

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.41-006.4-022-08/.084

СТОМА
Игорь Олегович

**ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ
И МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Минск 2019

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Научный консультант: **Карпов Игорь Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Войтович Татьяна Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Алейникова Ольга Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, главный научный сотрудник научного отдела государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

Кульчицкий Владимир Адамович, доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси, заместитель директора по научной работе государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 15 января 2020 года в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220016, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovets@bsmu.by; телефон 8 (017) 277 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «_____» декабря 2019 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
кандидат медицинских наук, доцент



А.П. Музыченко

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные заболевания занимают особое место в современной гематологии. За последние годы в связи с появлением новых лекарственных средств таргетного действия, подходов к химиотерапии и поддерживающей терапии гематологических заболеваний удалось ощутимо повысить выживаемость пациентов [Averbuch D. и соавт., 2013; Freifeld A.G. и соавт., 2011; Fernández-Ruiz M. и соавт., 2018]. Однако по этой же причине относительный вклад инфекционных осложнений в структуру заболеваемости и летальности в гематологии стал более существенным. Например, по данным В.М. Augustson и соавт., проспективно изучивших данные более 3 тыс. пациентов в Великобритании, каждый десятый пациент с множественной миеломой (ММ) погибал в течение 60 дней от момента установления диагноза, а бактериальные инфекции были непосредственной причиной половины всех летальных исходов [Augustson В.М. и соавт., 2005]. Сложность клинико-лабораторной диагностики [Heinz W.J. и соавт., 2017] и лечения инфекций у пациентов на фоне химиотерапии опухолевых заболеваний кроветворной ткани (ОЗКТ) и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) служит одной из причин формирования отдельной субспециальности в пределах инфектологии – «инфекционные заболевания у пациентов с иммуносупрессией» [Rubin R.H., 1999].

Одним из перспективных направлений исследований в медицине является изучение набора генов, ответственных за формирование микробиоты различных локализаций, а именно микробных сообществ желудочно-кишечного тракта, кожи, слизистых оболочек половых органов и др. Данные коллективные гены, которые охватывает микробиота человека, известны как микробиом человека. Одна из наиболее изученных ролей микроорганизмов человека заключается в обеспечении защиты от бактериальных патогенов. Это особенно важно в условиях стационаров, чтобы предотвратить инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, вызываемые бактериями, происходящими из желудочно-кишечного тракта. Комменсальная микробиота пациента имеет возможность исключить высокоустойчивые патогены из состава микробного сообщества ЖКТ, а также противостоять колонизации *de novo* [Buffie C.G., Pamer E.G., 2013; Vecattini S. и соавт., 2017; Taur Y., Pamer E.G., 2013]. Современные методы изучения микробиома основаны на определении последовательности переменных областей высококонсервативного гена, кодирующего 16s рибосомальную РНК (16s рРНК) микроорганизмов. Этот ген повсеместно присутствует в бактериях, но отсутствует у млекопитающих; он содержит 9 гиперпеременных областей (от V1 до V9), что позволяет идентифицировать различные бактерии

посредством таксономического сопоставления полученных последовательностей с эталонными геномами из международных баз данных [Walter J., Ley R., 2011]. Среди актуальных вопросов в области микробиома – поиск возможных предикторов эндогенных инфекций у пациентов гематологического профиля с иммуносупрессией, а также реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, поскольку это позволит не только прогнозировать опасные осложнения, но и обосновать профилактические вмешательства.

Колонизация высокоустойчивыми патогенами неоднократно ассоциировалась с повышенным риском развития инфекций кровотока и неблагоприятными исходами у пациентов гематологического профиля [Borer A. и соавт., 2012], при этом атрибутивная летальность в случае развития карбапенем-резистентной инфекции, вызванной *K. pneumoniae*, у пациентов гематологического профиля составляет 38–67% [Mikulska M. и соавт., 2014]. В связи с этим целенаправленное изучение стратегии селективной кишечной деконтаминации особенно актуально именно в гематологии [Saidel-Odes L. и соавт., 2012]. Среди других неизученных вопросов современной гематологии – клинические аспекты применения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в комплексе лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В частности, описанный *in vitro* антимикробный потенциал мезенхимальных стволовых клеток нуждается в детальном клиническом исследовании [Balan A. и соавт., 2014]. Среди прочих тем дискуссий остается вопрос клинкомикробиологического эффекта стационарных систем изоляции пациентов на фоне химиотерапии опухолевых заболеваний кроветворной ткани, поскольку высокая стоимость внедрения и обслуживания таких систем обуславливает необходимость ясного понимания последующих практических изменений в клинической практике [Libbrecht C. и соавт., 2016]. Раннее выявление инвазивных микозов (ИМ) и дифференциальная диагностика с бактериальными инфекциями у пациентов с ОЗКТ до сих пор весьма затруднена, что часто приводит к задержке назначения эмпирической противогрибковой терапии и повышает риск фатального исхода, причем диагностическое значение комбинаций биологических маркеров сепсиса остается неизученным [Lamoth F., Calandra T., 2017].

Наиболее интенсивно в последнее десятилетие развивается область вакцинопрофилактики инфекций у взрослых пациентов с иммуносупрессией, в частности у пациентов, получающих химиотерапию по поводу ОЗКТ. В то время как программы вакцинации детского населения в большинстве регионов мира налажены, иммунизация взрослых до сих пор остается актуальным научно-практическим вопросом [Muhsen I.N. и соавт., 2018]. Неясными являются оптимальные сроки и клиническая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции отдельных категорий пациентов

после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, на фоне терапии таргетными лекарственными средствами и моноклональными антителами [Rubin L.G. и соавт., 2014; Ljungman P. И соавт., 2005].

Решение изложенных проблем позволит обеспечить повышение качества оказания помощи пациентам с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани и свести к минимуму количество инфекционных осложнений и неблагоприятных исходов лечения.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Выполнение диссертационного исследования проводилось в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» на 2014–2018 гг. «Этиопатогенетические и клинические аспекты инфекционных заболеваний на современном этапе» (номер государственной регистрации в государственном реестре ГУ «Белорусский институт системного анализа и информационного обеспечения научно-технической сферы» № 20093140 от 31.12.2013), а также в рамках тем НИОК(Т)Р ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» «Разработать и внедрить программную терапию острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у взрослых пациентов с различными факторами риска, основанную на применении интенсивной индукции и консолидации в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток» (номер государственной регистрации № 20163730 от 21.09.2016) и «Разработать и внедрить комплексный метод терапии пациентов с множественной миеломой на основе применения высокодозной химиотерапии в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на различных этапах консолидации» (номер государственной регистрации № 20164415 от 01.12.2016).

Цель и задачи исследования

Цель исследования – разработать и внедрить рациональные методы медицинской профилактики и лечения инфекций у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани на основе характеристик кишечного микробиома, клинических и лабораторных предикторов инфекционных осложнений.

Задачи исследования

1. Определить микробиом-ассоциированные предикторы бактериальных инфекций кровотока у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

2. Выявить факторы, защищающие от развития нарушений состава кишечного микробиома у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

3. Установить клиничко-микробиологическую эффективность селективной оральной кишечной деконтаминации колистином у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани.

4. Оценить влияние введения мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина» на риск и характеристики инфекционных осложнений.

5. Определить диагностические показатели комбинаций биологических маркеров сепсиса в диагностике инвазивных микозов у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани.

6. Определить клиническую эффективность пневмококковой вакцинации у пациентов с множественной миеломой и обосновать оптимальные сроки введения первой дозы вакцины после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

7. Установить клиничко-микробиологический эффект внедрения стационарных защитных систем изоляции для пациентов с химиотерапией опухолевых заболеваний кроветворной ткани.

Объект исследования: пациенты с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани (n=1056), в том числе пациенты после аллогенной (n=833) и аутологичной (n=37) трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Предмет исследования: динамический состав кишечного микробиома по результатам секвенирования гена 16s рРНК; изоляты возбудителей, выделенные у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани; клинические факторы риска развития инфекционных осложнений; лабораторные маркеры инфекционных осложнений; иммунофенотип клеток периферической крови; клиническая эффективность медицинской профилактики инфекций.

Научная новизна

Впервые установлены характеристики кишечного микробиома, которые являются предикторами грамотрицательных бактериальных инфекций кровотока у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Впервые определен положительный эффект назначения фторхинолонов как меры медицинской профилактики доминирования типа *Proteobacteria* в кишечном микробиоме у пациентов данной категории. Научно обоснована схема селективной оральной кишечной деконтаминации колистином у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани.

Новыми являются полученные данные об отсутствии влияния введения мезенхимальных стволовых клеток на риск развития инфекционных осложнений у пациентов с острой реакцией «трансплантат против хозяина», установлены конкретные факторы риска отдельных инфекций у пациентов с данной патологией.

Впервые выполнена оценка диагностических показателей, обосновано применение комбинаций биологических маркеров сепсиса (прокальцитонин (ПКТ), пресепсин, С-реактивный белок (СРБ)) для ранней диагностики инвазивных микозов у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани. Показано, что при диагностике инвазивных микозов комбинации биологических маркеров, а именно С-реактивного белка и прокальцитонина или пресепсина, обладают высоким диагностическим потенциалом.

Впервые показана клиническая эффективность применения конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов с множественной миеломой на фоне терапии лекарственными средствами таргетного действия; на основе динамического анализа иммунологических параметров определен оптимальный срок введения первой дозы вакцины после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Показано, что пневмококковая вакцинация снижает риск инфекционных эпизодов (фебрильной нейтропении) у пациентов данной категории.

Впервые изучена клиничко-микробиологическая эффективность внедрения стационарных защитных систем изоляции пациентов с химиотерапией опухолевых заболеваний кроветворной ткани, а также получено комплексное обоснование внедрения этих систем в гематологии.

Положения, выносимые на защиту

1. Кишечное доминирование типа *Proteobacteria* является независимым предиктором развития грамтрицательных инфекций кровотока у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

2. Профилактическое применение антибактериальных лекарственных средств из группы фторхинолонов снижает риск кишечного доминирования типа *Proteobacteria* у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

3. Селективная оральная кишечная деконтаминация колистином является экономически эффективной мерой краткосрочного воздействия на колонизацию высокоустойчивыми грамтрицательными бактериями у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани, а также снижает риск развития соответствующих инфекций в течение 30 дней после вмешательства.

4. Введение мезенхимальных стволовых клеток не влияет на этиологический спектр инфекций у пациентов с острой реакцией «трансплантат

против хозяина» после аллогенной ТГСК, при этом прогрессия основного заболевания и нейтропения служат факторами риска развития инвазивного аспергиллеза, а неродственная ТГСК является основным фактором риска развития бактериальных инфекций.

5. Сочетание уровня С-реактивного белка выше 120 мг/л и уровня прокальцитонина или пресепсина ниже 1,25 нг/мл и 170 пг/мл соответственно в крови пациентов с химиотерапией опухолевых заболеваний кроветворной ткани является комбинированным биологическим маркером инвазивных грибковых инфекций.

6. Внедрение вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной у пациентов с множественной миеломой является эффективной мерой снижения частоты эпизодов фебрильной нейтропении на фоне терапии лекарственными средствами таргетного действия. Введение первой дозы конъюгированной пневмококковой вакцины обосновано от 60 дней после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

7. Внедрение стационарных защитных систем изоляции пациентов с химиотерапией опухолевых заболеваний кроветворной ткани является фактором, позволяющим сместить спектр инфекционных осложнений от пневмоний, вызванных микроорганизмами внешней среды, к инфекциям кровотока, вызванным кишечными комменсальными бактериями семейства *Enterobacteriaceae spp.*

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором лично определена идея исследования, обозначены проблемы, сформулированы основные гипотезы. Совместно с научным консультантом, доктором медицинских наук, профессором И.А. Карповым поставлены цель и задачи, разработан дизайн этапов исследования.

