

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134



# Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

М.И. Ахмедов, Г.А. Клясова, Е.Н. Паровичникова, Л.А. Кузьмина, А.В. Федорова, В.А. Васильева, М.Ю. Дроков, С.М. Куликов, **В.Г. Савченко**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

**Контакты:** Мобил Илгарович Ахмедов [mobilakhmedov@gmail.com](mailto:mobilakhmedov@gmail.com)

**Введение.** Инфекции кровотока (ИК) – частое осложнение после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

**Цель исследования** – изучение ИК после первой алло-ТГСК до и после приживления трансплантата.

**Материалы и методы.** С января 2018 г. по май 2021 г. в исследование были включены 242 пациента после первой алло-ТГСК. Медиана возраста составила 35 (17–65) лет. Большинство трансплантаций было выполнено по поводу острых лейкозов (71,9 %) в ремиссии (91,7 %) с использованием режимов кондиционирования пониженной интенсивности (71,5 %) и стволовых клеток периферической крови (74,4 %).

**Результаты.** ИК возникли у 95 (39,2 %) из 242 пациентов, у 79 (83,2 %) из них был 1 эпизод ИК, у 16 (16,8 %) – 2 эпизода и более. Всего зафиксировано 113 эпизодов ИК: одним микроорганизмом были вызваны 94 (82,7 %) эпизода, двумя и более – 19 (17,3 %). Вероятность возникновения ИК до приживления трансплантата составила 31,0 %, после приживления – 11,8 %. Было выделено 134 микроорганизма, 61,2 % из них – грамотрицательные, 38,8 % – грамположительные бактерии. После приживления трансплантата по сравнению с фазой до приживления отмечалось значимое увеличение частоты грамотрицательных возбудителей ИК с 57,7 до 70,3 % ( $p = 0,008$ ).

Значимыми факторами риска развития ИК до приживления трансплантата являлись трансплантации от неродственных частично совместимых доноров (отношение рисков (ОР) 2,55; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,32–4,91;  $p = 0,03$ ), после приживления – вторичная несостоятельность трансплантата (ОР 21,70; 95 % ДИ 7,95–59,24;  $p < 0,0001$ ), вторичная гипофункция трансплантата (ОР 21,55; 95 % ДИ 6,27–74,08;  $p < 0,0001$ ) и развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника (ОР 12,90; 95 % ДИ 5,77–28,80;  $p < 0,0001$ ).

Выживаемость в течение 30 дней после всех эпизодов ИК составила 90,3 % и была ниже при ИК после приживления трансплантата по сравнению с фазой до приживления (71,9 % против 97,5 % соответственно;  $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** Среди возбудителей ИК преобладали грамотрицательные бактерии. Значимыми факторами риска развития ИК до приживления трансплантата являлись трансплантации от неродственных частично совместимых доноров, после приживления – развитие вторичной несостоятельности и вторичной гипофункции трансплантата. Развитие ИК после приживления трансплантата было сопряжено с неблагоприятным прогнозом.

**Ключевые слова:** инфекции кровотока, бактериемия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, фактор риска

**Для цитирования:** Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2022;17(1):121–34. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134.

## Bloodstream infections in different stage of reconstitution after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

M.I. Akhmedov, G.A. Klyasova, E.N. Parovichnikova, L.A. Kuzmina, A.V. Fedorova, V.A. Vasil'eva, M. Yu. Drovkov, S.M. Kulikov, **V.G. Savchenko**

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

**Contacts:** Mobil Ilgarovich Akhmedov [mobilakhmedov@gmail.com](mailto:mobilakhmedov@gmail.com)

**Background.** Bloodstream infections (BSI) are common after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **The objective of study** was to analyze pre- and post-engraftment BSI.

**Materials and methods.** From January 2018 till May 2021 242 patients after first allo-HSCT were enrolled in the study. Median age was 35 (17–65) years. The majority of transplants were done for acute leukemias (71.9 %) in remission (91.7 %) with reduced-intensity conditioning regimens (71.5 %) and peripheral blood stem cells (74.4 %) as a graft source.

**Results.** Of 242 patients 95 (39.2 %) developed BSI: 79 (83.2 %) developed 1 BSI episode, 16 (16.8 %) – 2 or more. Overall 113 BSI episodes were registered: 94 (82.7 %) were caused by single microorganism, 19 (17.3 %) were polymicrobial. Probability of pre-engraftment BSI was 31.0 %, post-engraftment – 11.8 %. In total 134 microorganisms were identified: 61.2 % – gram-negative and 38.8 % – gram-positive bacteria. Gram-negative BSI rate was significantly higher during post-engraftment compared to pre-engraftment phase (57.7 % vs. 70.3 %;  $p = 0.008$ ).

Major risk factor for pre-engraftment BSI was mismatched unrelated allo-HSCTs (hazard ratio (HR) 2.55; 95 % confidence interval (CI) 1.32–4.91;  $p = 0.03$ ), for post-engraftment BSI – secondary poor graft function (HR 21.70; 95 % CI 7.95–59.24;  $p < 0.0001$ ) and graft failure (HR 21.55; 95 % CI 6.27–74.08;  $p < 0.0001$ ), and gut graft-versus-host disease (HR 12.90; 95 % CI 5.77–28.80;  $p < 0.0001$ ).

Thirty-day survival after each BSI episode was 90.3 % and was significantly lower in patients with post-engraftment BSI compared to pre-engraftment (71.9 % vs. 97.5 %;  $p < 0.0001$ ).

**Conclusion.** Gram-negative bacteria prevailed in the etiology of BSI. The main risk factors for pre-engraftment BSI was allo-HSCT from mismatched unrelated donors, for post-engraftment BSI – secondary poor graft function and graft failure. Post-engraftment BSI is associated with worse prognosis.

**Key words:** bloodstream infections, bacteremia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, risk factor

**For citation:** Akhmedov M.I., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Bloodstream infections in different stage of reconstitution after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):121–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134.

## Введение

Инфекции кровотока (ИК) относятся к наиболее частым инфекционным осложнениям после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Их частота варьирует от 12 до 75 % в зависимости от центра и применяемых трансплантационных методик [1, 2]. При этом отмечается превалирование ИК в фазу до приживления трансплантата, достигающее 30–40 % [3–5]. Частота возникновения ИК после приживления трансплантата составляет 14–17 % [5, 6].

Среди наиболее значимых факторов риска возникновения ИК до приживления трансплантата выделяют трансплантацию от неродственного совместимого или родственного гаплоидентичного донора, использование в качестве источника трансплантата стволовых клеток периферической или пуповинной крови, милоаблативное кондиционирование, возраст, а также проведение алло-ТГСК больным с апластической анемией или первичными иммунодефицитами [3, 5, 7, 8]. После приживления трансплантата частота ИК выше у больных с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), органной недостаточностью или при наличии вторичной нейтропении [5, 9]. Тем не менее, несмотря на значительное количество исследований, оценивающих факторы риска возникновения ИК, их результаты являются неоднородными. В этиологической структуре ИК за последние десятилетия вследствие широкого профилактического применения фторхинолонов в период нейтропении и растущей антибиотикорезистентности было отмечено увеличение доли грамотрицательных бактерий [10].

