)	116 (60 %)	20 (41 %)	2,2 (1,2–4,1)	0,020
Излечение при назначении β-лактамных антибиотиков, n, в т. ч.:	154 (64 %)	116 (60 %)	38 (78 %)	2,3 (1,1–4,8)	0,030
антибиотики 1-го этапа	74 (31 %)	46 (24 %)	28 (57 %)	4,3 (2,2–8,2)	< 0,0001
карбапенемы	59 (24 %)	49 (25 %)	10 (20 %)	1,3 (0,6–2,9)	0,580
антибиотики 1-го этапа или карбапенемы в сочетании с амикацином	21 (9 %)	21 (11 %)	—	—	0,010
Излечение при назначении β-лактамных антибиотиков в сочетании с другими препаратами, n, в т. ч.:	81 (34 %)	72 (37 %)	9 (18 %)	2,7 (1,2–5,8)	0,010
противогрибковые*	32 (13 %)	26 (13 %)	6 (12 %)	1,2 (0,4–2,9)	1,000
ко-тримоксазол	12 (5 %)	11 (6 %)	1 (2 %)	2,9 (0,4–23,0)	0,470
ванкомицин или даптомицин	20 (8 %)	20 (10 %)	—	—	0,020
ацикловир	8 (3 %)	8 (4 %)	—	—	0,360
другие**	9 (4 %)	7 (4 %)	2 (4 %)	1,1 (0,2–5,6)	1,000
Средняя (диапазон) длительность применения антибиотиков, дни	14 (2–70)	14 (3–67)	13 (2–70)	—	0,500
Средняя (диапазон) длительность применения карбапенемов, дни	10 (1–65)	10 (1–65)	11 (2–51)	—	0,100

\* Противогрибковые препараты: вориконазол (n = 16), эхинокандины (n = 8), амфотерицин-В (n = 6), флуконазол (n = 2).

\*\* Другие препараты: колистин (n = 7), тигециклин (n = 1), моксифлоксацин (n = 1).

**Рис. 1.** Частота назначения антибиотиков у больных острыми миелоидными (ОМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) на этапах индукции и консолидации**Fig. 1.** The frequency of antibiotic administration in patients with acute myeloid (OML) and lymphoblastic leukemia (OLL) during the induction and consolidation chemotherapy

Таким образом, назначение антибиотиков 1-го этапа было в 193 (93 %) курсах химиотерапии у больных ОМЛ и в 49 (18 %) — ОЛЛ. Замена антибиотиков 1-го этапа на карбапенемы потребовалась в 56 % эпизодов фебрильной нейтропении и была чаще у больных ОМЛ, чем ОЛЛ (60 vs 41 %; ОШ 2,2;  $p = 0,02$ ). Излечение инфекций при использовании β-лактамных антибиотиков (пиперациллина/тазобактама, цефоперазона/сульбактама или карбапенема с антипсевдомонадной активностью) в режиме монотерапии или в сочетании с амикацином было достигнуто в 154 (64 %) из 242 случаев фебрильной нейтропении и отмечалось чаще у больных ОЛЛ в сравнении с ОМЛ (78 vs 60 %; ОШ 2,3;  $p = 0,03$ ). Частота излечения у больных ОЛЛ была высокой при назначении антибиотиков 1-го этапа в

режиме монотерапии и достигала 57 %, при ОМЛ этот показатель составил всего 24 %. У больных ОМЛ в отличие от ОЛЛ успех в лечении фебрильной нейтропении значимо чаще регистрировали при добавлении к β-лактамным антибиотикам препаратов других групп (37 vs 18 %; ОШ 2,7;  $p = 0,01$ ). Преобладали комбинации с противогрибковыми препаратами (13 %) и антибиотиками, активными в отношении грамположительных бактерий (10 %, ванкомицин или даптомицин). Общая длительность применения антибиотиков была сопоставимой в обеих группах больных.

В дальнейшем мы провели анализ применения антибиотиков при фебрильной нейтропении на разных этапах химиотерапии. На рис. 1 представлена частота назначения антибиотиков в индукции и в консолидации.