Автором лично обоснован необходимый объем выборки, проведен учет эпизодов инфекционных осложнений у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани, сформированы базы данных, выполнена статистическая обработка и анализ полученных результатов. Автором лично создан и валидирован программный код на языке R для обработки массивов данных секвенирования кишечного микробиома. Изучение динамического состава кишечного микробиома у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток выполнялось автором на базе Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (Нью-Йорк, США) совместно с Dr. Eric Pamer, Dr. Ying Taur, Dr. Eric Littmann в рамках программы им. сенатора Дж.У. Фулбрайта (вклад соискателя – 80%; отражено в публикациях [38, 43] и приложениях). Оценка клинко-микробиологической эффективности селективной оральной кишечной деконтаминации проводилась соискателем в рамках официально зарегистрированного рандомизированного

клинического исследования, одобренного этическим комитетом ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (в международном реестре клинических испытаний регистрационный № NCT02966457) (вклад соискателя – 90%, отражено в публикациях [1, 2, 15, 19, 39]). Исследование влияния введения мезенхимальных стволовых клеток на риск и характеристики инфекций, определение диагностических показателей комбинаций биологических маркеров, изучение клинической эффективности и обоснование сроков пневмококковой вакцинации пациентов с множественной миеломой (в международном реестре клинических испытаний регистрационный № NCT03619252), а также оценка клинико-микробиологического эффекта внедрения стационарных защитных систем изоляции выполнялись автором совместно с коллективом ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в должности старшего научного сотрудника научного отдела, в рамках утвержденных НИОК(Т)Р (вклад соискателя – 90%), что отражено в публикациях [2, 3, 8–12, 14, 16, 20, 22–24, 27, 30, 35, 37, 40–42, 44].

Соискателем лично получены основные научные результаты диссертации, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

На основании полученных в рамках диссертационного исследования данных соискателем разработаны: способ эмпирической антибактериальной терапии при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, на который получен патент на изобретение № 21834 [46], а также способ диагностики инвазивных грибковых инфекций у пациента с опухолевым заболеванием кроветворной ткани, на который получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу евразийского патента на изобретение № 2019/ЕА/0023 (№ ЕАПВ 201900217) (вклад диссертанта – 90%).

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Материалы исследований, включенные в диссертацию, доложены и обсуждены на международных конференциях и конгрессах за рубежом: 42-м ежегодном конгрессе Европейского общества трансплантации клеток крови и костного мозга (Валенсия, Испания, 2016), 26-м Международном конгрессе Общества трансплантации (Специальный административный район Гонконг, 2016, премия за лучшее исследование), XVI Международном симпозиуме «Острые лейкозы» (Мюнхен, Германия, 2017), 20-м юбилейном образовательном курсе рабочей группы по инфекционным заболеваниям Европейского общества трансплантации клеток крови и костного мозга (Познань, Польша, 2017, премия за лучшее исследование), совместной

Международной научной конференции отдела инфекционной патологии Университета Калифорнии в Лос-Анджелесе и кафедры инфекционных болезней Университета Южной Калифорнии (Лос-Анджелес, США, 2018), 27-м Международном конгрессе Общества трансплантации (Мадрид, Испания, 2018), 23-м конгрессе Европейской гематологической ассоциации (Стокгольм, Швеция, 2018, премия за лучшее исследование), 2-м Евро-Азиатском саммите специалистов по пневмококковой инфекции (Санкт-Петербург, Россия, 2018), III социально-медицинском форуме «Верить и жить» (Алматы, Казахстан, 2018), Международной конференции Общества изучения энцефалитов (Лондон, Великобритания, 2018), V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инфекции и инфекционная безопасность в гематологии и службе крови» (Санкт-Петербург, Россия, 2018), Международной конференции и 60-м юбилейном собрании Корейского общества гематологии (Сеул, Республика Корея, 2019, грант за представленное исследование), 45-м ежегодном конгрессе Европейского общества трансплантации клеток крови и костного мозга (Франкфурт, Германия, 2019), 29-м Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (Амстердам, Нидерланды, 2019); на международных, республиканских конференциях, съездах в Беларуси: Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию санитарно-эпидемиологической службы Республики Беларусь «Здоровье и окружающая среда» (Минск, 2016), VIII съезде гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь (Минск, 2017), Международной научно-практической конференции «Трансплантация костного мозга. Проблемы и решения», приуроченной к 25-летию службы трансплантации костного мозга в Республике Беларусь (Минск, 2018), научной сессии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2019), научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной дню белорусской науки «Фундаментальная наука в современной медицине» (Минск, 2019).

Результаты исследования внедрены в работу учреждений здравоохранения: ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 47 печатных работ: 2 монографии, в том числе 1 монография – за рубежом на английском языке, 22 статьи (13,6 авторских листов), соответствующих п. 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», из них в зарубежных журналах на английском языке – 7. Материалов и тезисов докладов конференций, конгрессов, съездов,

симпозиумов – 20. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению. В Государственном реестре изобретений зарегистрирован патент на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, главы обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследований, 6 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 24 русскоязычных и 309 иностранных источников, списка работ соискателя, 11 приложений. Работа изложена на 206 страницах компьютерного текста. Объем, занимаемый 49 иллюстрациями и 35 таблицами, – 37 страниц, приложениями – 13 страниц.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач в диссертационное исследование были включены взрослые пациенты с установленным диагнозом опухолевого заболевания кроветворной ткани (1056 пациентов), в том числе 870 пациентов после аллогенной и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Распределение пациентов по этапам диссертационного исследования представлено в таблице 1.

Таблица 1. – Этапы диссертационного исследования

Этап	Выборка	Дизайн
1. Исследование кишечного микробиома	765 пациентов с ОЗКТ после алло-ТГСК; 5988 биологических образцов стула для секвенирования	Проспективное когортное клиническое исследование
2. Селективная кишечная деконтаминация	62 пациента с ОЗКТ с параллельной рандомизацией 1 : 1	Рандомизированное контролируемое исследование
3. Применение МСК и инфекции	68 пациентов с ОЗКТ исследуемой и сопряженной контрольной группы в соотношении 1 : 1	Амбиспективное сопряженное клиническое исследование
4. Комбинации биомаркеров и инвазивные микозы	64 пациента с ОЗКТ и фебрильной нейтропенией	Проспективное диагностическое исследование
5. Клинико-иммунологическое исследование пневмококковой вакцинации	37 пациентов с ММ после ауто-ТГСК на иммунологическом этапе, с соотношением групп на клиническом этапе 1 : 1	Амбиспективное сопряженное клинико-лабораторное исследование
6. Клинико-микробиологический эффект внедрения стационарных защитных систем изоляции	60 пациентов с ОЗКТ на фоне химиотерапии в отдельных блоках с соотношением 46 : 14 в зависимости от среды нахождения	Проспективное сопряженное клиническое исследование

Среди критериев включения в этап исследования кишечного микробиома выбраны: наличие не менее 3 последовательных высококачественных секвенированных биологических образцов у каждого пациента. Критериями первичного исхода в анализе (инфекция кровотока) приняты определения Центра контроля и профилактики заболеваний. MALDI-TOF масс-спектрометрия (Bruker Daltonics, США) применялась для экспресс-идентификации патогенов. Доминирование кишечного микробиома было определено как относительная распространенность одного бактериального таксона более 30%. После экстракции и очищения ДНК в каждом из биологических образцов выполнялась ПЦР-амплификация V4–V5 региона гена 16S рРНК с помощью модифицированных универсальных бактериальных праймеров. Очищенные ПЦР-продукты секвенировались с помощью платформы MiSeq Illumina (США). Филогенетическая классификация до видового уровня выполнялась на основании Байесовской модели, а также базы данных Greengenes: проверенной на химеризм базы генов 16S рРНК. Сиквенс-последовательности группировались в операционные таксономические единицы на основании 97% идентичности. Общее количество генов 16S рРНК в расчете на 1 г биологического материала, т.е. мера бактериальной плотности, рассчитывалась с помощью количественного ПЦР, исходя из общего количества ДНК, выделенного из каждого образца. Линейный дискриминантный анализ размера эффекта (LEfSe) применялся для выявления филогенетических предикторов. Время-зависимая регрессионная модель отношения рисков Кокса использована для выявления рисков развития инфекций кровотока и нарушений микробиома. Регрессионная модель корректировалась с помощью пенализированной вероятности Firth. Вероятность развития инфекций в группах в течение времени наблюдения оценивалась методом Каплан–Мейера с лог-ранк тестом. В клиническую стадию мультивариантного анализа включались параметры со значением $p < 0,2$ в предшествующем моновариантном анализе. Обработка обширных массивов филогенетических данных по результатам секвенирования, анализ и построение графиков выполнялись в свободной программной среде вычислений R версии 3.4.0 (R Development Core Team, Вена, Австрия) на высокоуровневом языке программирования Python (Python Software Foundation, США). Программный код на языке R создан соискателем применительно к данному исследованию в свободной программной среде вычислений с открытым исходным кодом в рамках проекта GNU с периодическим применением высокоуровневого языка программирования общего назначения Python.

Дизайн рандомизированного контролируемого исследования селективной кишечной деконтаминации колистином предварительно утвержден и опубликован в международном реестре клинических исследований

Национального института здравоохранения и Национальной медицинской библиотеки США, идентификационный номер NCT02966457. Выполнялось параллельное контролируемое исследование со сбалансированной (1:1) рандомизацией. Рандомизация выполнялась программным комплексом рандомизации (ALEA, Нидерланды) в системе Coq v. 3, валидированной к использованию в клинических исследованиях. Размер блоков вариативности составлял 4, 6, 8. Основной целью этого рандомизированного исследования 4-й фазы была оценка микробиологического эффекта деконтаминации и предотвращение инфекций кровотока, вызванных грамотрицательными высокоустойчивыми бактериями. Включались пациенты с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани с положительным ректальным мазком и высевом грамотрицательного возбудителя с профилем чувствительности к антибиотикам, соответствующим категории мультирезистентной или чрезвычайно резистентной бактерии. Микробиологические результаты интерпретировали в соответствии с актуальными стандартами CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Клинико-микробиологические исходы оценивались до начала деконтаминации (базовое обследование), на 14-й день (день завершения деконтаминации) и на 21-й день после окончания деконтаминации. Частота бактериальных инфекционных эпизодов, вызванных колонизирующими агентами, оценивалась в течение 90 дней после деконтаминации. Обработка статистических массивов и анализ результатов этапа выполнялся с помощью MedCalc Statistical Software v. 18 (MedCalc Software bvba, Остенде, Бельгия).

Пациенты включались в лист ожидания для введения мезенхимальных стволовых клеток при развитии острой РТПХ после аллогенной ТГСК. Период наблюдения в исследовании для пациентов установлен в пределах 1 года от введения МСК. Иммунологические характеристики МСК оценивались с помощью проточной цитометрии и экспрессии антигенов: CD45– CD34– CD90+ CD105+ CD13+ (Beckman Coulter, Калифорния, США). Мультивариантный анализ проводился последовательно с помощью методов логистической регрессии для качественных переменных с $p \leq 0,2$ в предварительно выполненном моновариантном анализе.

Критерии фебрильной нейтропении приняты на основе определения Общества инфекционных заболеваний Америки. Уровень СРБ измеряли в крови автоматическим биохимическим анализатором Architect с8000 (Abbott Laboratories, Abbott Park, Иллинойс, США) с реагентами Dialab (Вена, Австрия). Концентрацию ПКТ в крови измеряли автоматическим анализатором miniVIDAS/Blue с реагентами VIDAS BRAHMS PCT от BioMerieux (Марсиль-Этуаль, Франция). Уровень пресепсина измеряли с помощью автоматического анализатора PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience

Corporation, Токио, Япония). Выделение патогенов проводили стандартными средствами с помощью аэробных/анаэробных флаконов BacT/ALERT и автоматизированной системы микробиологической детекции BacT/ALERT, Biomerieux (Марси-л'Этуаль, Франция). Для оценки диагностических параметров биомаркеров [22] был проведен ROC-анализ методом DeLong. Согласно данным М.Т. Montagna и соавт., общая распространенность ИМ у взрослых с гематологическими новообразованиями в ROC-анализе оценивалась в 5% (Montagna М.Т. и соавт., 2011). Индекс Youden (J) и область под кривой (AUC) использованы для обобщения результатов диагностического теста. Стоимость ложноотрицательного результата (FN) принята в анализе в 2 раза больше, чем ложноположительного (FP). Анализ диагностических параметров комбинации биомаркеров проводился с использованием модели логистической регрессии с двумя биомаркерами в качестве переменных и последующего ROC-анализа прогнозируемых вероятностей из регрессионной модели. Обработка, анализ и построение графиков на данном этапе выполнялись с использованием R версии 3.4.0 (R Development Core Team, Вена, Австрия) и MedCalc версии 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Остенде, Бельгия). Качество модели прогнозирования наличия инвазивного микоза с помощью комбинации биологических маркеров оценено с помощью расчета площади под ROC-кривой по методу DeLong и классификации В.П. Леонова.