**Цель исследования** – изучение ИК у больных после первой алло-ТГСК в периоды до и после приживления трансплантата.

## Материалы и методы

Эпизодом ИК считали выделение микроорганизма из гемокультуры у больных с симптомами инфекции. Для коагулазонегативных стафилококков и коринебактерий требовалось выделение бактерий из 2 образцов. Эпизод ИК рассматривали как полимикробный при выделении 2 и более возбудителей в течение первых 72 ч возникновения инфекционного процесса.

При повышении температуры тела до 38 °С и более или наличии симптомов инфекционного процесса кровь для микробиологического исследования брали из периферической вены и центрального венозного катетера в коммерческие флаконы, предназначенные для культивирования образцов крови. После этого назначали антибактериальные препараты 1-й линии (цефоперазон/сульбактам или пиперациллин/тазобактам). В случае наличия симптомов септического шока в качестве препаратов 1-го этапа назначали карбапенемы. Дальнейшую модификацию антибактериальной терапии проводили согласно данным микробиологических и инструментальных исследований или клинической картины инфекционного процесса [11]. Флаконы с кровью инкубировали в автоматическом анализаторе для гемокультур (BD BACTEC FX, Becton Dickinson, США). Идентификацию микроорганизмов проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия). Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам определяли на автоматическом анализаторе BD Phoenix™ M50 (Becton Dickinson, США).

Все пациенты находились в палатах, оснащенных НЕРА-фильтрами. В случае отсутствия колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями

с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и фторхинолонрезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* назначали профилактику ципрофлоксацином по 500 мг 2 раза в сутки с 1-го дня кондиционирования. Антибактериальную профилактику отменяли при назначении других антибактериальных препаратов или при восстановлении показателей нейтрофилов. В качестве противогрибковой профилактики использовали флуконазол в дозе 400 мг/сут. При наличии в анамнезе инвазивного аспергиллеза профилактику проводили вориконазолом в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Для противовирусной профилактики назначали валацикловир в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

Нейтропенией считали уменьшение количества гранулоцитов ниже  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ . Приживление трансплантата констатировали в 1-й из 3 последовательных дней наблюдения с количеством нейтрофилов периферической крови более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , уровнями гемоглобина более 80 г/л, тромбоцитов более  $20 \times 10^9/\text{л}$  при отсутствии трансфузионной поддержки. Первичной несостоятельностью трансплантата считали отсутствие признаков приживления трансплантата при смешанном или полном химеризме реципиента. Критериями вторичной несостоятельности трансплантата являлись снижение показателей периферической крови (уровни нейтрофилов  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобина  $<80$  г/л, тромбоцитов  $<20 \times 10^9/\text{л}$ ) при смешанном или полном химеризме реципиента после ранее констатированного приживления трансплантата. Первичную гипопункцию трансплантата определяли как би- или трилинейную цитопению на протяжении более 2 нед после +28-го дня на фоне полного донорского химеризма. Гипопункцию трансплантата расценивали как вторичную при возникновении би- или трилинейной цитопении после ранее констатированного восстановления гемопоэза на фоне полного донорского химеризма.

Отсутствием ремиссии считали количество бластных клеток более 5 % в костном мозге при острых лейкозах или наличие остаточных активных очагов заболевания по данным позитронно-эмиссионной или компьютерной томографии при лимфопролиферативных заболеваниях. При множественной миеломе полную или очень хорошую частичную ремиссию определяли согласно критериям Международной группы изучения миеломы [12]. Трансплантации по поводу апластической анемии были отнесены в группу трансплантаций вне ремиссии.

К миелоаблативному кондиционированию относили использование бусульфана перорально в дозе  $>9$  мг/кг, мелфалана  $>150$  мг/м<sup>2</sup>, тиотепы  $>10$  мг/кг или треосульфана  $>30$  г/м<sup>2</sup> согласно критериям центра международных исследований трансплантации костного мозга [13]. Профилактику РТПХ проводили с учетом донора и источника трансплантата. Использовали лошадиный антиtimoцитарный глобулин в дозе 10 мг/кг в течение 3 дней, посттрансплантационный циклофос-

фамид в дозе 50 мг/кг в +3-й и +4-й дни после алло-ТГСК, сочетание антиtimoцитарного глобулина и посттрансплантационного циклофосфамида, при гаплоидентичных трансплантациях применяли технологию *ex vivo* манипулирования трансплантатом — TCRab/CD19-деплецию с иммуносупрессивной терапией абатацептом и тоцилизумабом. С 2020 г. в отделении трансплантации костного мозга НМИЦ гематологии в качестве профилактики РТПХ при всех типах доноров применяют преимущественно платформу с включением посттрансплантационного циклофосфамида.

**Статистический анализ.** При анализе связи категориальных признаков использовали тесты  $\chi^2$  или Фишера в зависимости от размерности таблиц сопряженности. Различия в распределениях непрерывных переменных анализировали с помощью метода Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса.

Анализ факторов риска развития ИК проводили с использованием регрессионной модели Кокса. Если факторы были значимыми в однофакторном анализе ( $p < 0,05$ ), их включали в многофакторную модель Кокса с пошаговым отбором. Первичную и вторичную несостоятельность трансплантата, первичную и вторичную гипопункцию трансплантата, острую РТПХ II–IV степеней с поражением кожи, кишечника, печени оценивали как факторы риска, изменяющиеся во времени. Для анализа факторов риска возникновения ИК до приживления трансплантата проводили цензурирование по дате приживления трансплантата, повторной алло-ТГСК или смерти (в зависимости от первого возникшего события). При отсутствии целевого события анализ ограничивался +50-м днем после алло-ТГСК. Для анализа факторов риска возникновения ИК после приживления трансплантата стартовую точку анализа устанавливали на дате приживления, событиями цензурирования были рецидив, повторная алло-ТГСК или смерть (в зависимости от первого возникшего события). При отсутствии событий анализ ограничивался +180-м днем со дня приживления трансплантата.

Для оценки вероятности возникновения ИК и общей выживаемости использовали метод Каплана–Майера, для оценки различий — *log-rank*-тест. Порогом статистической значимости считали  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS 23.0.