**Таблица 3.** Результаты применения антибиотиков у больных ОМЛ и ОЛЛ на этапах индукции и консолидации в течение 6 мес. наблюдения после первичной диагностики

Показатель	ОМЛ		ОЛЛ	
	Индукция	Консолидация	Индукция	Консолидация
Назначение антибиотиков 1-го этапа, <i>n</i>	92	101	28	21
Замена антибиотиков 1-го этапа на карбапенемы, <i>n</i>	61 (66 %)	55 (54 %)	12 (43 %)	8 (38 %)
Излечение при назначении β-лактамных антибиотиков, <i>n</i> , в т. ч.:	43 (47 %)*	73 (72 %)*	19 (68 %)	19 (91 %)
антибиотики 1-го этапа	20 (22 %)	26 (26 %)	15 (54 %)	13 (62 %)
карбапенемы	19 (21 %)	30 (30 %)	4 (14 %)	6 (29 %)
антибиотики 1-го этапа или карбапенемы в сочетании с амикацином	4 (4 %)*	17 (17 %)*	—	—
Излечение при назначении β-лактамных антибиотиков в сочетании с другими препаратами, <i>n</i> , в т. ч.:	44 (48 %)*	28 (28 %)*	7 (25 %)	2 (10 %)
противогрибковые**	18 (20 %)*	8 (8 %)*	5 (18 %)	1 (5 %)
ко-тримоксазол	9 (10 %)*	2 (2 %)*	—	1 (5 %)
ванкомицин или даптомицин	9 (10 %)	11 (11 %)	—	—
ацикловир	6 (6 %)	2 (2 %)	—	—
другие***	2 (2 %)	5 (5 %)	2 (7 %)	—
Средняя (диапазон) длительность применения антибиотиков, дни	18 (3–67)*	10 (3–61)*	14,5 (2–70)	11 (4–33)
Средняя (диапазон) длительность применения карбапенемов, дни	12 (1–65)*	8 (3–58)*	15,5 (2–51)	9,5 (6–31)

\* $p \leq 0,05$ .

\*\* Противогрибковые препараты: вориконазол ( $n = 16$ ), эхинокандины ( $n = 8$ ), амфотерицин-В ( $n = 6$ ), флуконазол ( $n = 2$ ).

\*\*\* Другие препараты: колистин ( $n = 7$ ), тигециклин ( $n = 1$ ), моксифлоксацин ( $n = 1$ ).

У больных ОМЛ отмечена высокая частота назначения антибиотиков на этапах индукции и консолидации (98 vs 89 %;  $p = 0,02$ ), в то время как при ОЛЛ антибиотики применялись в основном в индукции (55 %) и существенно реже на этапе консолидации (10 %) ( $p < 0,0001$ ). Полученные различия в назначении антибиотиков коррелировали с частотой и длительностью гранулоцитопении на разных этапах химиотерапии в обеих группах пациентов. На этапе индукции в сравнении с консолидацией у больных ОМЛ чаще регистрировали гранулоцитопению (98 vs 90 %;  $p = 0,02$ ), а медиана ее продолжительности была значимо больше (39 vs 12 дней;  $p < 0,0001$ ). У больных ОЛЛ в индукции и в консолидации наблюдали сходную закономерность по частоте (71 vs 25 %) и продолжительности (24 vs 7 дней) гранулоцитопении ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, следует отметить, что необходимость перевода в ОРИТ чаще возникала в период индукции, чем консолидации, как у больных ОМЛ (29 vs 1 %;  $p < 0,0001$ ), так и ОЛЛ (18 vs 0,5 %;  $p < 0,0001$ ). Частота замены антибиотиков 1-го этапа на карбапенемы у больных ОМЛ и ОЛЛ в разные периоды химиотерапии была сопоставимой (табл. 3).

У больных ОМЛ на этапе индукции излечение от инфекции при использовании β-лактамных антибиотиков (пиперациллина/тазобактама, цефоперазона/сульбактама или карбапенемов) в режиме монотерапии или в сочетании с амикацином было значимо реже, чем на этапе консолидации, и составило 47 vs 72 % ( $p = 0,0004$ ). У больных ОМЛ успех при назначении антибиотиков 1-го этапа наблюдали только в 22 % случаев (в 20 из 92) в период индукции и в 26 % (в 26 из 101) — в период консолидации. В то же время у больных ОЛЛ этот показатель составил 54 и 62 % соответственно. Следует отметить высокую долю излечений от инфекций у больных ОМЛ при назначении β-лактамных антибиотиков в сочетании с антимикробными препаратами других групп, особенно на

этапе индукции в сравнении с этапом консолидации (48 vs 28 %,  $p = 0,005$ ), прежде всего за счет противогрибковых препаратов (20 vs 8 %;  $p = 0,02$ ). У больных ОМЛ и ОЛЛ на этапе индукции в сравнении с этапом консолидации была больше общая длительность применения антибиотиков (18 vs 10 дней,  $p < 0,0001$ ; 14,5 vs 11 дней,  $p = 0,14$ ) и отдельно карбапенемов (12 vs 8 дней,  $p = 0,0001$ ; 15,5 vs 9,5 дней,  $p = 0,18$ ).

При анализе факторов, влияющих на частоту излечения при использовании антибиотиков, имела большое значение продолжительность периода гранулоцитопении (табл. 4).