Динамика восстановления иммунного ответа на конъюгированную пневмококковую вакцину основывалась на механизме Т-зависимой (CD4+) активации В-клеток, характерном для данной вакцины. Изучалась динамика восстановления уровней следующих В-клеток: NvB (наивных В-клеток) CD19+CD27-IgD+IgM+, MnSw-клетки (memory non-switched В-клеток) CD19+CD27+IgD+IgM+, MSw-клетки (memory switched В-клеток) CD19+CD27+IgD-IgM-. Определялась динамика возврата к норме уровня дендритных клеток моноцитоидной и плазматоидной линий (DC1 и DC2) и их соотношения как факторов инициации иммунного ответа на вакцинацию (антиген-презентирующих клеток). Иммунный ответ на пневмококковую вакцинацию считался оптимальным у пациентов с числом CD4+ клеток более 200 кл./мкл. Иммунофенотип клеток периферической крови определяли методом восьмицветной проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (Becton Dickinson, США), оснащенный тремя лазерами (488 нм, 633 нм, 405 нм). Данные анализировали в программе FACSDiva версии 6.1.3. Иммунофенотипирование выполнялось для всех пациентов, включенных в этап исследования: базовый уровень (до трансплантации и кондиционирования), день +30, день +60, день +90, день +180. В рамках данного этапа исследования, официально зарегистрированного в международном реестре Национального института здравоохранения

и Национальной медицинской библиотеки США (идентификационный номер NCT03619252), проведена оценка клинической эффективности внедрения вакцинации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной у пациентов с ММ на фоне терапии лекарственными средствами таргетного действия (бортезомиб, леналидомид).

Исследуемая стационарная система изоляции представляла собой модуль «Immunair» в сочетании с блоком очистки воздуха. В основе многоступенчатой системы фильтрации лежит плазменный фильтр, генерирующий мощное ионизирующее излучение. В результате прохождения через все ступени фильтрации воздух, подаваемый в модуль, соответствует классу чистоты ISO 5 (согласно международному стандарту ISO 14644-1). Такой класс чистоты требуется при проведении хирургических операций по имплантации или трансплантации органов, изоляции пациентов с иммуносупрессией, в том числе после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и химиотерапии. В качестве основного параметра оценки эффективности лечения и профилактики инфекций у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани принята бессобытийная 6-месячная выживаемость (EFS; event free survival) и продолжительность госпитализации при развитии инфекционного эпизода.

Расчет необходимого объема группы проводился при планировании диссертационного исследования отдельно для каждого из этапов. Для расчета использовался статистический интернет-модуль Института эпидемиологии и общественного здоровья Франции и университета Пьера и Марии Кюри (Франция). Для обработки параметров использовался метод аппроксимации арксинуса как наиболее используемый в биомедицинской статистике.

Данные диссертационного исследования представлены для нормально распределенных признаков в виде среднего и 95% доверительного интервала для среднего (M (95% ДИ)). Когда распределение отличалось от нормального, приводятся значения медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me (Q25; Q75)). Для статистической обработки применялись следующие методы: критерий хи-квадрат (χ^2), отношение шансов (ОШ), точный критерий Фишера, U-тест Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса с апостериорным анализом по Коноверу, логистическая регрессия, время-зависимая модель регрессии Кокса с коррекцией с помощью пенализированной вероятности Firth, линейный дискриминантный анализ размера эффекта (LEfSe), метод Каплана–Майера с лог-ранк тестом, метод анализа «intention-to-treat», ROC-анализ методом DeLong. Расчет экономической эффективности проводили, используя утвержденную Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкцию по применению «Методика расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении» (регистрационный № 159-12-3 от 31.12.2003).

Во всех сравнительных исследованиях, включенных в диссертационную работу, вероятность ошибки I типа (α) принята равной 0,05, вероятность ошибки II типа (β) принята равной 0,20 (мощность 0,80). Результаты всех этапов анализа считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования микробиома кишечника у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток

В настоящий этап исследования включено 765 пациентов.

В данной группе пациентов выполнено 785 процедур аллогенной ТГСК, собрано 5988 биологических образцов кала со средним количеством 34 845 высококачественных бактериальных сиквенс-последовательностей 16S рРНК на каждый образец.

Каждый из включенных в исследование пациентов получал с лечебной или профилактической целью антибактериальные лекарственные средства, что учитывалось в анализе.

Возрастной профиль пациентов был следующим: до 29 лет – 52 человека (6,6%); 30–39 лет – 96 (12,2%); 40–49 лет – 118 (15,0%); 50–59 лет – 235 (29,9%); от 60 лет и более – 284 (36,2%); пациентов мужского пола было 475 (60,5%). Зарегистрирован 61 подтвержденный эпизод грамотрицательных инфекций кровотока.

По результатам линейного дискриминантного анализа размера эффекта показано, что наличие в кишечнике более 30% представителей типа *Proteobacteria* к 5-му дню после ТГСК имеет прямую ассоциацию с развитием грамотрицательных инфекций кровотока ($p < 0,001$).

С помощью регрессионного анализа подтверждено, что предикторный эффект доминирования типа *Proteobacteria* реализуется в основном за счет видов *E. coli* (ОР 8,73; 95% ДИ 4,16–16,78; $p < 0,001$) и *K. pneumoniae* (ОР 5,00; 95% ДИ 1,03–14,72; $p = 0,047$), при этом его статистическая значимость сохраняется на всех таксономических уровнях.

На рисунке 1 по линии аппроксимации можно наглядно проследить, как нарастание кишечного доминирования типа *Proteobacteria* в итоге приводит к развитию грамотрицательных инфекций в крови пациентов. В результате регрессионного и графического анализа, кишечное доминирование типа *Proteobacteria* является независимым предиктором развития грамотрицательных инфекций кровотока у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ОР 7,85; 95% ДИ 4,09–14,35; $p < 0,001$).

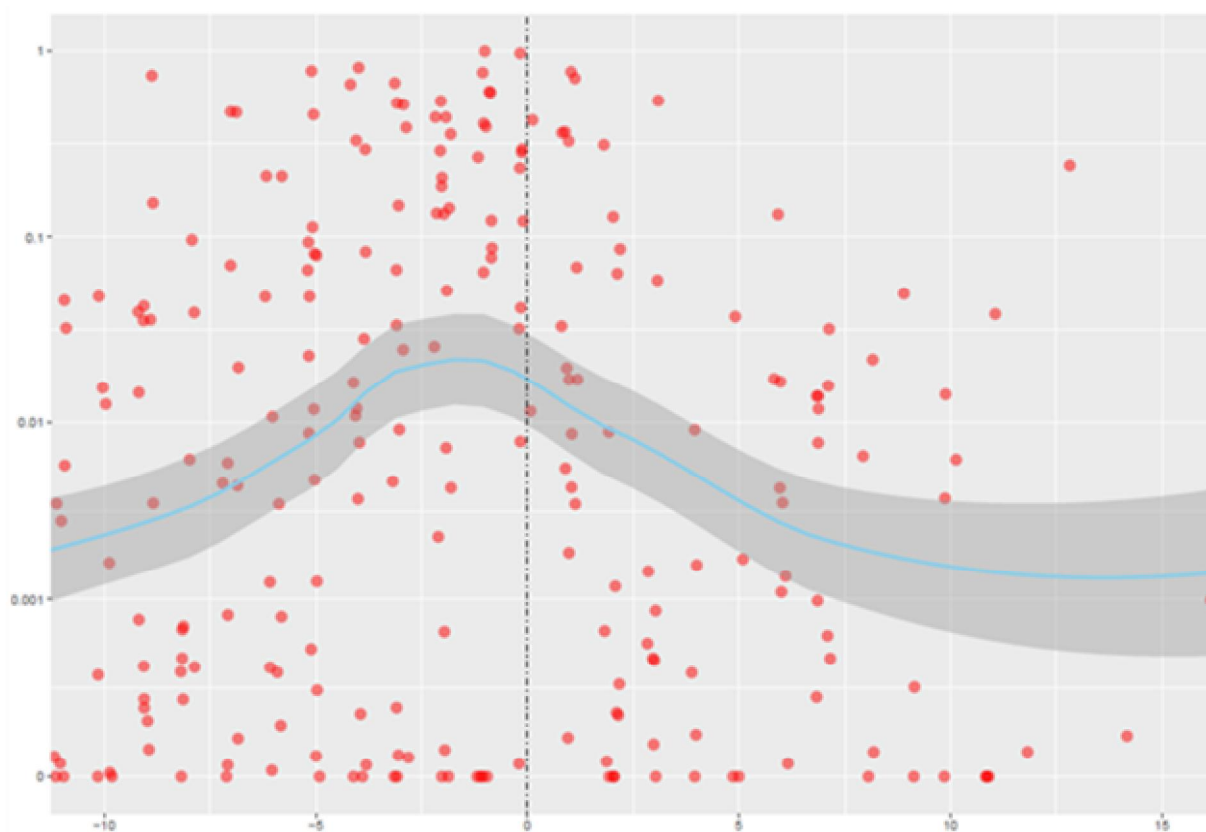


Рисунок 1. – Динамика относительной плотности типа *Proteobacteria* в кишечнике при аллогенной ТГСК

Примечание – ось ординат – относительная плотность; ось абсцисс – день относительно дня начала инфекции кровотока (0); день 0 – первый день эпизода грамотрицательной инфекции кровотока.

В результате анализа вероятности наступления событий выявлено, что у пациентов с кишечным доминированием *E. coli* или *K. pneumoniae* достоверно повышен риск развития соответствующих инфекций кровотока в течение 50 дней после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ($p < 0,001$ и $p = 0,007$ соответственно).

На фоне изученного доминирования *K. pneumoniae* в кишечном микробиоме кроме самих гамма-протеобактерий отмечается сохранение высокой плотности *Corynebacteriaceae spp.*, *Actinomycetaceae spp.*, *Sphingomonadaceae spp.*, стафилококков и стрептококков, а также отдельных представителей *Clostridia* (*Gracilibacteriaceae spp.*).

На фоне доминирования *E. coli* поддерживать высокую плотность могут значительно меньше представителей микробиома: лишь некоторые представители класса *Clostridia*, класса *Bacilli* и редкие актинобактерии.

Обнаружено, что при развитии кишечного доминирования отмечается избыточный рост лишь отдельных операционных таксономических единиц среди всех представителей энтеробактерий кишечного микробиома. Динамический паспорт кишечного микробиома одного из пациентов

диссертационной выборки наглядно демонстрирует нарастание относительной плотности (доминирования) представителей типа *Proteobacteria* в кишечнике, что привело к развитию грамотрицательной инфекции кровотока (рисунки 2, 3).