## Результаты

С января 2018 г. по май 2021 г. в исследование были включены 242 пациента после первой алло-ТГСК. Характеристика больных представлена в табл. 1. Следует отметить равномерное распределение больных по полу. Медиана возраста составила 35 (17–65) лет. Примерно половине пациентов (51,4 %) индукционную терапию проводили в условиях НМИЦ гематологии. Большинство трансплантаций было выполнено по поводу острых лейкозов (71,9 %) в ремиссии

Таблица 1. Характеристика пациентов (n = 242)

Table 1. Patients characteristics (n = 242)

Показатель Characteristic	n (%)
Пол: Gender:	
мужской male	122 (50,4)
женский female	120 (49,6)
Индукция ремиссии Induction therapy	125 (51,7)
Диагноз: Diagnosis:	
острый миелоидный лейкоз acute myeloid leukemia	100 (41,3)
острый лимфобластный лейкоз acute lymphoblastic leukemia	74 (30,6)
миелодиспластический синдром myelodysplastic syndrome	27 (11,2)
неходжкинская лимфома non-Hodgkin lymphoma	12 (5,0)
миелофиброз myelofibrosis	12 (5,0)
хронический миелоидный лейкоз chronic myeloid leukemia	7 (2,9)
апластическая анемия aplastic anemia	5 (2,1)
множественная миелома multiple myeloma	3 (1,2)
другой others	2 (0,8)
Статус заболевания: Disease status:	
ремиссия remission	222 (91,7)
вне ремиссии active disease	20 (8,3)
Кондиционирование: Conditioning:	
миелоаблативное myeloablative	69 (28,5)
пониженной интенсивности reduced-intensity	173 (71,5)
Источник трансплантата: Graft source:	
костный мозг bone marrow	62 (25,6)
стволовые клетки периферической крови peripheral blood stem cells	180 (74,4)
Донор: Donor:	
родственный HLA-идентичный matched related	68 (28,1)
неродственный HLA-идентичный matched unrelated	51 (21,1)
неродственный частично совместимый mismatched unrelated	41 (16,9)
гаплоидентичный haploidentical	82 (33,9)

Профилактика РТПХ: GvHD prophylaxis:	
АТГ ATG	71 (29,3)
ПТЦФ PTCy	64 (26,4)
TCRab/CD19-деплеция TCRab/CD19-depletion	47 (19,4)
АТГ + ПТЦФ ATG + PTCy	45 (18,6)
без профилактики* none*	15 (6,2)
Иммуносупрессивная терапия: Immunosuppressive therapy:	
ЦСА + ММФ CSA + MMF	105 (43,4)
ЦСА + МТХ CSA+MTX	23 (9,5)
протокол деплеции depletion protocol	47 (19,4)
ЦСА + ММФ + МТХ CSA + MMF + MTX	58 (24,0)
без профилактики none	9 (3,7)
Профилактика фторхинолонами Fluoroquinolone prophylaxis	98 (40,5)
Несостоятельность трансплантата: Graft failure:	
первичная primary	19 (7,8)
вторичная secondary	8 (3,3)
Гипофункция трансплантата: Poor graft function:	
первичная primary	17 (7,0)
вторичная secondary	4 (1,7)
Острая РТПХ: Acute GvHD:	
II–IV степени grade II–IV	58 (24,0)
с поражением кожи skin	36 (14,9)
с поражением кишечника gut	33 (13,6)
с поражением печени liver	14 (5,8)

\*Трансплантация от родственных HLA-идентичных доноров с применением костного мозга в качестве источника трансплантата была выполнена 13 пациентам, от неродственного HLA-идентичного донора с профилактикой РТПХ ведолизумабом — 1 пациенту; 1 пациенту после трансплантации от неродственного частично совместимого донора введение циклофосфамида было отменено ввиду неконтролируемой инфекции.

**Примечание.** РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; АТГ — антитимоцитарный иммуноглобулин; ПТЦФ — посттрансплантационный циклофосфамид; ЦСА — циклоспорин А; ММФ — микофенолата мофетил; МТХ — метотрексат.

\*13 patients were transplanted using matched related donor graft and bone marrow as a graft source, 1 patient was transplanted using matched unrelated donor graft and vedolizumab was used as GvHD prophylaxis, in 1 patient transplanted from mismatched unrelated donor posttransplant cyclophosphamide was withdrawn due to uncontrolled infection.

**Note.** GvHD — graft-versus-host disease; ATG — antithymocyte immunoglobulin; PTCy — posttransplantation cyclophosphamide; CSA — cyclosporine A; MMF — mycophenolate mofetil; MTX — methotrexate.

(91,7 %). Основная доля алло-ТГСК проведена с использованием режимов кондиционирования пониженной интенсивности (71,5 %) и стволовых клеток периферической крови (74,4 %). Медиана клеточности трансплантата составила  $5 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-клеток/кг.

Анализ ИК после приживления трансплантата был проведен у 221 пациента, поскольку у 19 больных констатирована первичная несостоятельность трансплантата, 2 больных умерли в ранние сроки после алло-ТГСК (на 6-й и 18-й дни). При несостоятельности трансплантата повторная алло-ТГСК была выполнена 15 из 19 пациентов, 2 больных умерли на 53-й и 117-й дни после алло-ТГСК, у 2 пациентов констатировано восстановление собственного гемопоэза на 59-й и 79-й дни после алло-ТГСК соответственно. Медиана времени до повторной трансплантации составила 51 (35–126) день.

У 95 (39,2 %) из 242 пациентов, включенных в исследование, возникли ИК. В фазу до приживления трансплантата ИК диагностированы у 76 из 242 больных, после приживления – у 25 из 221 больного. Вероятность возникновения ИК до приживления составила 31,0 %, после приживления – 11,8 % (рис. 1). Медиана возникновения первого эпизода ИК до приживления трансплантата составила 8 дней со дня трансфузии стволовых клеток (от 0-го до +33-го дня после алло-ТГСК), в фазу после приживления – 64 дня с момента констатированного приживления (от 0-го до 142-го дня после даты приживления). У 79 (83,2 %) больных был констатирован 1 эпизод ИК, у 16 (16,8 %) – 2 эпизода и более. Суммарно зафиксировано 113 эпизодов ИК, 94 (82,7 %) из них были вызваны одним микроорганизмом, 19 (17,3 %) являлись полимикробными.

При 113 эпизодах ИК суммарно было выделено из гемокультур 134 микроорганизма, 82 (61,2 %) из них были грамотрицательными бактериями, 51 (38,8 %) – грамположительными. В фазу до приживления доля грамотрицательных бактерий составила 57,7 % ( $n = 56$ ), грамположительных – 42,2 % ( $n = 41$ ), в фазу после приживления – 70,3 % ( $n = 26$ ) и 29,7 % ( $n = 11$ ) соответственно. После приживления трансплантата по сравнению с фазой до приживления отмечалось статистически значимое увеличение частоты грамотрицательных ИК с 57,7 до 70,3 % ( $p = 0,008$ ). Распределение микроорганизмов подробно представлено в табл. 2. В этиологической структуре в обе фазы иммунной реконституции преобладали энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.), далее следовали коагулазонегативные стафилококки и *Enterobacter* spp. В фазу после приживления трансплантата отмечалось статистически значимое уменьшение доли ИК, вызванных стрептококками группы *viridans* (с 12,8 до 0 %;  $p = 0,032$ ). Также наблюдалось увеличение доли ИК, вызванных *P. aeruginosa* (с 4,1 до 10,8 %;  $p = 0,220$ ) и *Enterococcus* spp. (с 4,1 до 13,9 %;  $p = 0,115$ ), и уменьшение частоты детекции *Staphylococcus aureus* (с 12,3 до 2,7 %;  $p = 0,174$ ). Среди грамотрицательных бактерий, выде-

ленных из гемокультур до приживления трансплантата ( $n = 57$ ), частота фторхинолонрезистентных штаммов составила 56,1 % ( $n = 32$ ), продуцентов БЛРС – 24,6 % ( $n = 14$ ), карбапенемрезистентных штаммов – 12,2 % ( $n = 7$ ; все *Klebsiella* spp.); после приживления трансплантата ( $n = 26$ ) эти показатели составили 73,0 % ( $n = 19$ ), 15,4 % ( $n = 4$ ) и 15,4 % ( $n = 4$ ; *Klebsiella* spp. ( $n = 3$ ), *P. aeruginosa* ( $n = 1$ )) соответственно.