Необходимость замены антибиотиков 1-го этапа на карбапенемы возрастала по мере увеличения периода гранулоцитопении. Этот параметр был максимальным при продолжительности гранулоцитопении более 14 дней и составил 67 %, снижался до 33 % при длительности гранулоцитопении 7 дней и менее ( $p = 0,0001$ ). Излечение при использовании β-лактамных антибиотиков составило 78 % при длительности гранулоцитопении 7 дней и менее и лишь 52 % — при гранулоцитопении более 14 дней ( $p < 0,05$ ); при назначении антибиотиков 1-го этапа в режиме монотерапии — 53 vs 23 % соответственно. У больных с длительностью гранулоцитопении 8–14 дней излечение при использовании β-лактамных антибиотиков также составило 78 %, однако в отличие от непродолжительной гранулоцитопении ( $\leq 7$  дней) уменьшилась доля успешного лечения при назначении антибиотиков 1-го этапа (с 53 до 31 %) и увеличился эффект при использовании карбапенемов (с 16 до 31 %). Следует отметить, что при длительности гранулоцитопении более 14 дней частота излечения при использовании как антибиотиков 1-го этапа, так и карбапенемов была невелика и не превышала 24 %, а в 47 % случаев фебрильной нейтропении эффект был получен при добавлении других групп противомикробных препаратов, чаще всего — противо-

**Таблица 4.** Результаты применения антибиотиков в зависимости от продолжительности гранулоцитопении у больных ОМЛ и ОЛЛ в течение 6 мес. наблюдения после первичной диагностики

Показатель	Длительность гранулоцитопении		
	≤ 7 дней	8–14 дней	> 14 дней
Назначение антибиотиков 1-го этапа, <i>n</i>	45	64	133
Замена антибиотиков 1-го этапа на карбапенемы, <i>n</i>	15 (33 %)	32 (50 %)	89 (67 %)
Излечение при назначении β-лактамовых антибиотиков, <i>n</i> , в т. ч.:	35 (78 %)	50 (78 %)	69 (52 %)
антибиотики 1-го этапа	24 (53 %)	20 (31 %)	30 (23 %)
карбапенемы	7 (16 %)	20 (31 %)	32 (24 %)
антибиотики 1-го этапа или карбапенемы в сочетании с амикацином	4 (9 %)	10 (16 %)	7 (5 %)
Излечение при назначении β-лактамовых антибиотиков в сочетании с другими препаратами, <i>n</i> , в т. ч.:	5 (11 %)	14 (22 %)	62 (47 %)
противогрибковые*	1 (2 %)	3 (5 %)	28 (21 %)
ко-тримоксазол	—	2 (3 %)	10 (8 %)
ванкомицин или даптомицин	2 (4 %)	4 (6 %)	14 (11 %)
ацикловир	—	2 (3 %)	6 (5 %)
другие**	2 (4 %)	3 (5 %)	4 (3 %)
Средняя (диапазон) длительность применения антибиотиков, дни	8 (2–32)	10 (3–36)	17 (4–70)
Средняя (диапазон) длительность применения карбапенемов, дни	8 (8–31)	8,5 (3–18)	11 (2–65)

\* Противогрибковые препараты: вориконазол (*n* = 16), эхинокандины (*n* = 8), амфотерицин-В (*n* = 6), флуконазол (*n* = 2).

\*\* Другие препараты: колистин (*n* = 7), тигециклин (*n* = 1), моксифлоксацин (*n* = 1).

**Таблица 5.** Результаты применения антибиотиков в зависимости от показаний к их назначению у больных ОМЛ и ОЛЛ в течение 6 мес. наблюдения после первичной диагностики

Показатель	Лихорадка неясной этиологии	Клинически и микробиологически доказанная инфекция	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Замена антибиотиков 1-го этапа на карбапенемы, <i>n</i>	34 (38 %)	102 (66 %)	3,2 (1,9–5,6)	< 0,0001
Излечение при назначении β-лактамовых антибиотиков, <i>n</i> , в т. ч.:	62 (70 %)	92 (60 %)	1,5 (0,9–2,7)	0,170
антибиотики 1-го этапа	40 (45 %)	34 (22 %)	2,9 (1,6–5,0)	0,003
карбапенемы	20 (23 %)	39 (26 %)	1,2 (0,6–2,2)	0,640
антибиотики 1-го этапа или карбапенемы в сочетании с амикацином	2 (2 %)	19 (12 %)	6,2 (1,4–27,2)	0,008
Излечение при назначении β-лактамовых антибиотиков в сочетании с другими препаратами, <i>n</i> , в т. ч.:	15 (17 %)	66 (43 %)	3,7 (2,0–7,1)	< 0,0001
противогрибковые*	4 (5 %)	28 (18 %)	4,8 (1,6–14,1)	0,002
ко-тримоксазол	—	12 (8 %)	—	0,005
ванкомицин или даптомицин	2 (2 %)	18 (12 %)	5,8 (1,3–25,6)	0,008
ацикловир	7 (8 %)	1 (1 %)	13,0 (1,6–107,3)	0,004
другие**	2 (2 %)	7 (5 %)	2,1 (0,4–10,3)	0,050
Средняя (диапазон) длительность применения антибиотиков, дни	10 (2–32)	15 (3–70)	—	< 0,0001
Средняя (диапазон) длительность применения карбапенемов, дни	7,5 (1–19)	10,5 (2–65)	—	< 0,0001