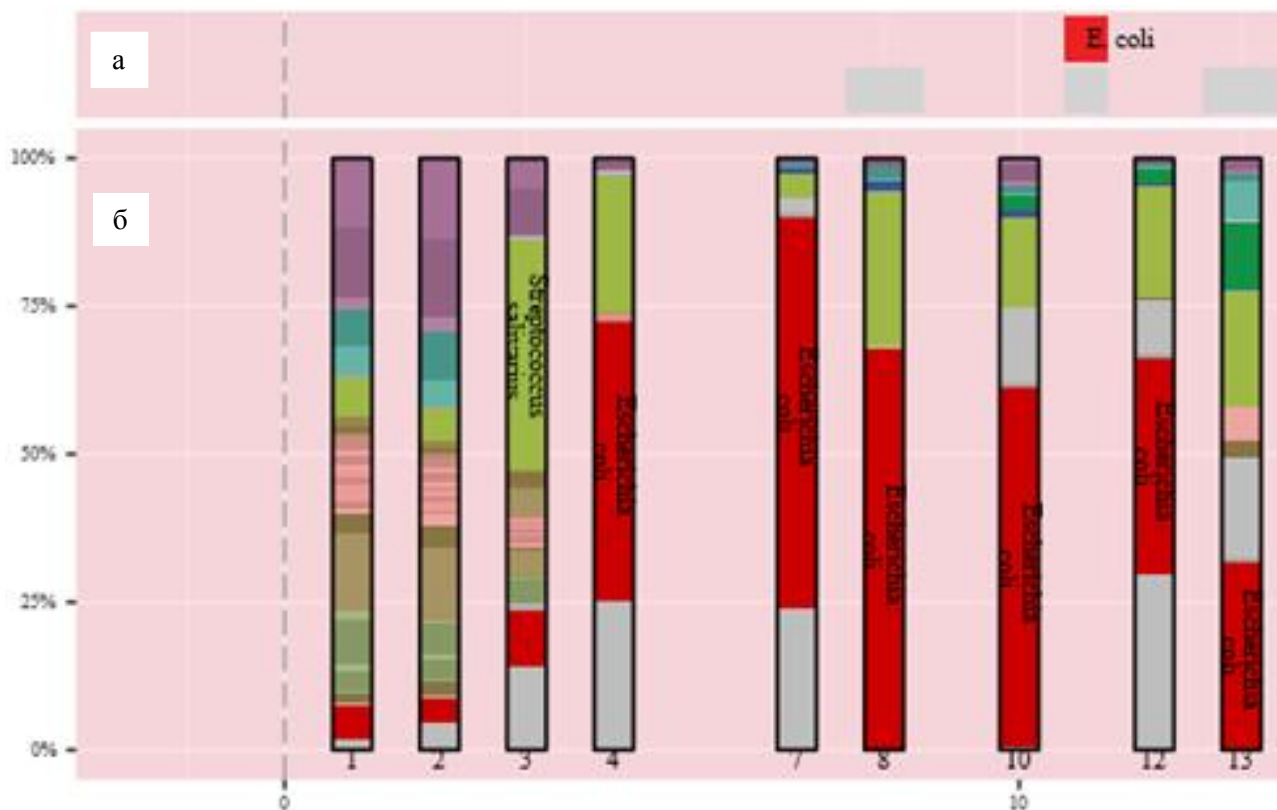


Рисунок 2. – Динамический паспорт микробиома пациента N.:
а – кровоток, б – кишечник

Примечание – день 0 – день трансплантации.

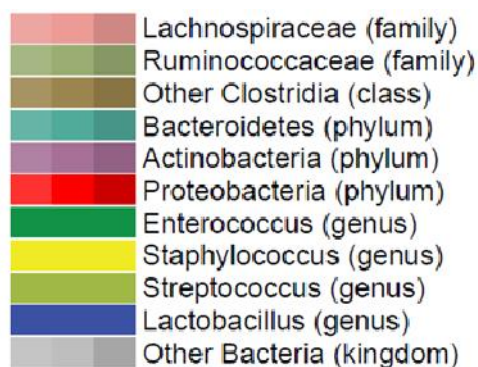


Рисунок 3. – Цветовое таксономическое кодирование микроорганизмов

При анализе клинических факторов, ведущих к доминированию, выявлено, что профилактическое применение антибактериальных лекарственных средств группы фторхинолонов является мерой снижения риска кишечного доминирования типа *Proteobacteria* у пациентов, перенесших аллогенную ТГСК (ОР 0,50; 95% ДИ 0,26–0,97; $p=0,041$).

Результаты исследования селективной оральной кишечной деконтаминации

Медиана возраста пациентов составляла 49 лет (интерквартильный интервал 36–63 года); из 62 участников мужчин было 31 (50%) (таблица 1).

K. pneumoniae был наиболее частым кишечным колонизатором у этой группы исследования, выделяясь у 29 пациентов, т.е. в 46,8% случаев.

Все выделенные микроорганизмы демонстрировали чувствительность к колистину (с минимальной подавляющей концентрацией <0,5 мг/л).

По результатам теста хи-квадрат и логистической регрессии выявлено: к 14-му дню имелся статистически значимый положительный эффект селективной кишечной деконтаминации колистином (ОШ 3,32; 95% ДИ 1,17–9,44; $p=0,024$). Однако к 21-му дню после курса деконтаминации статистических различий в группе интервенции и контроля не было (ОШ 1,14; 95% ДИ 0,41–3,16; $p=0,796$) (рисунок 4). Число пациентов в экспериментальной группе, необходимое для получения дополнительного благоприятного исхода (NNT), к 14-му дню составило 3,44; 95% ДИ 1,89–18,99 ($p=0,024$).

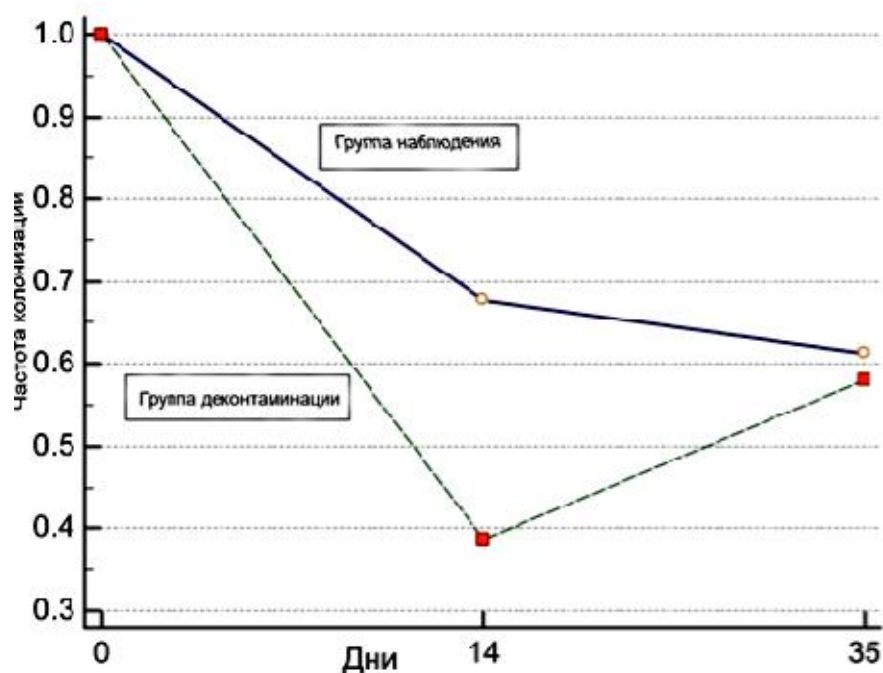


Рисунок 4. – Частота положительной ректальной колонизации MDR/XDR грамотрицательными патогенами

После завершения деконтаминации в течение первых 30 дней наблюдения разница в частоте развития инфекций была весьма ощутима: 3,2% в группе деконтаминации и 12,9% в группе наблюдения (лог-ранк тест; $p<0,001$), хотя через 90 дней статистически значимой разницы не зафиксировано (лог-ранк тест; $p=0,472$) (рисунок 5). При этом в течение первых 14 дней после интервенции в группе деконтаминации не отмечено ни одного эпизода инфекции или фебрильной нейтропении, а позже данные

события происходили в обеих группах. При повторных выделениях колонизирующих патогенов увеличения минимальных подавляющих концентраций к колистину не выявлено.

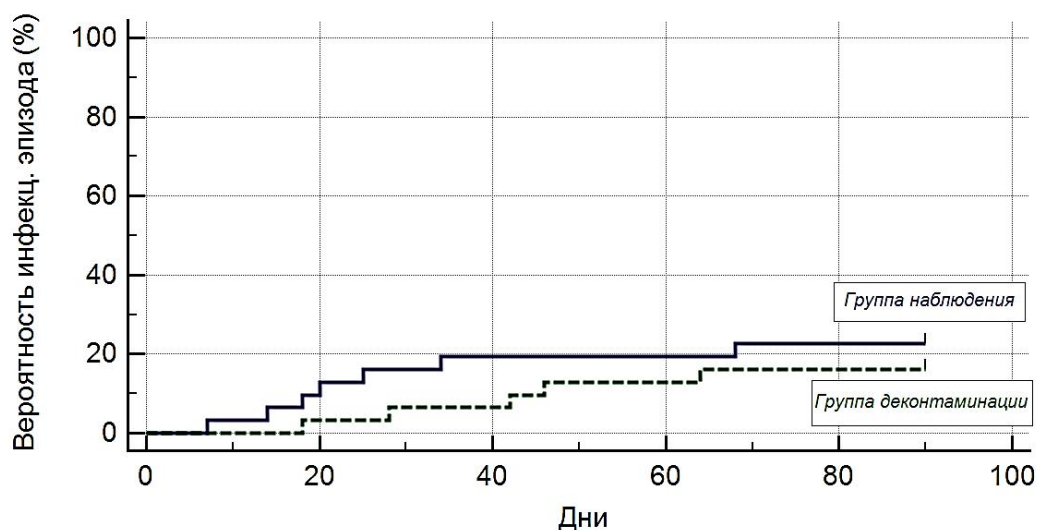


Рисунок 5. – Вероятность развития бактериального инфекционного эпизода в течение 90 дней после селективной кишечной деконтаминации

По результатам анализа экономической эффективности селективной оральной кишечной деконтаминации в исследовании установлен общий экономический эффект в размере 153 290 долл. США (329 987 руб.) по курсу Национального банка Республики Беларусь на 25.01.2019; коэффициент эффективности при реализации метода составил 5,14.

Результаты исследования инфекций у пациентов при введении мезенхимальных стволовых клеток в комплексном лечении реакции «трансплантат против хозяина»

Всего пациентам с острой РТПХ выполнено 34 процедуры введения МСК (таблица 1). У включенных в исследование пациентов был II–IV класс РТПХ, медиана времени от ТГСК до процедуры введения МСК составила 91 день (интерквартильный интервал 31–131 день); медиана количества процедур инфузии МСК на 1 пациента – 2 (интерквартильный интервал 1–3 процедуры на пациента). Половозрастные характеристики были следующие: для группы с введением МСК – медиана возраста 37,5 года (интерквартильный интервал 30–43 года); мужчин было 11 (32,4%); для сопряженной контрольной группы: медиана возраста 36 лет (интерквартильный интервал 29–45 лет); мужчин – 14 (41,2%). В данном исследовании период наблюдения за пациентами, перенесшими введение МСК, установлен до 1 года, однако все инфекционные эпизоды произошли в течение 100-дневного периода после введения МСК. Применение МСК не оказало достоверного влияния на риск развития бактериальных инфекций в моновариантном исследовании (ОШ 0,88; 95% ДИ

0,50–1,72; $p=0,802$) и не было включено в мультивариантную модель. Введение МСК не показало статистически значимой связи с риском развития инвазивного аспергиллеза в мультивариантном анализе (ОШ 3,25; 95% ДИ 0,64–16,47; $p=0,154$). При анализе рисков цитомегаловирусной реактивации у пациентов с острой РТПХ введение МСК не показало статистически значимого защитного эффекта (реципрокное ОШ 0,42; 95% ДИ 0,12–1,49; $p=0,180$). При дополнительной оценке суммарного влияния применения МСК на все группы инфекционных осложнений достоверного эффекта не выявлено (ОШ 1,45; 95% ДИ 0,54–3,84; $p=0,458$), как и в каждой этиологической группе инфекций.