Результаты однофакторного и многофакторного анализов риска развития ИК до приживления трансплантата представлены в табл. 3. Значимыми факторами риска развития ИК в однофакторном анализе были проведение индукционной химиотерапии в условиях НМИЦ гематологии (отношение рисков (ОР) 1,58; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,00–2,55;  $p = 0,05$ ), трансплантация от неродственного частично совместимого донора (ОР 2,55; 95 % ДИ 1,32–4,91;  $p = 0,03$ ), при этом продолжительность нейтропении менее 22 дней оказалась благоприятным фактором (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,39–0,99;  $p = 0,046$ ).

В многофакторной модели единственным фактором риска, сохранившим статистическую значимость, являлась трансплантация от неродственного частично совместимого донора (ОР 2,55; 95 % ДИ 1,32–4,91;  $p = 0,03$ ). Зависимость вероятности возникновения ИК от типа донора проиллюстрирована на рис. 2. При трансплантациях от неродственных частично совместимых доноров вероятность развития ИК составила 53,7 % к 50-му дню наблюдения и была значимо выше по сравнению с другими вариантами алло-ТГСК (22,1–30,5 %;  $p = 0,017$ ). До приживления трансплантата ИК возникали в более отдаленном периоде при алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров (медиана возникновения ИК 11 дней) по сравнению с родственными идентичными и гаплоидентичными (медиана 7 дней) и неродственными идентичными (медиана 5 дней) ( $p = 0,031$ ). Алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров также сопровождалась более высокой частотой первичной несостоятельности трансплантата (29,3 %) по сравнению с родственными идентичными (1,5 %), неродственными идентичными (2,0 %) и гаплоидентичными (7,3 %) алло-ТГСК ( $p < 0,0001$ ), а также более продолжительной нейтропенией (медиана 33 дня против 21 дня при родственных идентичных алло-ТГСК, против 23 дней при неродственных идентичных алло-ТГСК, против 18 дней при гаплоидентичных алло-ТГСК;  $p < 0,0001$ ).

Результаты однофакторного и многофакторного анализов риска развития ИК после приживления трансплантата представлены в табл. 4. Значимыми факторами риска развития ИК были вторичная несостоятельность трансплантата (ОР 21,70; 95 % ДИ 7,95–59,24;  $p < 0,0001$ ), вторичная гипофункция трансплантата (ОР 21,55; 95 % ДИ 6,27–74,08;  $p < 0,0001$ ), трансплантация от неродственного НЛА-идентичного донора (ОР 4,36; 95 % ДИ 1,41–13,53;  $p = 0,036$ ), развитие острой РТПХ с поражением кишечника (ОР

Таблица 2. Возбудители инфекций кровотока

Table 2. Etiology of bloodstream infections

Микроорганизм Microorganism	Всего (n = 134), n (%) Total (n = 134), n (%)	До приживления (n = 97), n (%) Pre-engraftment (n = 97), n (%)	После приживления (n = 37), n (%) Post-engraftment (n = 37), n (%)
<i>Escherichia coli</i> , из них: <i>Escherichia coli</i> , of which:	34 (25,3)	26 (26,8)	8 (21,6)
БЛРС ESBL	13 (38,2)	11 (42,3)	2 (25,0)
<i>Klebsiella</i> spp., из них: <i>Klebsiella</i> spp., of which:	24 (17,9)	17 (17,5)	7 (18,9)
БЛРС ESBL	5 (20,6)	3 (17,6)	2 (28,5)
карбапенемрезистентные carbapenem-resistant	10 (41,7)	7 (41,2)	3 (42,9)
Коагулазонегативные стафилококки Coagulase-negative staphylococci	15 (11,2)	10 (10,3)	5 (13,5)
<i>Enterobacter</i> spp.	13 (9,7)	8 (8,2)	5 (13,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> , из них: <i>Staphylococcus aureus</i> , of which:	13 (9,7)	12 (12,3)	1 (2,7)
метициллинрезистентные methicillin-resistant	1 (7,7)	1 (8,3)	—
Стрептококки группы <i>viridans</i> Streptococci of the <i>viridans</i> group	12 (8,9)	12 (12,3)	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , из них: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , of which:	8 (5,9)	4 (4,1)	4 (1,1)
карбапенемрезистентные carbapenem-resistant	—	—	1 (25,0)
<i>Enterococcus</i> spp.	9 (6,7)	4 (4,1)	5 (13,9)
Другие грамположительные Other gram-positive	3 (2,2)	3 (3,1)	—
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (0,8)	1 (1,0)	—
<i>Chryseobacterium gleum</i>	1 (0,8)	—	1 (2,7)
<i>Acinetobacter ursingii</i>	1 (0,8)	—	1 (2,7)

Примечание. БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра.

Note. ESBL – extended spectrum beta lactamase.

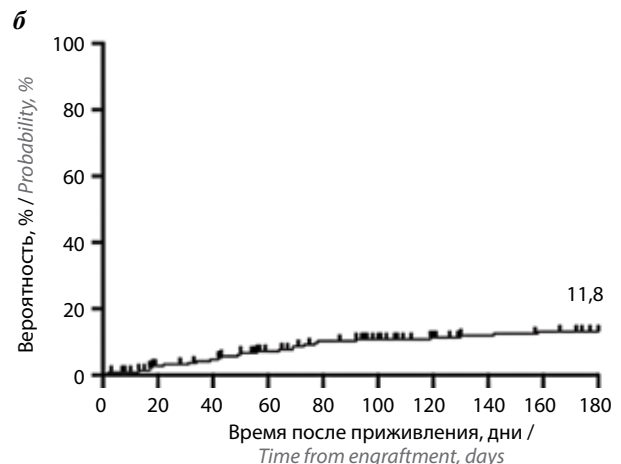
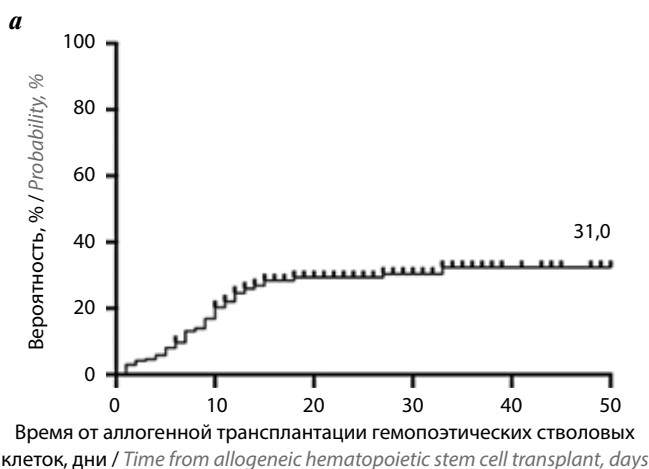