\* Противогрибковые препараты: вориконазол (*n* = 16), эхинокандины (*n* = 8), амфотерицин-В (*n* = 6), флуконазол (*n* = 2).

\*\* Другие препараты: колистин (*n* = 7), тигециклин (*n* = 1), моксифлоксацин (*n* = 1).

грибковых (21 %). Общая длительность применения антибиотиков и отдельно карбапенемов возрастала с увеличением продолжительности гранулоцитопении. Так, при длительности гранулоцитопении 7 дней и менее эти показатели были идентичными и составили 8 дней, в то время как при гранулоцитопении более 14 дней продолжительность применения антибиотиков в целом и карбапенемов отдельно увеличилась до 17 и 11 дней соответственно.

Другими факторами, повлиявшими на излечение при использовании антибиотиков, были показания к их назначению (табл. 5).

Большинство случаев назначения антибиотиков было обусловлено клинически и микробиологически доказанной инфекцией (63 %). Замена антибиотиков

1-го этапа на карбапенемы статистически значимо чаще проводилась при клинически и микробиологически доказанной инфекции, чем при лихорадке неясной этиологии (66 vs 38 %; ОШ 3,2; *p* < 0,0001). Частота излечения при использовании β-лактамовых антибиотиков в целом (антибиотиков 1-го этапа и карбапенемов в режиме монотерапии и в сочетании с амикацином) была сопоставима в обеих группах больных. Однако при лихорадке неясной этиологии в сравнении с клинически и микробиологически доказанной инфекцией преобладало излечение при назначении антибиотиков 1-го этапа в режиме монотерапии (45 vs 22 %; ОШ 2,9; *p* = 0,003). В то же время при клинически и микробиологически доказанной инфекции весомая доля эффективного лечения на-

блюдалась при использовании карбапенемов (28 %), а также сочетаний β-лактамовых антибиотиков с другими препаратами (43 %), в основном противогрибковыми (18 %) и ванкомицином или даптомицином (12 %). При лихорадке неясной этиологии в сравнении с клинически и микробиологически доказанной инфекцией была значимо меньше продолжительность применения антибиотиков в целом (10 vs 15 дней) и карбапенемов отдельно (7,5 vs 10,5 дня) ( $p < 0,0001$ ).

В течение 6 мес. наблюдения и лечения умерло 5 (8 %) из 66 больных ОМЛ и 2 (5 %) из 44 больных ОЛЛ. Причиной смерти у 2 (3 %) из 66 пациентов с ОМЛ были инфекции (летальный исход на 9-й и 15-й дни от дебюта инфекции), у других ( $n = 3$ ) — нарушение мозгового кровообращения (геморрагический инсульт). У больных ОЛЛ оба случая летального исхода ( $n = 2$ ) были вызваны инфекционными осложнениями (смерть на 13-й и 53-й дни от дебюта инфекции). Все летальные исходы у больных ОМЛ и ОЛЛ были на этапе индукции.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Повсеместное распространение резистентности к антибиотикам среди возбудителей инфекционных осложнений у больных с заболеваниями системы крови способствовало пересмотру классической стратегии назначения антимикробных препаратов в гематологии. В международных рекомендациях экспертов ESCIL-4 (European Conference on Infections in Leukaemia) [10], опубликованных в 2013 г., впервые помимо эскалационного подхода была предложена стратегия деэскалации антимикробной терапии в группе высокого риска (при продолжительности гранулоцитопении  $\geq 7$  дней), которая раньше использовалась лишь у тяжелых больных в ОРИТ.