В результате мультивариантного анализа отмечено, что прогрессия основного заболевания была независимым фактором риска развития инвазивного легочного аспергиллеза (ОШ 5,52, 95% ДИ 1,21–25,06, $p=0,027$). Другим независимым фактором риска инвазивного аспергиллеза стала нейтропения ниже 500 кл./мкл (ОШ 7,16; 95% ДИ 1,31–39,04; $p=0,023$), что следует учитывать у пациентов, получавших МСК в комплексе лечения РТПХ. Показано, что наиболее высокий риск развития бактериальных инфекций даже после введения МСК остается у пациентов с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора (ОШ 3,50, 95% ДИ 1,12–10,97, $p=0,032$). Прогрессия основного заболевания также была независимым фактором риска развития бактериальной инфекции у пациентов с РТПХ как с введением МСК, так и без.

Результаты исследования комбинированных биологических маркеров инвазивных грибковых инфекций

В этом этапе исследования участвовало 64 пациента (таблица 1), половозрастные характеристики которых были следующими: медиана возраста – 41 год (интерквартильный интервал 34–51 год); мужчин было 34 (53,1%).

Бактериальная этиология процесса подтверждена у 53 пациентов, грибковая – у 11 пациентов, исследуемые биомаркеры были измерены в свежей плазме в первые 48 ч от начала фебрильного эпизода.

Индекс J применялся для определения оптимальной точки порогового значения в диагностике инвазивных микозов и составил для СРБ 0,443 (пороговое значение $>120,4$ мг/л), для ПКТ – 0,786 (пороговое значение $<1,26$ нг/мл), для пресепсина – 0,600 (пороговое значение <173 пг/мл).

Для оценки диагностических характеристик комбинаций «низкий уровень ПКТ и высокий уровень СРБ» и «низкий уровень пресепсина и высокий уровень СРБ» с обозначенными пороговыми значениями выполнена логистическая регрессия и ROC-анализ (таблица 2, рисунки 6, 7).

Таблица 2. – Диагностические характеристики комбинаций СРБ, ПКТ и пресепсина у пациентов с инвазивными микозами, Me (95% ДИ)

Диагностическая характеристика	Комбинация биомаркеров	
	ПКТ<1,25 нг/мл и СРБ>120 мг/л	Пресепсин<170 пг/мл и СРБ>120 мг/л
Площадь под ROC-кривой	0,962 (0,868–0,995)	0,907 (0,692–0,990)
Диагностическая чувствительность (%)	90,0 (55,5–99,7)	80,0 (28,4–99,5)
Диагностическая специфичность (%)	92,9 (80,5–98,5)	86,67 (59,5–98,3)
Положительное отношение правдоподобия	12,6 (4,2–38,2)	6,0 (1,5–23,4)
Отрицательное отношение правдоподобия	0,11 (0,02–0,70)	0,23 (0,04–1,3)
Положительная прогностическая ценность	39,9 (17,9–66,8)	24,0 (7,5–55,2)
Отрицательная прогностическая ценность	99,4 (96,5–99,9)	98,8 (93,4–99,8)
Стандартная ошибка площади	0,029	0,076
Значение p площади	<0,001	<0,001
Индекс J	0,83	0,6667

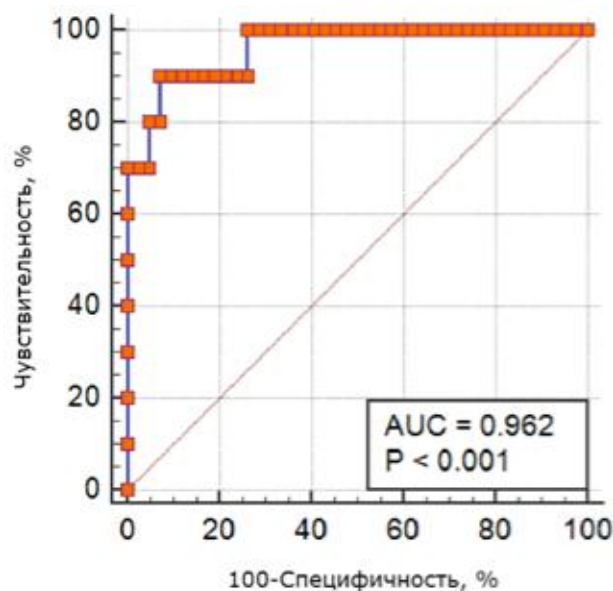


Рисунок 6. – ROC-кривая для комбинации ПКТ<1,25 нг/мл и СРБ>120 мг/л у пациентов с ИМ

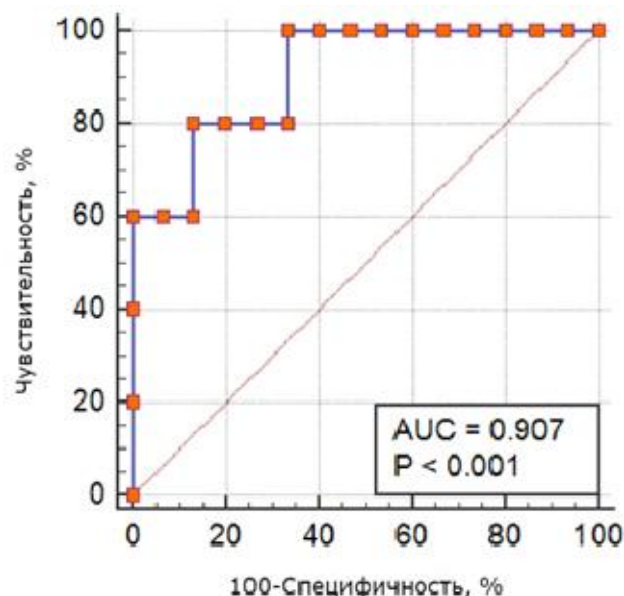


Рисунок 7. – ROC-кривая для комбинации пресепсин<170 пг/мл и СРБ>120 мг/л у пациентов с ИМ

Таким образом, по результатам ROC-анализа выявлено: сочетание уровня С-реактивного белка выше 120 мг/л и уровня прокальцитонина ниже 1,25 нг/мл в крови пациентов на фоне химиотерапии ОЗКТ является комбинированным биологическим маркером инвазивных грибковых инфекций (площадь под ROC-кривой 0,962; 95% ДИ 0,868–0,995; $p < 0,001$). Сочетание уровня С-реактивного белка выше 120 мг/л и уровня пресепсина ниже 170 пг/мл в крови пациентов на фоне химиотерапии опухолевых заболеваний кроветворной ткани является комбинированным биологическим маркером инвазивных грибковых инфекций (площадь под ROC-кривой 0,907 (95% ДИ 0,692–0,990); $p < 0,001$).

Результаты исследования пневмококковой вакцинации у пациентов с множественной миеломой

В результате динамического анализа иммунологических параметров 37 пациентов с множественной миеломой после ауто-ТГСК установлен ряд закономерностей. Восстановление NvB-клеток у пациентов с ММ происходило к 60-му дню после трансплантации (рисунок 8).

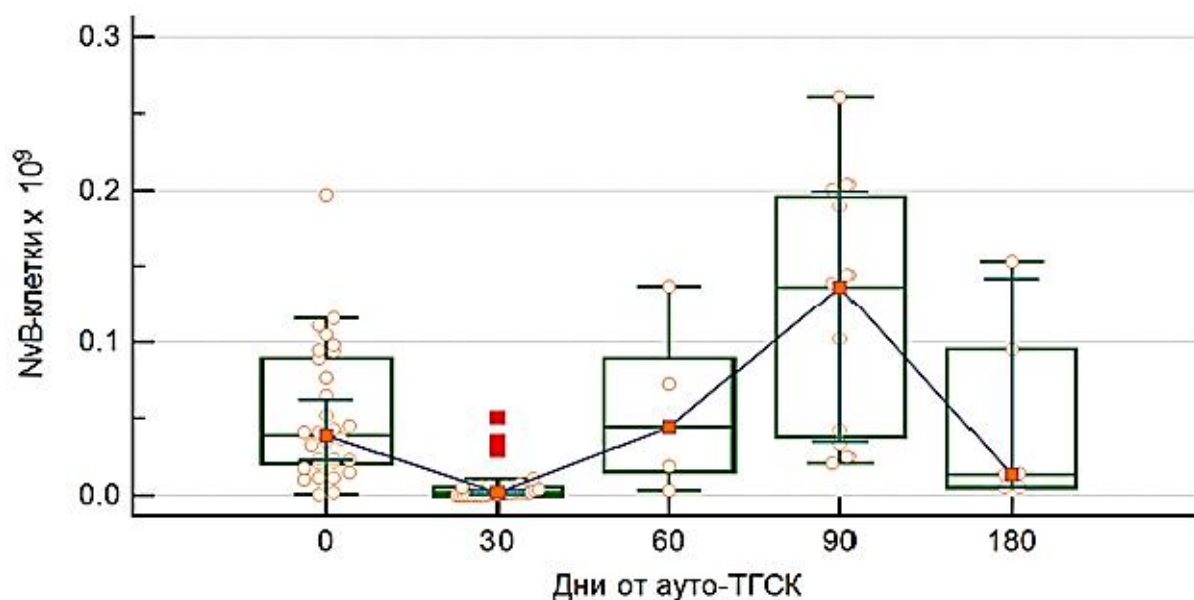


Рисунок 8. – Динамика восстановления NvB у пациентов с множественной миеломой после ауто-ТГСК

Таким образом, к 60-му дню уровень наивных В-клеток возвращался к исходному значению (критерий Краскела–Уоллиса 41,97; 4 степени свободы; $p < 0,001$).

Известно, что иммунный ответ на конъюгированную пневмококковую вакцинацию является оптимальным у пациентов с числом CD4+ клеток более 200 кл./мкл [French N. и соавт., 2010]. В исследуемой выборке, начиная от 30-го дня, уровень CD4+ ниже 200 кл./мкл не опускался, что говорит об эффективности вакцинации пациентов после ауто-ТГСК Т-зависимыми вакцинами. У пациентов с ММ дендритные клетки (DC1 и DC2) восстанавливались параллельно уже к 30-му дню после аутологичной трансплантации (критерий Краскела–Уоллиса 25,78; 4 степени свободы; $p < 0,001$ для DC-1 клеток и критерий Краскела–Уоллиса 11,17; 4 степени свободы; $p = 0,025$ соответственно).

В рамках оценки клинического эффекта внедрения конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов с ММ на фоне терапии таргетными лекарственными средствами (бортезомиб, леналидомид) вакцинировано 18 пациентов. Половозрастные данные группы внедрения и сопряженной равновеликой контрольной группы: медиана возраста (интерквартильный

интервал) – 54 года (52–66 лет) и 55 лет (50–61 год) соответственно; 14 (78%) и 11 (61%) мужчин соответственно. По результатам сравнения исследуемых групп отмечено статистически значимое влияние вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной на частоту развития фебрильной нейтропении ($p=0,034$) на фоне терапии таргетными лекарственными средствами.

Результаты оценки эффекта внедрения стационарных защитных сред

Приводим половозрастные данные проспективной группы исследуемых пациентов ($n=60$): группа стандартной среды – медиана возраста 49 лет (интерквартильный интервал 36–61 год), 28 (60,9%) мужчин; группа изолированной среды – медиана возраста 32,5 года (интерквартильный интервал 28–43 года), 8 (57,1%) мужчин

Результаты статистического анализа показали, что внедрение изолированных стационарных сред снижает частоту клинико-рентгенологически подтвержденных пневмоний (37,1% против 7,1%, $p=0,026$), при этом отсутствует профилактическое влияние на риск инфекций кровотока, вызванных представителями семейства *Enterobacteriaceae spp.* ($p=0,251$), а также на уровни антибиотикорезистентности возбудителей ($p=0,282$) у пациентов на фоне химиотерапии опухолевых заболеваний кроветворной ткани. Возрастает относительный вклад в структуру инфекционных осложнений представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.* (37,0% против 57,1%, $p=0,251$).

По результатам фармакоэкономического анализа отмечено, что прямой положительный эффект внедрения стационарных защитных систем изоляции составил 8,7 долл. США на пациента.