Рис. 1. Вероятность возникновения инфекций кровотока до (а) и после (б) приживления трансплантата

Fig. 1. Probability of pre- (a) and post- (b) engraftment bloodstream infections

Таблица 3. Результаты анализа факторов риска развития инфекций кровотока до приживления трансплантата

Table 3. Pre-engraftment bloodstream infections risk factor analysis

Фактор риска Risk factor	Однофакторный анализ, ОР (95 % ДИ) Univariate analysis, HR (95 % CI)	<i>p</i>	Многофакторный анализ, ОР (95 % ДИ) Multivariate analysis, HR (95 % CI)	<i>p</i>
Возраст, лет: Age, years: ≥35 <35	1,00 0,94 (0,60–1,48)	0,786	–	–
Пол: Gender: женский female мужской male	1,00 1,50 (0,95–2,38)	0,081	–	–
Статус заболевания: Disease status: ремиссия remission вне ремиссии active disease	1,00 1,79 (0,95–3,40)	0,074	–	–
Время от постановки диагноза до ТГСК, дни: Time from diagnosis to HSCT, days: <294 ≥294	1,00 1,13 (0,71–1,77)	0,613	–	–
Индукционная химиотерапия: Induction chemotherapy: нет no да yes	1,00 1,58 (1,00–2,55)	0,050	1,00 1,38 (0,86–2,21)	0,190
Кондиционирование: Conditioning: пониженной интенсивности reduced-intensity миелоаблативное myeloablative	1,00 0,91 (0,54–1,53)	0,723	–	–
Источник трансплантата: Graft source: стволовые клетки периферической крови peripheral blood stem cells костный мозг bone marrow	0,66 (0,37–1,18) 1,00	0,163	–	–
Аутологичная ТГСК в анамнезе: Prior autologous HSCT: нет no да yes	1,00 1,57 (0,49–4,50)	0,447	–	–
Профилактика фторхинолонами: Fluoroquinolone prophylaxis: нет no да yes	1,00 1,00 (0,63–1,59)	0,995	–	–
Колонизация продуцентами БЛРС/карбапенемаз, ВРЭ: Colonization with ESBL/carbapenemase producers, VRE: нет no да yes	1,00 1,10 (0,70–1,74)	0,662	–	–

Фактор риска Risk factor	Однофакторный анализ, ОР (95 % ДИ) Univariate analysis, HR (95 % CI)	<i>p</i>	Многофакторный анализ, ОР (95 % ДИ) Multivariate analysis, HR (95 % CI)	<i>p</i>
Первичная несостоятельность: Primary graft failure: нет no да yes	1,00 62,7 (0,03–350,5)	0,637	–	–
Первичная гипофункция: Primary poor graft function: нет no да yes	1,00 0,03 (0,001–154,8)	0,738	–	–
Продолжительность нейтропении, дни: Neutropenia duration, days: ≥22 <22	1,00 0,62 (0,39–0,99)	0,046	1,00 0,70 (0,43–1,14)	0,155
Донор: Donor: родственный HLA-идентичный matched related неродственный HLA-идентичный matched unrelated неродственный частично совместимый mismatched unrelated гаплоидентичный haploidentical	1,00 1,23 (0,59–2,59) 2,55 (1,32–4,91) 1,54 (0,81–2,93)	0,030	1,00 1,23 (0,59–2,60) 2,55 (1,32–4,91) 1,54 (0,81–2,93)	0,030
Профилактика РТПХ: GvHD prophylaxis: АТГ ATG ПТЦФ PTCy TCRab/CD19-деплеция TCRab/CD19-depletion АТГ + ПТЦФ ATG + PTCy без профилактики none	1,00 1,25 (0,65–2,42) 1,76 (0,88–3,53) 1,97 (1,02–3,81) 0,83 (2,43–2,86)	0,198	–	–

**Примечание.** Здесь и в табл. 4: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра; ВРЭ – ванкомицинрезистентные энтерококки; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; АТГ – антитимоцитарный иммуноглобулин; ПТЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид.

**Note.** Here and in table 4: HR – hazard ratio; CI – confidence interval; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; ESBL – extended spectrum beta-lactamase; VRE – vancomycin-resistant Enterococci; GvHD – graft-versus-host disease; ATG – antithymocyte immunoglobulin; PTCy – posttransplantation cyclophosphamide.

12,90; 95 % ДИ 5,77–28,80;  $p < 0,0001$ ) и развитие острой РТПХ с поражением печени (ОР 6,31; 95 % ДИ 2,10–18,95;  $p = 0,001$ ). В многофакторной модели статистически значимое влияние сохранили вторичная несостоятельность трансплантата (ОР 102,13; 95 % ДИ 28,02–372,29;  $p < 0,0001$ ), вторичная гипофункция трансплантата (ОР 53,55; 95 % ДИ 11,67–245,86;  $p < 0,0001$ ) и развитие острой РТПХ с поражением кишечника (ОР 18,58; 95 % ДИ 7,03–49,08;  $p < 0,0001$ ).

Выживаемость в течение 30 дней после всех эпизодов ИК составила 90,3 % и была достоверно ниже при ИК после приживления трансплантата по сравнению с фазой до приживления (71,9 % против 97,5 %;  $p < 0,0001$ ). Выживаемость в течение 30 дней была ниже при возникновении полимикробных эпизодов ИК (76,2 %) по сравнению с ИК, вызванными грамположительными (94,9 %) и грамотрицательными (92,5 %) бактериями ( $p = 0,06$ ). Выживаемость



Таблица 4. Результаты анализа факторов риска развития инфекций кровотока после приживления трансплантата

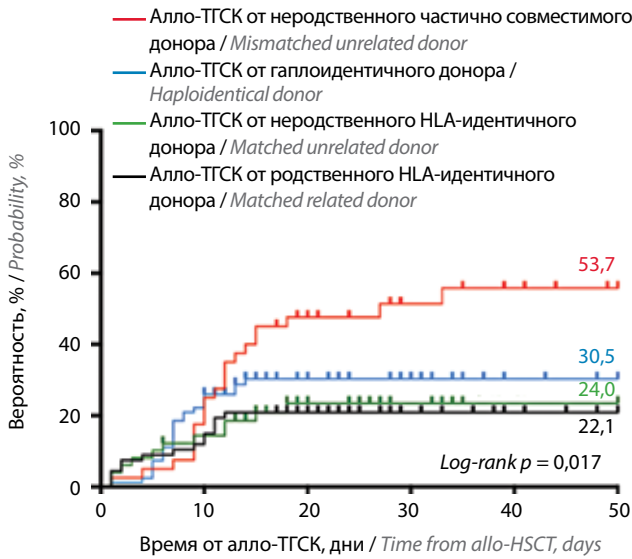
Table 4. Post-engraftment bloodstream infections risk factor analysis