Классический эскалационный подход предполагает назначение на начальном этапе инфекции антибиотика (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепим, пиперациллин/тазобактам), активного в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa*, исключая тем самым применение карбапенемов и сочетаний различных антимикробных препаратов на 1-м этапе лечения. Модификация антимикробной терапии (добавление или замена антибиотиков 1-го этапа) проводится на основании клинических или микробиологических результатов исследования. При деэскалационном подходе в качестве препаратов 1-го этапа рекомендовано применять антибиотики с более широким спектром, включая активность против энтеробактерий с продукцией БЛРС и/или полирезистентных штаммов *P. aeruginosa*, такие как карбапенемы с антипсевдомонадной активностью или сочетание β-лактамовых антибиотиков с колистином, аминогликозидами или фторхинолонами. В дальнейшем у этих больных можно провести деэскалацию антимикробной терапии в соответствии с результатами микробиологических исследований. Выбор того или иного подхода базируется на результатах локальной эпидемиологии возбудителей инфекций. Так, эскалационный подход может применяться в центрах с невысокой частотой

выделения полирезистентных бактерий и используется у больных с неосложненным инфекционным процессом, без колонизации слизистых полирезистентными бактериями или не имевших в анамнезе инфекции, вызванной данными микроорганизмами. Следовательно, деэскалационный подход может быть использован в центрах с высокой частотой установления полирезистентных микроорганизмов, у больных с колонизацией или предшествующей инфекцией такими бактериями, при септическом шоке или тяжелой пневмонии.

Известно, что широкое применение карбапенемов в клинике не лишено недостатков и может приводить к селекции других полирезистентных бактерий, таких как *S. maltophilia*, карбапенем-устойчивых *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. Кроме того, вполне очевидно, что число больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС или другими полирезистентными бактериями будет существенно выше, чем с инфекциями, вызванными данными микроорганизмами. Так, по результатам проспективного исследования, проведенного в нашем центре с апреля 2013 г. по июнь 2014 г., колонизация слизистой оболочки кишечника БЛРС-положительными энтеробактериями определялась у 26 (27 %) из 98 больных ОМЛ и лимфомами при первой госпитализации в наш центр, а при выполнении химиотерапии этот показатель достигал 80 % [11]. Частота бактериемии, вызванной идентичными по виду микроорганизмами, колонизирующими слизистую оболочку кишечника, составила всего 7,5 % (5 из 68 случаев) [12]. Явно возникает вопрос как о целесообразности назначения антибиотика из группы карбапенемов всем больным с фебрильной нейтропенией и колонизацией слизистой кишечника БЛРС-продуцирующими бактериями, так и о возможности использования альтернативных антибиотиков в подобных ситуациях.

По данным российского многоцентрового исследования, чувствительными к пиперациллину/тазобактаму было 242 (88 %) из 275 энтеробактерий с продукцией БЛРС, выделенных из гемокультуры, а к цефоперазону/сульбактаму — 209 (76 %) штаммов [5]. Активность пиперациллина/тазобактама и цефоперазона/сульбактама в отношении штаммов *P. aeruginosa* ( $n = 159$ ) составила 86 и 65 % соответственно. Опираясь на эти данные, всем больным в нашем исследовании проводилась классическая эскалационная терапия антибиотиками.

По данным литературы, эффективность различных β-лактамовых антибиотиков в режиме монотерапии при фебрильной нейтропении у пациентов с онкогематологическими заболеваниями варьирует от 22,9 до 85,5 % [13–15]. В нашем исследовании излечение при назначении β-лактамовых антибиотиков (пиперациллина/тазобактама, цефоперазона/сульбактама или карбапенемов) было достигнуто в 154 (64 %) из 242 случаев фебрильной нейтропении и наблюдалось чаще у больных ОЛЛ в сравнении с больными ОМЛ (78 vs 60 %; ОШ 2,3;  $p = 0,03$ ). Следует отметить, что использование только антибиотиков 1-го этапа в режиме монотерапии было значимо более успешным у больных ОЛЛ, чем у больных ОМЛ (57

vs 24 %; ОШ 4,3;  $p < 0,0001$ ). Несмотря на достаточно высокую частоту замены антибиотиков 1-го этапа на карбапенемы как у больных ОМЛ (60 %), так и у больных ОЛЛ (41 %), излечение было только в 20–25 % эпизодов фебрильной нейтропении, а в остальных случаях возникала необходимость добавления к ним других антимикробных препаратов.

Вероятно, более высокая частота излечения при применении антибиотиков 1-го этапа у больных ОЛЛ в сравнении с ОМЛ была обусловлена менее глубокой и менее продолжительной гранулоцитопенией при ОЛЛ. По результатам нашего исследования гранулоцитопения у больных ОМЛ в сравнении с ОЛЛ была значимо чаще (93 vs 33 %; ОШ 27,6;  $p < 0,0001$ ) и продолжительнее (16 vs 9 дней;  $p < 0,0001$ ). Подтверждением этому служит ряд исследований. Так, в работе из Турции [13] при анализе применения цефоперазона/сульбактама и пиперациллина/тазобактама в лечении 200 эпизодов фебрильной нейтропении у пациентов с заболеваниями системы крови ( $n = 157$ ) эффективность исследуемых антибиотиков в режиме монотерапии была невелика и составила 26,8 и 22,9 % соответственно. Низкую эффективность цефоперазона/сульбактама и пиперациллина/тазобактама в режиме монотерапии авторы объясняют наличием у 53 % больных глубокой (число нейтрофилов  $< 0,1 \times 10^9/\text{л}$ ) и у 82 % — длительной (продолжительность  $\geq 7$  дней) гранулоцитопении.