Сравнительный анализ результатов лечения и профилактики инфекций у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани

Для сравнительной оценки результатов лечения и профилактики инфекций у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани по итогам работы выполнен анализ бессобытийной 6-месячной выживаемости и продолжительности госпитализации при развитии инфекционного эпизода у 32 пациентов диссертационной выборки (рисунок 9). Половозрастные данные пациентов: группа внедрения – медиана возраста 62,5 года (интерквартильный интервал 46,5–65,0 лет), 5 (31,3%) мужчин; контрольная группа – медиана возраста 55,5 года (интерквартильный интервал 47,5–67 лет), 7 (43,4%) мужчин.

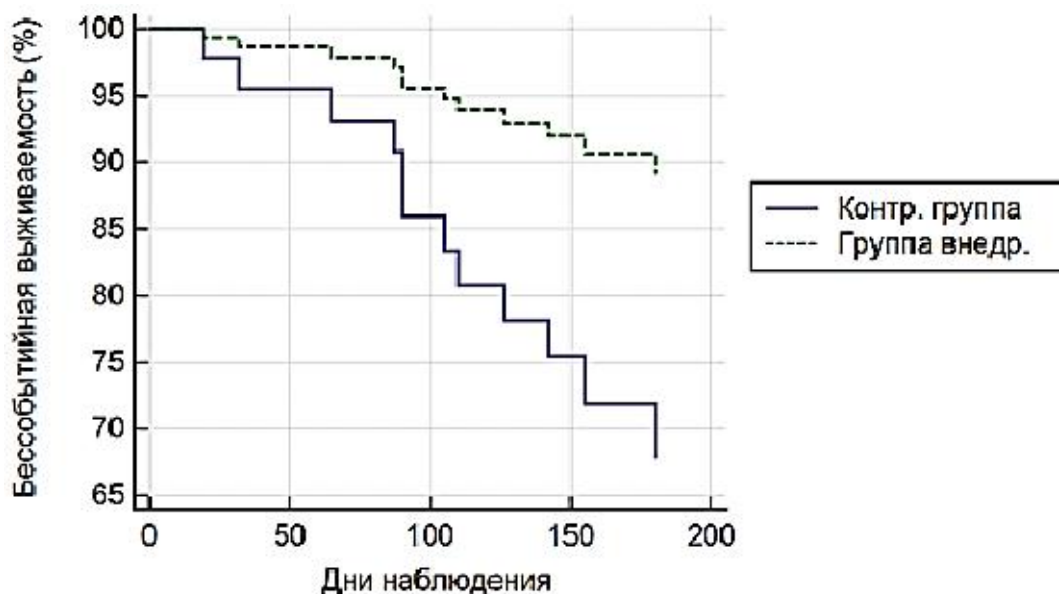


Рисунок 9. – Отличия в 6-месячной бессобытийной выживаемости по итогам внедрения результатов диссертационной работы

По результатам теста Каплан–Майера показана статистически значимая разница в 6-месячной бессобытийной выживаемости пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани по результатам внедрения результатов диссертации (лог-ранк тест; $p=0,039$). Медиана продолжительности госпитализации по поводу инфекционного эпизода сократилась с 15 дней (интерквартильный интервал 12,8–20,5 дней) до 10 (интерквартильный интервал 8,5–11,5 дней) (тест Манна–Уитни; $U=2,50$; $p=0,042$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Доминирование типа *Proteobacteria* в составе кишечного микробиома является независимым предиктором развития грамтрицательных инфекций кровотока у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ОР 7,85; 95% ДИ 4,09–14,35; $p<0,001$). При этом влияние доминирования прослеживается на всех таксономических уровнях кишечного микробиома: вид *E. coli* – ОР 8,73; 95% ДИ 4,16–16,78; $p<0,001$, виды *Klebsiella spp.* – ОР 5,00; 95% ДИ 1,03–14,72; $p=0,047$, семейство *Enterobacteriaceae spp.* – ОР 7,49; 95% ДИ 3,77–13,97; $p<0,001$, класс *Gamma proteobacteria* – ОР 7,69; 95% ДИ 3,94–14,18; $p<0,001$. У пациентов с кишечным доминированием *E. coli* или *K. pneumoniae* достоверно повышен риск развития соответствующих инфекций кровотока в течение 50 дней после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (лог-ранк тест; $p<0,001$ и $p=0,007$ соответственно) [1, 7, 17, 36, 43].

2. Антибактериальная профилактика фторхинолонами является эффективной мерой снижения риска кишечного доминирования типа *Proteobacteria* у пациентов при выполнении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ОР 0,50; 95% ДИ 0,26–0,97; $p=0,041$). При этом период профилактического назначения фторхинолонов должен соответствовать периоду, в течение которого у реципиента отмечается снижение абсолютного числа нейтрофилов периферической крови менее 500 кл./мкл [1, 18, 38].

3. Селективная оральная кишечная деконтаминация колистином является эффективной и безопасной мерой, снижающей на краткий период ректальную колонизацию высокоустойчивыми грамотрицательными бактериями у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани (ОШ 3,32; 95% ДИ 1,17–9,44; $p=0,024$), при этом снижается риск развития соответствующих грамотрицательных инфекций кровотока в течение 30 дней после завершения режима деконтаминации (3,2% в группе деконтаминации против 12,9% в группе наблюдения; лог-ранк тест; $p<0,001$). Краткосрочность эффекта деконтаминации определяется тем, что на 21-й день статистически значимых микробиологических различий в группах интервенции и контроля не зарегистрировано (ОШ 1,14; 95% ДИ 0,41–3,16; $p=0,796$), а на 90-й день не отмечено клинических различий в отношении частоты соответствующих инфекций кровотока (лог-ранк тест; $p=0,472$). Общий экономический эффект селективной оральной кишечной деконтаминации в исследовании составил 329 987 бел. руб. (что соответствует 153 290 долл. США по курсу Национального банка Республики Беларусь на 25.01.2019), при этом коэффициент эффективности был равен 5,14 [1, 2, 15, 19, 34, 36, 39].

4. Независимыми факторами риска развития инвазивного аспергиллеза у пациентов с острой РТПХ являются прогрессия основного заболевания (ОШ 5,52, 95% ДИ 1,21–25,06, $p=0,027$) и нейтропения (ОШ 7,16; 95% ДИ 1,31–39,04; $p=0,023$). Наиболее высокий риск развития бактериальных инфекций, в том числе после введения МСК, наблюдался у реципиентов трансплантата от неродственного донора (ОШ 3,50, 95% ДИ 1,12–10,97, $p=0,032$). Введение мезенхимальных стволовых клеток не влияет на этиологический спектр и риск инфекций у пациентов с острой РТПХ после аллогенной ТГСК (ОШ 1,447; 95% ДИ 0,544–3,842; $p=0,458$) [2, 20, 25, 28, 29, 33, 37, 42, 44].

5. Сочетание уровня С-реактивного белка выше 120 мг/л и уровня прокальцитонина ниже 1,25 нг/мл в крови пациентов с химиотерапией опухолевых заболеваний кроветворной ткани является комбинированным биологическим маркером инвазивных грибковых инфекций (площадь под ROC-кривой 0,962; 95% ДИ 0,868–0,995; $p<0,001$). Сочетание уровня

C-реактивного белка выше 120 мг/л и уровня пресепсина ниже 170 пг/мл в крови пациентов с химиотерапией опухолевых заболеваний кроветворной ткани также является комбинированным биологическим маркером инвазивных грибковых инфекций (площадь под ROC-кривой 0,907; 95% ДИ 0,692–0,990; $p < 0,001$). Комбинированные биологические маркеры инвазивных грибковых инфекций у пациентов с химиотерапией опухолевых заболеваний кроветворной ткани на основе прокальцитонина и пресепсина не имеют статистически значимых диагностических преимуществ друг перед другом ($p = 0,218$) [2, 3, 8, 14, 23, 24, 30, 32].

6. У пациентов с множественной миеломой после аутологичной ТГСК уровень наивных В-клеток возвращается к исходному значению к 60-му дню после трансплантации (критерий Краскела–Уоллиса 41,97; 4 степени свободы; $p < 0,001$), при этом начиная от 30-го дня уровень CD4+-клеток остается выше 200 кл./мкл. Дендритные клетки первого и второго типов (DC1 и DC2) параллельно восстанавливаются уже к 30-му дню после аутологичной трансплантации (критерий Краскела–Уоллиса 25,78; 4 степени свободы; $p < 0,001$ для DC-1 клеток и критерий Краскела–Уоллиса 11,17; 4 степени свободы; $p = 0,025$ соответственно). Полученные иммунологические данные позволяют планировать введение первой дозы конъюгированной пневмококковой вакцины уже через 60 дней после аутологичной ТГСК. Внедрение конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов с множественной миеломой на фоне терапии таргетными лекарственными средствами позволяет снизить частоту эпизодов фебрильной нейтропении ($p = 0,034$) [2, 9, 16, 21, 22, 27, 35, 40, 41].

7. Внедрение стационарных защитных систем изоляции у пациентов с химиотерапией опухолевых заболеваний кроветворной ткани достоверно снижает частоту клиничко-рентгенологически подтвержденных пневмоний (37,1% против 7,1%, $p = 0,026$), однако не влияет на профилактику инфекций кровотока, вызванных представителями семейства *Enterobacteriaceae spp.* ($p = 0,251$), а также на уровни антибиотикорезистентности возбудителей у пациентов с химиотерапией опухолевых заболеваний кроветворной ткани ($p = 0,282$). На фоне снижения абсолютного количества пневмоний, вызванных микроорганизмами внешней среды, возрастает относительный вклад в структуру инфекционных осложнений представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.* (37,0% против 57,1%, $p = 0,251$). В результате выполненного диссертационного исследования улучшена бессобытийная выживаемость ($p = 0,039$) взрослых пациентов с химиотерапией опухолевых заболеваний кроветворной ткани и снижена продолжительность госпитализации по поводу инфекционного эпизода ($p = 0,042$) [1, 4–7, 10, 11–13, 21, 26, 31, 44, 45].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Определение динамического состава кишечного микробиома является эффективной мерой выявления пациентов с доминированием типа *Proteobacteria* и, соответственно, высоким риском развития грамотрицательной инфекции кровотока после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [1, 17, 43].

2. Для снижения риска развития нарушений состава кишечного микробиома, а именно доминирования типа *Proteobacteria*, пациентам с аллогенной ТГСК показана антибактериальная профилактика фторхинолонами на планируемый период химиотерапевтически-ассоциированного мукозита и нейтропении [1, 18, 38].

3. Пациентам с ректальной колонизацией высокоустойчивыми грамотрицательными микроорганизмами перед планируемым курсом интенсивной химиотерапии показана селективная кишечная деконтаминация колистином по 2 млн ЕД 4 раза в сутки внутрь 14 дней под контролем переносимости с двухразовым микробиологическим контролем. Клинический эффект режима деконтаминации в отношении снижения риска развития соответствующих грамотрицательных инфекций кровотока при химиотерапии наблюдается в течение 30 дней после завершения режима [2, 15, 19, 47].

4. Введение мезенхимальных стволовых клеток в рамках комплексной терапии острой РТПХ после аллогенной ТГСК не влияет на характеристики инфекционных осложнений; учитывая повышенный риск инвазивного аспергиллеза у пациентов с прогрессией основного заболевания или сохраняющейся нейтропенией при развитии синдрома фебрильной нейтропении рекомендуется эмпирическая антимикробная терапия с включением в схему вориконазола с нагрузочной дозой 6 мг/кг внутривенно каждые 12 ч в течение 1-х суток, затем 4 мг/кг внутривенно каждые 12 ч [2, 20, 47].

5. У пациентов с этиологически нерасшифрованным синдромом фебрильной нейтропении на фоне химиотерапии в течение первых 48 ч рекомендуется одновременное определение в крови уровней С-реактивного белка и прокальцитонина или пресепсина. При сочетании уровня С-реактивного белка выше 120 мг/л и уровня прокальцитонина ниже 1,25 нг/мл (или уровня пресепсина ниже 170 пг/мл) показано незамедлительное включение в схему эмпирической антимикробной терапии противогрибковых лекарственных средств системного применения с активностью против плесневых грибов, а также выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки и исследование содержания галактоманна в крови или бронхоальвеолярного лаважа [2, 14, 23, 24, 47]. Получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу

евразийского патента на изобретение № 2019/ЕА/0023 «Способ диагностики инвазивных грибковых инфекций у пациента с опухолевым заболеванием кроветворной ткани».