Фактор риска Risk factor	Однофакторный анализ, ОР (95 % ДИ) Univariate analysis, HR (95 % CI)	<i>p</i>	Многофакторный анализ, ОР (95 % ДИ) Multivariate analysis, HR (95 % CI)	<i>p</i>
Возраст, лет: Age, years: ≥35 <35	1,00 0,62 (0,28–1,36)	0,230	—	—
Пол: Gender: женский female мужской male	1,00 1,50 (0,69–3,26)	0,312	—	—
Статус заболевания: Disease status: ремиссия remission вне ремиссии active disease	1,00 1,79 (0,62–5,19)	0,317	—	—
Время от постановки диагноза до ТГСК, дни: Time from diagnosis to HSCT, days: <294 ≥294	1,00 0,88 (0,41–1,90)	0,743	—	—
Индукционная химиотерапия: Induction chemotherapy: нет no да yes	1,00 1,26 (0,58–2,73)	0,56	—	—
Кондиционирование: Conditioning: пониженной интенсивности reduced-intensity миелоаблативное myeloablative	1,00 1,28 (0,57–2,88)	0,552	—	—
Источник трансплантата: Graft source: стволовые клетки периферической крови peripheral blood stem cells костный мозг bone marrow	1,00 0,35 (0,11–1,17)	0,089	—	—
Аутологичная ТГСК в анамнезе: Prior autologous HSCT: нет no да yes	1,00 1,45 (0,20–10,71)	0,717	—	—
Профилактика фторхинолонами: Fluoroquinolone prophylaxis: нет no да yes	1,00 0,64 (0,28–1,47)	0,294	—	—
Колонизация продуцентами БЛРС/карбапенемаз, ВРЭ: Colonization with ESBL/carbapenemase producers, VRE: нет no да yes	1,00 0,54 (0,24–1,18)	0,122	—	—

Окончание табл. 4

End of table 4

Фактор риска Risk factor	Однофакторный анализ, ОР (95 % ДИ) Univariate analysis, HR (95 % CI)	<i>p</i>	Многофакторный анализ, ОР (95 % ДИ) Multivariate analysis, HR (95 % CI)	<i>p</i>
Вторичная несостоятельность: Secondary graft failure: нет no да yes	1,00 21,70 (7,95–59,24)	<0,0001	1,00 102,13 (28,02–372,29)	<0,0001
Вторичная гипофункция: Secondary poor graft function: нет no да yes	1,00 21,55 (6,27–74,08)	<0,0001	1,00 53,55 (11,67–245,86)	<0,0001
Донор: Donor: родственный HLA-идентичный matched related неродственный HLA-идентичный matched unrelated неродственный частично совместимый mismatched unrelated гаплоидентичный haploidentical	1,00 4,36 (1,41–13,53) 1,70 (0,38–7,58) 1,69 (0,49–5,76)	0,036	1,00 4,36 (1,23–15,37) 2,24 (0,46–11,49) 1,78 (0,45–7,11)	0,095
Профилактика РТПХ: GvHD prophylaxis: АТГ ATG ПТЦФ PTCy TCRab/CD19-деплеция TCRab/CD19-depletion АТГ + ПТЦФ ATG + PTCy без профилактики none	1,00 0,57 (0,18–1,80) 0,91 (0,34–2,46) 0,82 (0,29–2,37) –	0,918	– – – –	–
Острая РТПХ II–IV степени с поражением кожи: Skin GvHD grade II–IV: нет no да yes	1,00 1,93 (0,72–5,21)	0,195	– –	–
Острая РТПХ II–IV степени с поражением кишечника: Gut GvHD grade II–IV: нет no да yes	1,00 12,90 (5,77–28,80)	<0,0001	1,00 18,58 (7,03–49,08)	<0,0001
Острая РТПХ II–IV степени с поражением печени: Liver GvHD grade II–IV: нет no да yes	1,00 6,31 (2,10–18,95)	0,001	1,00 2,04 (0,52–8,08)	0,308

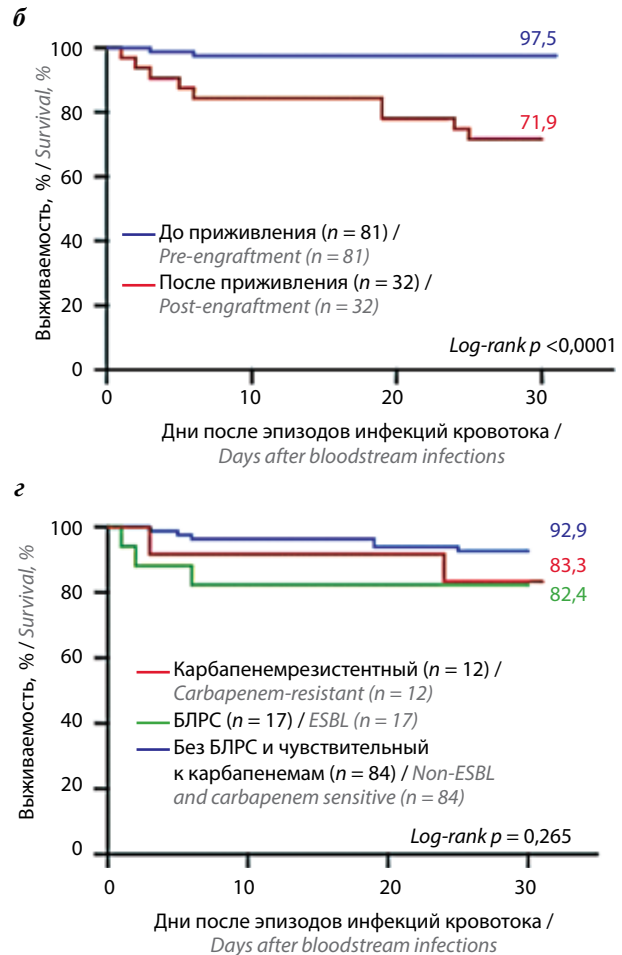
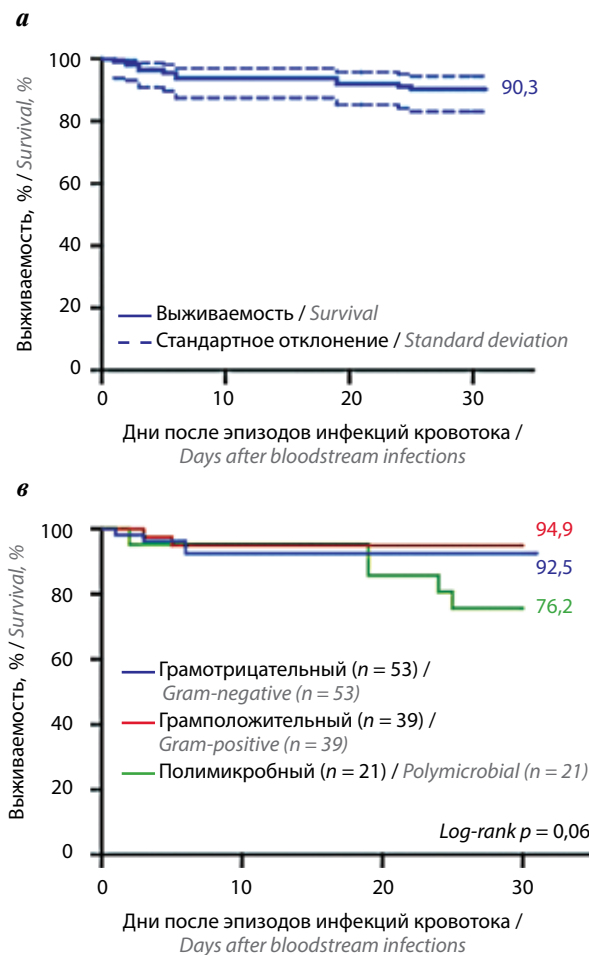


**Рис. 2.** Вероятность возникновения инфекций кровотока до приживления трансплантата в зависимости от типа донора. Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток  
**Fig. 2.** Probability of pre-engraftment bloodstream infections according to donor type. Allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

была также ниже при возникновении ИК, вызванных карбапенемрезистентными микроорганизмами (83,3 %) или продуцентами БЛРС (82,4 %), по сравнению с ИК, вызванными микроорганизмами, чувствительными к карбапенемам и без продукции БЛРС (92,9 %;  $p = 0,265$ ) (рис. 3).