В другом исследовании излечение при использовании цефоперазона/сульбактама и карбапенемов (имипенем или меропенем) в лечении 208 случаев нейтропенической лихорадки у 128 детей с онкогематологическими заболеваниями составило 78,8 и 80,7 % соответственно [14]. Однако в данной работе доля больных с гранулоцитопенией продолжительностью 7 дней и более была меньше, чем в предыдущем исследовании, и составила лишь 20 %.

По данным нашего исследования, у больных ОМЛ, имевших более продолжительный период гранулоцитопении, чем пациенты с ОЛЛ, излечение преобладало при использовании сочетания  $\beta$ -лактамных антибиотиков (пиперациллина/тазобактама, цефоперазона/сульбактама или карбапенемов) с амикацином и с другими препаратами, в основном противогрибковыми. Известно, что с увеличением продолжительности периода гранулоцитопении возрастает и частота инфекций, вызванных полирезистентными бактериями и, безусловно, грибами. На этапе индукции в сравнении с консолидацией у больных ОМЛ статистически значимо чаще (96 vs 90 %) и продолжительнее (39 vs 12 дней) была гранулоцитопения, что коррелировало с большей частотой излечений при сочетании  $\beta$ -лактамных антибиотиков с другими препаратами (48 vs 28 %) и, главным образом, с противогрибковыми (20 vs 8 %;  $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что излечение при сочетании  $\beta$ -лактамных антибиотиков с амикацином у больных ОМЛ превалировало на этапе консолидации в сравнении с индукцией (17 vs 4 %;  $p = 0,006$ ), поскольку у больных ОМЛ грамотрицательные микроорганизмы выделяли из гемокультуры значимо чаще на этапе консолидации, чем в индукции (73 vs 21 %;  $p = 0,005$ ) [16]. Кроме того, известно, что  $\beta$ -лактамные антибиотики в

сочетании с аминогликозидами проявляют большую активность в отношении грамотрицательных бактерий по сравнению с режимами, включающими только один  $\beta$ -лактамный антибиотик. Вполне вероятно, что большая частота излечений при назначении сочетания  $\beta$ -лактамных антибиотиков с амикацином в консолидации связана с преобладанием на этом этапе химиотерапии грамотрицательных бактерий в спектре возбудителей бактериемии у больных ОМЛ.

Дальнейший анализ результатов применения антибиотиков показал, что по мере увеличения периода гранулоцитопении снижается частота излечения при использовании  $\beta$ -лактамных антибиотиков (цефоперазона/сульбактама, пиперациллина/тазобактама, карбапенемов) в режиме монотерапии и увеличивается доля успеха при добавлении к ним других групп противомикробных препаратов, в основном противогрибковых средств и антибиотиков, активных в отношении грамположительных бактерий (ванкомицин или даптомицин).

Зависимость продолжительности гранулоцитопении и эффективности антимикробной терапии в онкогематологии была отмечена в ранее опубликованных исследованиях. В 1987 г. P.A. Pizzo [17] при анализе 590 эпизодов фебрильной нейтропении было показано, что эффективность начального режима антимикробной терапии снижается с 95 до 32 % при удлинении периода гранулоцитопении с 7 до 14 дней и более. В то же время возрастает доля излечений от использования сочетаний исходно назначенных антибиотиков с другими препаратами или при замене антибиотиков 1-го этапа на другие с 4 % при нейтропении 7 дней и менее до 65 % при гранулоцитопении более 14 дней.

В нашем исследовании были получены аналогичные результаты. Так, излечение при назначении антибиотиков 1-го этапа в режиме монотерапии при длительности периода гранулоцитопении 7 дней и менее регистрировали в 53 % случаев фебрильной нейтропении. При длительности гранулоцитопении более 14 дней частота излечения при использовании как антибиотиков 1-го этапа, так и карбапенемов была невелика и не превышала 24 %. В 47 % случаев фебрильной нейтропении излечение было достигнуто при добавлении других групп противомикробных препаратов, чаще всего — противогрибковых (21 %) и антибиотиков, активных в отношении грамположительных бактерий (11 %). Кроме того, с увеличением продолжительности гранулоцитопении возрастала и общая длительность применения антибиотиков и отдельно карбапенемов. При длительности гранулоцитопении 7 дней и менее эти показатели были идентичными и составили 8 дней, в то время как при гранулоцитопении более 14 дней продолжительность применения антибиотиков в целом и карбапенемов отдельно увеличилась до 17 и 11 дней соответственно.