6. Вакцинопрофилактику пневмококковой инфекции у пациентов с множественной миеломой, в том числе после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, следует проводить согласно инструкции по применению «Метод комплексного лечения пациентов с множественной миеломой на основе применения высокодозной химиотерапии в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на различных этапах консолидации» [46].

7. При наличии синдрома фебрильной нейтропении у пациента с химиотерапией при нахождении в стационарной защитной системе изоляции рекомендуется выбирать схему эмпирической антибактериальной терапии на основе антибиотиков, эффективных против грамотрицательных возбудителей, в первую очередь – против представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.*, в том числе продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз [5, 6, 10–12, 45, 47].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ**Монографии**

1. Стома, И. О. Микробиом человека / И. О. Стома, И. А. Карпов ; Белорус. гос. мед. ун-т, Мин. науч.-практ. центр хирургии, трансплантологии и гематологии. – Минск : ДокторДизайн, 2018. – 120 с.

2. Stoma, I. Infections in hematology: modern challenges and perspectives / I. Stoma, I. Karpov. – UK : Cambridge Scholars Publ., 2019. – 125 p.

Статьи в научных журналах

3. Probable invasive aspergillosis in adult patient after haematopoietic stem cell transplantation: a case report / I. Stoma, E. Dzyuba, N. Milanovich, A. Uss, S. Vlasenkova // *Mold. J. of Health Sci.* – 2015. – Vol. 4, № 6. – P. 94–98.

4. Острый лимфобластный лейкоз из НК-клеток: описание двух клинических случаев у взрослых пациентов в Беларуси / И. А. Искров, И. О. Стома, И. Ю. Лендина, В. В. Смольникова // *Гематология. Трансфузиология. Вост. Европа.* – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 397–401.

5. Прогнозування бактерійних інфекційних ускладнень у пацієнтів при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин / І. О. Стома, І. О. Карпов, А. Л. Усс, Н. Ф. Мілановіч // *Інфекц. хвороби.* – 2016. – № 2. – С. 43–47.

6. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections during the pre-engraftment period after hematopoietic stem cell transplantation / I. Stoma, I. Karpov, N. Milanovich, A. Uss, I. Iskrov // *Blood Res.* – 2016. – Vol. 51, № 2. – P. 102–106.

7. Инфекции кровотока у взрослых пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани: этиологический спектр и характеристики возбудителей / И. О. Стома, С. В. Власенкова, И. А. Искров, И. Ю. Лендина, В. О. Черняк // *Гематология. Трансфузиология. Вост. Европа.* – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 817–824.

8. Diagnostic value of sepsis biomarkers in hematopoietic stem cell transplant recipients in a condition of high prevalence of gram-negative pathogens / I. Stoma, I. Karpov, A. Uss, O. Rummo, N. Milanovich, I. Iskrov // *Hematol. /Oncol. and Stem Cell Ther.* – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 15–21.

9. Вакцинопрофілактика інфекційних ускладнень хіміотерапії у пацієнтів онкологічного і гематологічного профіля: огляд літератури і результати клінічного дослідження / І. О. Стома, І. А. Іскров, І. А. Карпов, І. Ю. Лендина, А. Л. Усс // *Евраз. онкол. журн.* – 2018. – Т. 6, № 3–4. – С. 711–726.

10. Инфекции у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани: эффект внедрения стационарной защитной среды в отделении

гематологии / И. О. Стома, И. А. Искров, И. Ю. Лендина, И. А. Карпов, А. Л. Усс // Мед. журн. – 2018. – № 3. – С. 126–129.

11. Инфекционные осложнения в гематологии: эффект внедрения модулей защитной среды / И. О. Стома, А. Л. Усс, И. А. Искров, И. Ю. Лендина, И. А. Карпов // Вестн. гематологии. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 4–9.

12. Инфекционные осложнения химиотерапии в гематологии: динамика этиологического спектра на фоне внедрения стационарных защитных сред / И. О. Стома, И. А. Карпов, И. А. Искров, И. Ю. Лендина, В. О. Черняк, А. С. Трубкина, С. В. Власенкова, А. Л. Усс // Клин. инфектология и паразитология. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 398–404.

13. Искров, И. А. Оценка эффективности терапии пациентов с острым лимфобластным лейкозом в Республике Беларусь до внедрения риск-адаптированной терапии (реальная клиническая практика) / И. А. Искров, И. Ю. Лендина, И. О. Стома // Гематология. Трансфузиология. Вост. Европа. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 419–427.

14. Клиническое значение биологических маркеров в диагностике инвазивных микозов у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани / И. О. Стома, И. А. Карпов, А. Л. Усс, И. А. Искров // Здоровоохранение. – 2018. – № 9. – С. 57–62.

15. Колонизация гематологических пациентов высокоустойчивыми микроорганизмами: новый взгляд на селективную кишечную деконтаминацию / И. О. Стома, И. А. Искров, И. А. Карпов, И. Ю. Лендина, С. В. Власенкова, В. О. Черняк // Гематология. Трансфузиология. Вост. Европа. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 181–188.

16. Ранние инфекционные осложнения у пациентов с множественной миеломой: эффект пневмококковой вакцинации / И. О. Стома, И. А. Карпов, И. Ю. Лендина, И. А. Искров, А. Л. Усс // Клин. инфектология и паразитология. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 303–309.

17. Стома, И. О. Микробиота кишечника у пациентов с иммуносупрессией: переоценка взглядов на патогенез инфекций кровотока / И. О. Стома // Клин. инфектология и паразитология. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 224–233.

18. Стома, И. О. Фторхинолоны в клинической практике: обоснование антибактериальной профилактики инфекционных осложнений химиотерапии в гематологии / И. О. Стома // Гематология. Трансфузиология. Вост. Европа. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 322–330.

19. Decolonization of intestinal carriage of MDR/XDR gram-negative bacteria with oral colistin in patients with hematological malignancies: results of a randomized controlled trial / I. Stoma, I. Karpov, I. Iskrov, S. Krivenko, A. Uss, S. Vlasenkova, I. Lendina, V. Cherniak, D. Suvorov // *Mediterr J. Hematol. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 10. – DOI:10.4084/MJHID.2018.630.

20. Mesenchymal stem cells transplantation in hematological patients with acute graft-versus-host disease: characteristics and risk factors for infectious complications / I. Stoma, I. Karpov, S. Krivenko, I. Iskrov, N. Milanovich, A. Koritko, A. Uss // *Ann. of Hematol.* – 2018. – Vol. 97, № 5. – P. 885–891.

21. Заместительная терапия иммуноглобулинами у взрослых пациентов гематологического профиля: результаты проспективного исследования / О. В. Герасимович, И. О. Стома, И. А. Искров, И. Ю. Лендина, Н. Ф. Миланович, А. Л. Усс // *Гематология. Трансфузиология. Вост. Европа.* – 2019. – Т. 5, № 1. – С. 9–17.

22. Иммунологическое обоснование сроков вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с множественной миеломой после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / И. О. Стома, В. В. Смольникова, И. А. Искров, И. А. Карпов, В. Ю. Гриневич, И. Ю. Лендина, Е. А. Дерех, О. В. Герасимович // *Мед. журн.* – 2019. – № 1. – С. 108–112.

23. Low levels of procalcitonin or presepsin combined with significantly elevated c-reactive protein may suggest an invasive fungal infection in hematological patients with febrile neutropenia / I. Stoma, I. Karpov, A. Uss, S. Krivenko, I. Iskrov, N. Milanovich, S. Vlasenkova, I. Lendina, K. Belyavskaya, V. Charniak // *HemaSphere.* – 2019. – Vol. 3, № 1. – P. e170.

24. Combination of sepsis biomarkers may indicate an invasive fungal infection in hematological patients / I. Stoma, I. Karpov, A. Uss, S. Krivenko, I. Iskrov, N. Milanovich, S. Vlasenkova, I. Lendina, K. Belyavskaya, V. Cherniak // *Biomarkers.* – 2019. – Vol. 24, № 4. – P. 401–406. – DOI: 10.1080/1354750X.2019.1600023.

Материалы конференций

25. Дифференциальная диагностика герпесвирусных инфекций 6 и 7 типов / С. В. Орлова, А. А. Штыров, И. А. Карпов, И. О. Стома // *Актуальные вопросы инфекционной патологии : материалы науч.-практ. конф. посвящ. 55-летию каф. инфекц. болезней УО «Гродн. гос. мед. ун-т», Гродно, 27 окт. 2017 г. – [Опубл. в журн.] Клин. инфектология и паразитология.* – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 553–555.

26. Стома, И. О. Сепсис у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани: результаты проспективного клинического исследования / И. О. Стома, И. А. Карпов, А. Л. Усс // *Санкт-Петербургский септический форум : материалы межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием / Ком. по здравоохранению Правительства С.-Петерб. [и др.]. – СПб., 2018. – С. 54–59.*

27. Специфическая профилактика пневмококковой инфекции у взрослых пациентов в гематологии: результаты проспективного исследования / Ан. О. Панкратов, Ал. О. Панкратов, А. С. Трубкина, И. Ю. Лендина,

И. А. Искров, И. О. Стома // *Фундаментальная наука в современной медицине 2019* : сб. материалов сателлит. дистанц. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского [и др.]. – Минск, 2019. – С. 393–396.

Тезисы докладов

28. Стома, И. О. Этиотропная терапия инфекций кровотока у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани / И. О. Стома, С. В. Жаворонок // *Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций* : материалы Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 120-летию первой в России кафедры инфекц. болезней Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова, С.-Петербур., 8–9 дек. 2016 г. / Глав. воен.-мед. упр. МО РФ [и др.]. – СПб., 2016. – С. 58.

29. Bloodstream infections after haematopoietic stem cell transplantation: risk factors, etiologic spectrum and predictors of fatal outcome / I. Stoma, A. Uss, N. Milanovich, I. Karpov, I. Iskrov // *Abstracts of the 2016 TTS Congress, Hongkong, 18–23 aug. 2016.* – [Publ.] *Transplantation.* – 2016. – Vol. 100, № 7S. – P. S387. – Abstr. 572.5.

30. Usefulness of presepsin, procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers in patients after hematopoietic stem cell transplantation / I. Stoma, A. Uss, I. Karpov, N. Milanovich, I. Iskrov, I. Lendina // *42nd Annual Meeting of the European society for blood and marrow transplantation : abstr. book, Valencia, 3–6 apr. 2016 / Eur. society for blood and marrow transplantat.* – [Publ.] *Bone Marrow Transplant.* – 2016. – Vol. 51, suppl. 1. – P. S206–S207. – Abstr. P179.

31. Инфекционные осложнения химиотерапии у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани: проспективное клиническое исследование / И. О. Стома, С. В. Жаворонок, И. А. Искров, В. О. Черняк, И. Ю. Лендина // *Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания* : тез. IV Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Сочи, 1–4 нояб. 2017 г. / Междунар. ассоц. специалистов в обл. инфекций [и др.] ; редкол.: В. Н. Городин [и др.]. – Краснодар, 2017. – С. 224–225.

32. Эпидемиологическая характеристика инфекций, вызванных представителями рода *Candida spp.*, у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани / И. О. Стома, С. В. Жаворонок, И. А. Искров, В. О. Черняк // *Обеспечение эпидемического благополучия: вызовы и решения* : материалы XI съезда Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 16–17 нояб. 2017 г. / Федерал. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Всерос. науч.-практ. о-во эпидемиологов, микробиологов и паразитологов ; под ред. А. Ю. Поповой. – СПб., 2017. – С. 382.

33. A case of false positive rapid plasma reagin test syphilis test in autologous HSCT / I. Stoma, N. Milanovich, I. Iskrov, A. Uss, I. Karpov / 20th «State-of-the-art» Educational Course of the Infectious Diseases Working Party, Poznan, 12–14 oct. 2017 / Eur. Soc. for Blood and Marrow Transplantat. – Poznan, 2017. – P. 8. – Abstr. 5.