**Обсуждение**

Несмотря на комплекс противоинфекционных мероприятий, предпринимаемых у пациентов после алло-ТГСК, частота тяжелых инфекционных осложнений, таких как ИК, по-прежнему остается высокой. В настоящем исследовании вероятность возникновения ИК до и после приживления трансплантата составила 31,0 и 11,8 % соответственно. Полученные данные сопоставимы с результатами ряда одноцентровых зарубежных исследований, в которых было продемонстрировано, что до 60 % всех эпизодов ИК после алло-ТГСК возникают в течение первых 30 дней после трансплантации [14], а кумулятивная частота возникновения ИК в фазу до и после приживления трансплантата составляет 39 и 17 % соответственно [5].



**Рис. 3.** Общая выживаемость в течение 30 дней после всех эпизодов инфекций кровотока (а), в зависимости от фазы возникновения инфекции кровотока (б), возбудителя (в) и показателей резистентности возбудителя (г). БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра  
**Fig. 3.** 30-day overall survival after each bloodstream infections episode (a), according to immune reconstitution phase (б), according to causative pathogen (в), according to resistance mechanism (г). ESBL – extended spectrum beta-lactamase

Характерной особенностью явилось превалирование грамотрицательных бактерий в этиологической структуре ИК в обе фазы иммунной и гемопоэтической реконституции после алло-ТГСК. Более того, отмечалось значимое увеличение доли грамотрицательных бактерий после приживления трансплантата. При сравнении полученных нами данных с результатами ранее опубликованных работ, оценивающих этиологическую структуру ИК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в России, следует вновь отметить растущую долю грамотрицательных бактерий – возбудителей ИК и высокую частоту резистентных штаммов среди них. В частности, по данным российского многоцентрового исследования, опубликованного в 2007 г. и включившего 640 микроорганизмов, выделенных из гемокультур 478 взрослых и детей с опухолевыми заболеваниями системы крови, в том числе больных после трансплантации, было выявлено лишь некоторое преобладание грамотрицательных бактерий (48 %) над грамположительными (46 %) [15]. В настоящем же исследовании доля грамотрицательных бактерий составила 57,7 % до приживления трансплантата и 70,3 % после приживления. Безусловно, когорта включенных в исследование больных состояла только из взрослых пациентов, которым проводили многочисленные курсы химиотерапии до трансплантации, требующие длительных госпитализаций, что является фактором риска развития инфекций, вызванных полирезистентными штаммами.

Проблема, связанная с увеличением доли резистентных грамотрицательных бактерий, является глобальной. В многоцентровом межконтинентальном исследовании у пациентов после алло-ТГСК частота ИК, вызванных грамотрицательными карбапенемрезистентными бактериями, составила 23,7 %, при этом она была выше в южно- и восточно-европейских странах по сравнению с северо-западным европейским регионом (20,7 % против 4,9 %;  $p < 0,0001$ ) и не различалась у взрослых и детей [16]. Результаты настоящего исследования подтверждают эти данные – доля карбапенемрезистентных штаммов среди грамотрицательных бактерий была 13,6 % (11/134).

Важным результатом настоящего исследования стало выявление нового возможного фактора риска развития ИК до приживления трансплантата – алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров. Подобные трансплантации были сопряжены с более чем двукратным увеличением риска развития ИК. Также отмечалось увеличение медианы времени до возникновения ИК при этих видах трансплантаций. При анализе полученных данных обнаружено, что алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров сопровождалась более высокой частотой первичной несостоятельности трансплантата и более продолжительным периодом нейтропении. Именно эти факторы объясняют отрицательное влияние алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров на вероятность развития ИК до приживления.

Влияние типа донора ранее было продемонстрировано в итальянском исследовании, в котором частота ИК до приживления трансплантата составила 30 %, а среди наиболее значимых факторов риска развития ИК были трансплантации от гаплоидентичных доноров, сопровождавшиеся четырехкратным увеличением риска развития ИК [3]. Ввиду более позднего развития ИК авторы предположили, что основной механизм их возникновения связан с тяжелым мукозитом и диареей, наблюдаемыми у пациентов группы гаплоидентичных трансплантаций, у которых в качестве профилактики РТПХ использовали посттрансплантационный циклофосфамид. Эти данные не нашли подтверждения в нашем исследовании, в котором не обнаружено влияния ни одного из вариантов профилактики РТПХ. Примечателен и тот факт, что около 45 % гаплоидентичных трансплантаций в настоящем исследовании было выполнено с применением технологии *ex vivo* манипулирования трансплантатом (TCRab/CD19-деплеция), которые, как правило, сопровождаются большей частотой инфекционных осложнений, в частности ИК [17–19]. Тем не менее, в отличие от ранее опубликованных работ *ex vivo*, манипулирование трансплантатом как способ профилактики РТПХ не являлось фактором риска развития ИК в данном исследовании, в том числе при подгрупповом анализе данных при трансплантации от гаплоидентичных доноров. Вероятность развития ИК до приживления при использовании TCRab/CD19-деплеции составила 34,0 % (16/47), при применении посттрансплантационного циклофосфамида – 21,7 % (5/23), при комбинации посттрансплантационного циклофосфамида с анти-тимоцитарным глобулином – 33,3 % (4/12) ( $p = 0,561$ ).

После приживления трансплантата наиболее значимыми факторами риска развития ИК являлись острая РТПХ с поражением кишечника, а также вторичная несостоятельность и гипофункция трансплантата. При этом вероятность возникновения ИК, вызванных грамотрицательными бактериями при развитии РТПХ с поражением кишечника, составила 30,3 %, а вероятность возникновения ИК, вызванных грамположительными бактериями, – 6,1 % ( $p < 0,0001$ ). Возникновение вышеуказанных осложнений в посттрансплантационном периоде сопровождается высоким риском развития инфекционных процессов за счет имеющегося иммунодефицита, нейтропении и нарушенных барьеров слизистых оболочек. Полученные данные коррелируют с опубликованными в литературе результатами. В частности, в японском исследовании развитие острой РТПХ с поражением кишечника сопровождалось восьмикратным (ОШ 8,82; 95 % ДИ 3,99–19,5;  $p < 0,0001$ ) увеличением риска развития ИК после приживления трансплантата [6], а в работе Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга основными факторами риска являлись острая РТПХ II–IV степеней, развитие вторичной нейтропении и полиорганной недостаточности [9].