Другим фактором, оказывающим влияние на успех антимикробной терапии, были показания к назначению антибиотиков. Мы продемонстрировали, что при лихорадке неясной этиологии в сравнении с клинически и микробиологически доказанной инфекцией излечение при использовании антибиотиков 1-го этапа в режиме монотерапии было чаще



(45 vs 22 %; ОШ 2,9;  $p = 0,003$ ); необходимость в назначении карбапенемов была реже (38 vs 66 %; ОШ 3,2;  $p < 0,0001$ ); длительность применения всех антибиотиков и карбапенемов отдельно была короче (10 vs 15 дней,  $p < 0,0001$ ; 7,5 vs 10,5 дней,  $p < 0,0001$  соответственно).

Зависимость частоты излечений от показаний к назначению антибиотиков была отмечена и другими исследователями. В работе Н. Link и соавт. [18] частота излечения при фебрильной нейтропении у 1573 пациентов с онкогематологическими заболеваниями составила 83,5 % ( $n = 1313$ ) и была статистически значимо выше при лихорадке неясной этиологии, чем при клинически и микробиологически доказанной инфекции (91,3 vs 75,4 %;  $p < 0,001$ ). Сопоставимые результаты были получены и в другом исследовании, где доля успешного применения пиперациллина/тазобактама в режиме монотерапии при лечении инфекций у больных с заболеваниями системы крови составила 51 % (у 388 из 763) [19]. Излечение было выше у больных с лихорадкой неясной этиологии и составило 62 %, ниже — при клинически и микробиологически доказанных инфекциях — 42 % и 34 %, соответственно.

В исследовании А. Aynioglu и соавт. [13] было выполнено сравнение эффективности пиперациллина/тазобактама и цефоперазона/сульбактама в лечении 200 эпизодов инфекций в период гранулоцитопении у 157 больных с онкогематологическими заболеваниями. Показаниями к назначению антибиотиков в 32 % случаев была лихорадка неясной этиологии, в 23,5 % — клинически доказанная инфекция, в 44,5 % — микробиологически доказанная инфекция. Эффективность пиперациллина/тазобактама и цефоперазона/сульбактама в целом была сопоставима (41 и 61 %;  $p = 0,247$ ). Статистически значимыми факторами неэффективности антибиотиков были отсутствие ремиссии ( $p = 0,001$ ), число нейтрофилов не более  $0,1 \times 10^9/\text{л}$  ( $p = 0,001$ ), длительность гранулоцитопении 7 дней и более ( $p = 0,002$ ), наличие микробиологически доказанной инфекции ( $p = 0,001$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении инфекционных осложнений у больных ОМЛ и ОЛЛ мы использовали эскалационный подход к назначению антибиотиков. Эскалационная стратегия применения антимикробных препаратов при фебрильной нейтропении была оптимальной у больных ОЛЛ и у пациентов с лихорадкой неясной этиологии. В то же время у больных ОМЛ на этапе индукции, в случаях продолжительной нейтропении (> 14 дней) и при клинически и микробиологически доказанных инфекциях эффективность  $\beta$ -лактамов антибиотиков в режиме монотерапии была существенно ниже. В 37–48 % случаев излечение от инфекционных осложнений было достигнуто при добавлении противомикробных препаратов других групп, прежде всего противогрибковых, а также антибиотиков, активных в отношении грамположительных бактерий (ванкомицина или даптомицина).

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** В.А. Охмат, Г.А. Клясова.

**Сбор и обработка данных:** В.А. Охмат, Г.А. Клясова.

**Предоставление материалов исследования:** Г.А. Клясова, Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, Е.О. Грибанова, В.Г. Савченко.