34. Impact of mucosal colonization with MDR/XDR microorganisms on risk of febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia / I. Stoma, I. Iskrov, I. Lendina, V. Chernyak // Acute leukemias XV. Biology and treatment strategies, Munich, 19–22 febr. 2017. – [Publ.] Ann. of Hematol. – 2017. – Vol. 96, suppl. 1. – Abstr. 97.

35. Стома, И. О. Клинический эффект вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в гематологии: результаты проспективного исследования / И. О. Стома, Е. А. Дерех // Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций : тез. Всерос. ежегод. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию преподавания мед. паразитологии в России, С.-Петерб., 6–7 дек. 2018 г. – [Опубл. в журн.] Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2018. – № 4, прил. 2. – С. 102.

36. Стома, И. О. Факторы микробиома кишечника – предиктор инфекций в гематологии / И. О. Стома, И. А. Карпов, А. Л. Усс // Инфекции и инфекционная безопасность в гематологии и службе крови : тез. V Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, С.-Петерб., 29–30 нояб. 2018 г. – [Опубл. в журн.] Вестн. гематологии. – 2018. – Т. XIV, № 4. – С. 46.

37. Acute graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: risk factors and spectrum of infectious complications / I. Stoma, I. Karpov, N. Milanovich, S. Krivenko, I. Iskrov, A. Uss // Abstracts of the 2018 TTS Congress, Madrid, june 30–5 july 2018. – [Publ.] Transplantation. – 2018. – Vol. 102, № 7S. – P. S674. – Abstr. P.393. – DOI: 10.1097/01.tp.0000543614.39029.f4.

38. Fluoroquinolone prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients protects from gut domination by members of Proteobacteria phylum [Electronic resource] / I. Stoma, Y. Taur, E. Littmann, I. Karpov, E. Fontana, I. Leiner, E. Pamer // 17th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection cum 8th International Infection Control Conference, Hong Kong, 30 aug. – 2 sept. 2018 / Hong Kong Soc. for microbial. and infection, Hong Kong Infect. control nurses' assoc. – Mode of access: <https://b-com.mci-group.com/Abstract/Statistics/AbstractStatisticsViewPage.aspx?AbstractID=421131>. – Date of access: 31.01.2019.

39. Intestinal colonization by multidrug-resistant gram-negative pathogens in hematological patients: reappraisal of selective oral decontamination / I. Stoma, I. Iskrov, A. Uss, N. Milanovich, I. Karpov, I. Lendina // 23rd Congress of

the European Hematology Association : abstr. book, Stockholm, 14–17 june 2018 / Europ. Hematology Assoc. – [Publ.] HemaSphere. – 2018. – Vol. 2, № S1. – P. 543. – Abstr. PS1199.

40. Стома, И. О. Управляемые инфекции у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: иммунологическое обоснование оптимальных сроков пневмококковой вакцинации / И. О. Стома, В. В. Смольникова, И. А. Искров // Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика : материалы Рос. науч.-практ. конф., С.-Петербург, 29 февр. – 1 марта 2019 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации [и др.]. – [Опубл. в журн.] Журн. инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 1, прил. 1. – С. 126–127.

41. Multiple myeloma patients on novel agents: effect of pneumococcal vaccination on incidence of infectious complications / I. Stoma, I. Iskrov, I. Lendina, A. Uss, I. Karpov, V. Cherniak, O. Gerasimovich, A. Trubkina // 2019 Korean Soc. of Hematol. int. conf. & 60th annual meeting, Seoul, 14–16 march 2019. – [Publ.] Blood Res. – 2019. – Vol. 54, suppl. 1. – P. 294. – PP-085.

42. Infections in patients with graft-versus-host disease: clinical impact of mesenchymal stem cells transplantation [Electronic resource] / I. Stoma, I. Iskrov, N. Milanovich, S. Krivenko, I. Karpov, A. Uss // 45th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Frankfurt, 24–27 march 2019. – Mode of access: <https://www.professionalabstracts.com/ebmt2019/iplanner/#/presentation/1504>. – Date of access: 28/03/2019.

43. Gram-negative bloodstream infections as an outcome of gut domination: an observational cohort study [Electronic resource] / I. Stoma, E. Littmann, E. Fontana, S. Morjaria, I. Leiner, Y. Taur, E. G. Pamer // 29th ECCMID, Amsterdam, 13–16 apr. 2019. – Abstr. P2400. – Mode of access: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/?q=P2400&id=2173&L=0&x=0&y=0&tx_solr%5Bfilter%5D%5B0%5D=main_filter_eccmid%253Atrue. – Date of access: 08.04.2019.

44. Инфекционные осложнения у пациентов гематологического профиля: роль заместительной терапии иммуноглобулинами у пациентов на фоне химиотерапии / И. О. Стома, О. В. Герасимович, И. А. Искров, И. Ю. Лендина // Боткинские чтения : сб. тез. Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием, С.-Петербург, 23–24 апр. 2019 г. / Рос. науч. о-во терапевтов им. С. П. Боткина ; под ред. В. И. Мазурова, Е. А. Трофимова. – СПб., 2019. – С. 254–255.

Патент

45. Способ эмпирической антибактериальной терапии при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток : пат. ВУ № 21834 / И. О. Стома, А. Л. Усс, Н. Ф. Миланович, И. А. Искров, И. А. Карпов. – Опубл. 30.04.2018.

Инструкции по применению

46. Метод комплексного лечения пациентов с множественной миеломой на основе применения высокодозной химиотерапии в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на различных этапах консолидации : инструкция по применению № 212-1218 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.12.2018 / Мин. науч.-практ. центр хирургии, трансплантологии и гематологии ; сост.: А. Л. Усс, И. А. Искров, И. О. Стома, Д. Г. Цвирко, И. Ю. Лендина, Т. В. Лебедева, В. В. Смольникова. – Минск, 2018. – 14 с.

47. Методы медицинской профилактики и лечения инфекционных осложнений у взрослых пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани : инструкция по применению № 028-0319 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 25.04.2019 / Мин. науч.-практ. центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Белорус. гос. мед. ун-т ; сост.: И. О. Стома, И. А. Карпов, И. А. Искров, Н. Ф. Миланович, А. Л. Усс, И. Ю. Лендина, В. В. Смольникова, К. И. Белявская, С. В. Власенкова. – Минск, 2019. – 21 с.

РЭЗІЮМЭ

Стома Ігар Алегавіч

Этыятропная тэрапія і медыцынская прафілактыка інфекцый у пацыентаў з пухліннымі захворваннямі крывятворных тканак

Ключавыя словы: інфекцыйныя захворванні, лейкоз, множная міелома, трансплантацыя гемапаэтычных ствалавых клетак, мікрабіём кішачніка, вакцинацыя, інвазіўныя мікозы, кішачная дэкантамінацыя, маркёры сэпсісу, ахоўныя асяроддзі ізаляцыі.

Мэта даследавання: распрацаваць і ўкараніць рацыянальныя метады медыцынскай прафілактыкі і лячэння інфекцый у пацыентаў з пухліннымі захворваннямі крывятворных тканак на аснове характарыстык кішачнага мікрабіёма, клінічных і лабараторных прэдыктараў інфекцыйных ускладненняў.

Метады даследавання: клінічны, малекулярна-генетычны, мікрабіялагічны, імунаферментны, хемілюмінісцэнтны, эпідэміялагічны і статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: упершыню ўсталяваны характарыстыкі кішачнага мікрабіёма, якія з'яўляюцца прэдыктарамі грамадоўных бактэрыяльных інфекцый крывацёку пасля алагеннай трансплантацыі гемапаэтычных ствалавых клетак; упершыню ўстаноўлены ўплыў фторхіналонаў на дамінаванне тыпу *Proteobacteria* ў кішачным мікрабіёме; абгрунтавана схема селектыўнай кішачнай дэкантамінацыі калісцінам у пацыентаў на фоне хіміятэрапіі; упершыню паказана эфектыўнасць камбінацый С-рэактыўнага бялку і пракальцытаніна/прэсэпсіна ў ранняй дыягностыцы інвазіўных мікозаў; упершыню ўстаноўлены аптымальны тэрмін увядзення першай дозы кан'югаванай пнеўмакокавай вакцыны пасля аўталагічнай трансплантацыі гемапаэтычных ствалавых клетак; упершыню атрымана комплекснае абгрунтаванне ўкаранення стацыянарных ахоўных сістэм ізаляцыі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя даныя могуць быць выкарыстаны для зніжэння частаты інфекцыйных ускладненняў у пацыентаў з пухліннымі захворваннямі крывятворных тканак, у тым ліку пасля трансплантацыі гемапаэтычных ствалавых клетак, своечасовага выяўлення інфекцый і прызначэння рацыянальнай этыятропнай тэрапіі.

Галіна прымянення: інфекцыйныя хваробы, гематалогія, транспланталогія.

РЕЗЮМЕ

Стома Игорь Олегович

Этиотропная терапия и медицинская профилактика инфекций у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани

Ключевые слова: инфекционные заболевания, лейкозы, множественная миелома, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, микробиом кишечника, вакцинация, инвазивные микозы, кишечная деконтаминация, маркеры сепсиса, защитные среды изоляции.

Цель исследования: разработать и внедрить рациональные методы медицинской профилактики и лечения инфекций у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани на основе характеристик кишечного микробиома, клинических и лабораторных предикторов инфекционных осложнений.

Методы исследования: клинический, молекулярно-генетический, микробиологический, иммуноферментный, хемилюминесцентный, эпидемиологический и статистический.

Полученные результаты и их новизна: впервые установлены характеристики кишечного микробиома, являющиеся предикторами грамтрицательных бактериальных инфекций кровотока после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток; впервые установлено влияние фторхинолонов на доминирование типа *Proteobacteria* в кишечном микробиоме; обоснована схема селективной кишечной деконтаминации колистином у пациентов на фоне химиотерапии; впервые показана эффективность комбинаций С-реактивного белка и прокальцитонина/пресепсина в ранней диагностике инвазивных микозов; впервые установлен оптимальный срок введения первой дозы конъюгированной пневмококковой вакцины после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток; впервые получено комплексное обоснование внедрения стационарных защитных систем изоляции.

Рекомендации по использованию: полученные данные могут быть использованы для снижения частоты инфекционных осложнений у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани, в том числе после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, своевременного выявления инфекций и назначения рациональной этиотропной терапии.

Область применения: инфекционные болезни, гематология, трансплантология.

SUMMARY

Stoma Igor

Etiotropic therapy and medical prevention of infections in patients with hematological neoplasms

Key words: infectious diseases, leukemias, multiple myeloma, hematopoietic stem cell transplantation, intestinal microbiome, vaccination, invasive mycoses, intestinal decontamination, sepsis markers, protective isolation environment.

Aim: to develop and implement rational methods for the medical prevention and treatment of infections in patients with hematological neoplasms based on the characteristics of the intestinal microbiome, clinical and laboratory predictors of infectious complications.

Methods: clinical, molecular genetics, microbiological, immunoassay, chemiluminescent, epidemiological and statistical.

Results: for the first time, the characteristics of the intestinal microbiome, as predictors of gram-negative bacterial bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, have been established; for the first time, the effect of fluoroquinolones against the domination of the *Proteobacteria* type in the intestinal microbiome was established; a scheme of selective intestinal decontamination with colistin in patients during chemotherapy was suggested; for the first time, the effectiveness of combinations of C-reactive protein and procalcitonin/presepsin in the early diagnosis of invasive mycoses was shown; for the first time, the optimal timing of the first dose of the conjugated pneumococcal vaccine after autologous hematopoietic stem cell transplantation was established; for the first time received a comprehensive justification for the implementation of protective isolation environment systems.

Recommendations for the use: the obtained data can be used to reduce the incidence of infectious complications in patients with hematological neoplasms, including hematopoietic stem cell transplant recipients, timely detection of infections and the prescription of rational etiotropic therapy.

Field of application: infectious diseases, hematology, transplantology.

Подписано в печать 02.12.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,25. Тираж 60 экз. Заказ 667.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.