Выживаемость в течение 30 дней после всех эпизодов ИК составила 90,3 %, что сопоставимо с результатами опубликованных исследований, в которых атрибутивная летальность могла достигать 14 % [7]. В настоящем исследовании выживаемость была ниже при возникновении полимикробных ИК и ИК, вызванных карбапенемрезистентными микроорганизмами или продуцентами БЛРС. Тем не менее не обнаружено статистически значимых различий между группами, что, вероятно, связано с небольшим количеством анализируемых случаев и применением новых препаратов, активных в отношении карбапенемрезистентных штаммов. Выживаемость в течение 30 дней после ИК, развившихся в фазу после приживления трансплантата, была значимо ниже (71,9 %) по сравнению с эпизодами ИК, возникшими в фазу до приживления (97,5 %). С учетом факторов риска развития ИК после приживления трансплантата, выявленных при анализе, необходимо отметить важность проведения тщательного клинико-лабораторного мониторинга состояния пациентов с развившейся вторичной несостоятельностью и гипофункцией трансплантата в целях сво-

временного назначения адекватной антибактериальной терапии.

### Заключение

Частым и серьезным осложнением после алло-ТГСК по-прежнему остаются ИК. В этиологической структуре в обе фазы иммунной реконституции преобладали грамотрицательные бактерии. Наиболее часто ИК возникали в фазу до приживления трансплантата, а дополнительным значимым фактором, обнаруженным в настоящем исследовании, являлись трансплантации от неродственных частично совместимых доноров по причине более высокой частоты первичной несостоятельности трансплантата и более продолжительного периода нейтропении по сравнению с другими вариантами алло-ТГСК. В фазу после приживления трансплантата основными факторами риска были развитие вторичной несостоятельности и гипофункции трансплантата. Несмотря на более низкую частоту возникновения ИК после приживления трансплантата по сравнению с фазой до приживления, именно они были ассоциированы с неблагоприятным прогнозом у пациентов после алло-ТГСК.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Busca A., Cavecchia I., Locatelli F. et al. Blood stream infections after allogeneic stem cell transplantation: a single-center experience with the use of levofloxacin prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2012;14(1):40–8. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2011.00650.x.
- Gudiol C., Garcia-Vidal C., Arnan M. et al. Etiology, clinical features and outcomes of pre-engraftment and post-engraftment bloodstream infection in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(6):824–30. DOI: 10.1038/bmt.2014.37.
- Mikulska M., Raiola A.M., Galaverna F. et al. Pre-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation: impact of T cell-replete transplantation from a haploidentical donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(1):109–18. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.08.024.
- Stoma I., Karpov I., Milanovich N. et al. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections during the pre-engraftment period after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Res* 2016;51(2):102–6. DOI: 10.5045/br.2016.51.2.102.
- Kikuchi M., Akahoshi Y., Nakano H. et al. Risk factors for pre- and post-engraftment bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2015;17(1):56–65. DOI: 10.1111/tid.12345.
- Mori Y., Yoshimoto G., Nishida R. et al. Gastrointestinal graft-versus-host disease is a risk factor for postengraftment bloodstream infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(11):2302–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.06.002.
- Dandoy C.E., Ardura M.I., Papanicolaou G.A., Auletta J.J. Bacterial bloodstream infections in the allogeneic hematopoietic cell transplant patient: new considerations for a persistent nemesis. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(8):1091–106. DOI: 10.1038/bmt.2017.14.
- Blennow O., Ljungman P., Sparrelid E. et al. Incidence, risk factors, and outcome of bloodstream infections during the pre-engraftment phase in 521 allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. *Transpl Infect Dis* 2014;16(1):106–14. DOI: 10.1111/tid.12175.
- Almyroudis N.G., Fuller A., Jakubowski A. et al. Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2005;7(1):11–7. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2005.00088.x.
- Averbuch D., Tridello G., Hoek J. et al. Intercontinental study on pre-engraftment and post-engraftment gram-negative rods bacteremia in hematopoietic stem cell transplantation patients: risk factors and association with mortality. *J Infect* 2020;81(6):882–94. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.11.002.
- Программное лечение заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. [Program therapy of blood disorders. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. (In Russ.)].
- Kumar S., Paiva B., Anderson K.C. et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17(8):e328–46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
- Bacigalupo A., Ballen K., Rizzo D. et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(12):1628–33. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004.
- Mikulska M., Del Bono V., Raiola A.M. et al. Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(1):47–53. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.10.024.
- Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). *Гематология и трансфузиология* 2007;52(1):11–8. [Klyasova G.A., Speranskaya L.L., Mironova A.V. et al.

- Sepsis in immunocompromised patients: structure and the problem of antibiotic resistance (multicenter study). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2007;52(1):11–8. (In Russ.).
16. Averbuch D., Tridello G., Hoek J. et al. Antimicrobial resistance in gram-negative rods causing bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients: intercontinental prospective study of the infectious diseases working party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clin Infect Dis* 2017;65(11):1819–28. DOI: 10.1093/cid/cix646.
17. Seo S.K., Xiao K., Huang Y.T. et al. Impact of peri-transplant vancomycin and fluoroquinolone administration on rates of bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients: a 12-year single institution study. *J Infect* 2014;69(4):341–51. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.06.004.
18. Malard F., Labopin M., Cho C. et al. *Ex vivo* and *in vivo* T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission resulted in similar overall survival: on behalf of the ALWP of the EBMT and the MSKCC. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):127. DOI: 10.1186/s13045-018-0668-3.
19. Ciurea S.O., Mulanovich V., Saliba R.M. et al. Improved Early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(12):1835–44. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.07.003.

#### Вклад авторов

М.И. Ахмедов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
 Г.А. Клясова, Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, финальное одобрение текста рукописи;  
 Л.А. Кузьмина, А.В. Федорова, В.А. Васильева: получение данных для анализа;  
 М.Ю. Дроков: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
 С.М. Куликов: анализ полученных данных;  
 В.Г. Савченко: разработка дизайна исследования.

#### Authors' contributions

M.I. Akhmedov: study design development, data collection, data analysis, article writing;  
 G.A. Klyasova, E.N. Parovichnikova: study design development, article writing, final article approval;  
 L.A. Kuzmina, A.V. Fedorova, V.A. Vasil'eva: data collection;  
 M.Yu. Drovok: data collection, data analysis;  
 S.M. Kulikov: data analysis;  
 V.G. Savchenko: study design development.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Ахмедов / M.I. Akhmedov: <https://orcid.org/0000-0002-9646-690X>  
 Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>  
 Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>  
 Л.А. Кузьмина / L.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>  
 А.В. Федорова / A.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0003-3919-1150>  
 В.А. Васильева / V.A. Vasil'eva: <https://orcid.org/0000-0003-1739-1063>  
 М.Ю. Дроков / M.Yu. Drovok: <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>  
 С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0001-6260-2363>  
 В.Г. Савченко / V.G. Savchenko: <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.