**Анализ и интерпретация данных:** В.А. Охмат, Г.А. Клясова.

**Подготовка рукописи:** В.А. Охмат, Г.А. Клясова.

**Окончательное одобрение рукописи:** Г.А. Клясова, В.Г. Савченко.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Клясова Г.А. и др. Лечение больных острыми миелоидными лейкозами по протоколу российского многоцентрового рандомизированного исследования ОМЛ-01.10: результаты координационного центра. Терапевтический архив. 2014;86(7):14–23. [Parovichnikova EN, Troitskaya VV, Klyasova GA, et al. Treating patients with acute myeloid leukemias (AML) according to the protocol of the AML-01.10 Russian multicenter randomized trial: The coordinating center's results. Terapevticheskii arkhiv. 2014;86(7):14–23. (In Russ)]
2. Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Исаев В.Г. и др. Первые итоги терапии Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу Научно-исследовательской группы гематологических центров России ОЛЛ-2009. Терапевтический архив. 2011;83(7):11–7. [Parovichnikova EN, Klyasova GA, Isaev VG, et al. Pilot results of therapy of adult Ph-negative acute lymphoblastic leukemia according to the protocol of Research Group of Russian Hematological Centers ALL-2009. Terapevticheskii arkhiv. 2011;83(7):11–7. (In Russ)]
3. Войцеховский В.В., Груздова А.В., Филатова Е.А. и др. Анализ инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012;46:64–8. [Voitsekhovskii VV, Gruzdova AV, Filatova EA, et al. The analysis of infectious complications of hemoblastosis in the Amur region. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. 2012;46:64–8. (In Russ)]
4. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. Aetiology and resistance in bacteremias among adult and paediatric haematology and cancer patients. J Infect. 2013;68(4):321–31. doi: 10.1016/j.jinf.2013.12.006.
5. Клясова Г.А. Антимикробная терапия. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 827–54. [Klyasova GA. Antimicrobial therapy. In: Savchenko VG, ed. Programmnoe lechenie zabolevaniy sistemy krovi: sbornik algoritmov diagnostiki i protokolov lecheniya zabolevaniy sistemy krovi. (Program treatment of blood system diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2012. pp. 829–53. (In Russ)]
6. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines of the 4th European conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). Haematologica. 2013;98(12):1836–47. doi: 10.3324/haematol.2013.091330.
7. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(6):1987–94. doi:10.1128/AAC.01509–06.
8. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. Гематология и трансфузиология. 2014;59(S2):2–29.

[Savchenko VG, Parovichnikova EN, Afanas'ev BV, et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2014;59(S2):2–29. (In Russ)]

**9.** Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649–55.

**10.** Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826–35. doi: 10.3324/haematol.2013.091025.

**11.** Клясова Г.А., Коробова А.Г., Фролова И.Н. и др. Детекция энтеробактерий с продукцией β-лактамаз расширенного спектра у больных острыми миелоидными лейкозами и лимфомами при поступлении в стационар. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1):25–32. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-25-32.

[Klyasova GA, Korobova AG, Frolova IN, et al. Detection of extended-spectrum β-lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBL-E) among patients with acute myeloid leukemia and lymphoma upon admission to hospital. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2016;61(1):25–32. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-25-32. (In Russ)]

**12.** Охмат В.А., Клясова Г.А., Коробова А.Г. и др. Следует ли назначать карбапенемы всем больным с фебрильной нейтропенией и колонизацией энтеробактериями с продукцией β-лактамаз расширенного спектра? *Онкогематология*. 2016;11(3):49–57. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-49-57.

[Okhmat VA, Klyasova GA, Korobova AG. Should to all patients with febrile neutropenia and colonization with extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae carbapenems be appointed? *Oncohematology*. 2016;11(3):49–57. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-49-57. (In Russ)]

**13.** Aynioglu Mujeeb VR, Jambunathan P, Tyagi A. Comparison of Efficacy of Piperacillin/Tazobactam Vs Cefoperazone/Sulbactam as Empirical Therapy in Patients with Febrile Neutropenia. *Ann Int Med Dent Res*. 2017;3(2):51–5. doi: 10.21276/aimdr.2017.3.2.me12.

**14.** Demir HA, Kutluk T, Ceyhan M, et al. Comparison of sulbactam-cefoperazone with carbapenems as empirical monotherapy for febrile neutropenic children with lymphoma and solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011;28(4):299–310. doi: 10.3109/08880018.2011.552937.

**15.** Jing Y, Li J, Yuan L, et al. Piperacillin-tazobactam vs. imipenem-cilastatin as empirical therapy in hematopoietic stem cell transplantation recipients with febrile neutropenia. *Clin Transplant*. 2016;30(3):263–9. doi: 10.1111/ctr.12685.

**16.** Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии. *Гематология и трансфузиология*. 2017;62(1):9–15.

[Okhmat VA, Klyasova GA, Parovichnikova EN, et al. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2017;62(1):9–15. (In Russ)]

**17.** Pizzo PA. After empiric therapy: what to do until the granulocyte comes back. *Rev Infect Dis*. 1987;9(1):214–9. doi: 10.1093/clinids/9.1.214.

**18.** Link H, Maschmeyer G, Meyer PF, et al. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol*. 1994;69(5):231–43. doi: 10.1007/BF01700277.

**19.** Viscoli C, Cometta A, Kern WV, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(3):212–6. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01297.x.

