

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Применение антибиотиков при фебрильной нейтропении у больных острыми лейкозами

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

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

РЕФЕРАТ

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

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

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

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

ANTINEOPLASTIC THERAPY COMPLICATIONS

Antibiotic Treatment of Febrile Neutropenia in Patients with Acute Leukemia

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

Получено: 2 июля 2017 г.

Принято в печать: 20 октября 2017 г.

Received: July 2, 2017

Accepted: October 20, 2017

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

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

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

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

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

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

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

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

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

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Противогрибковые препараты: вориконазол (n = 16), эхинокандины (n = 8), амфотерицин-В (n = 6), флуконазол (n = 2).
** Другие препараты: колистин (n = 7), тигециклин (n = 1), моксифлоксацин (n = 1).

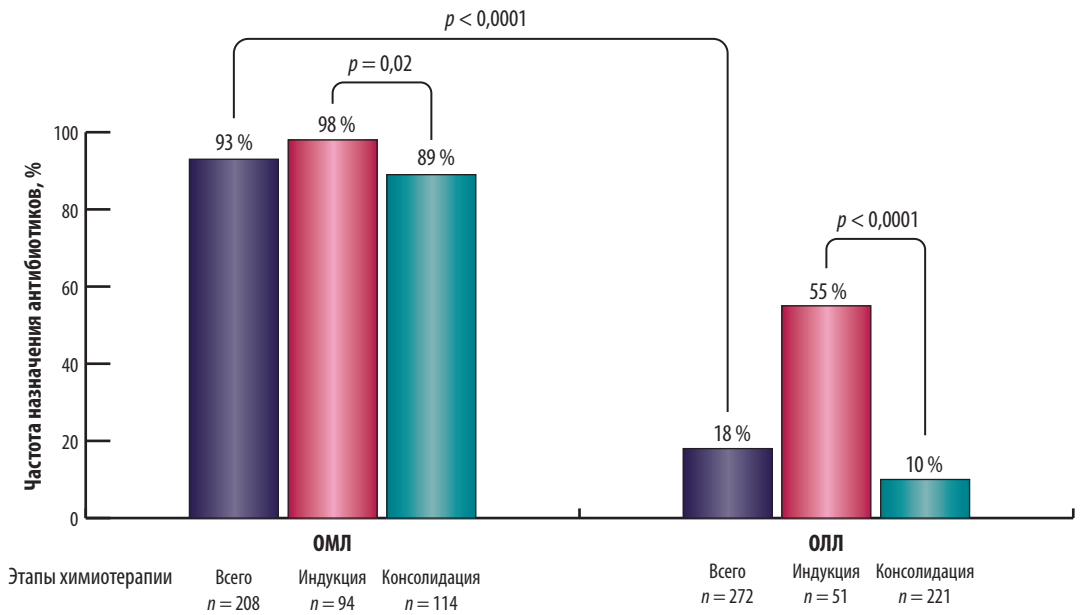


Рис. 1. Частота назначения антибиотиков у больных острыми миелоидными (ОМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) на этапах индукции и консолидации

Fig. 1. The frequency of antibiotic administration in patients with acute myeloid (OML) and lymphoblastic leukemia (OLL) during the induction and consolidation chemotherapy

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

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

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

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

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

* $p \leq 0,05$.
** Противогрибковые препараты: вориконазол ($n = 16$), эхинокандины ($n = 8$), амфотерицин-В ($n = 6$), флуконазол ($n = 2$).
*** Другие препараты: колистин ($n = 7$), тигециклин ($n = 1$), моксифлоксацин ($n = 1$).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Показатель	Лихорадка неясной этиологии	Клинически и микробиологически доказанная инфекция	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
Назначение антибиотиков 1-го этапа, <i>n</i>	89	153	—	—
Замена антибиотиков 1-го этапа на карбапенемы, <i>n</i>	34 (38 %)	102 (66 %)	3,2 (1,9–5,6)	< 0,0001
Излечение при назначении β-лактамовых антибиотиков, <i>n</i> , в т. ч.:	62 (70 %)	92 (60 %)	1,5 (0,9–2,7)	0,170
антибиотики 1-го этапа	40 (45 %)	34 (22 %)	2,9 (1,6–5,0)	0,003
карбапенемы	20 (23 %)	39 (26 %)	1,2 (0,6–2,2)	0,640
антибиотики 1-го этапа или карбапенемы в сочетании с амикацином	2 (2 %)	19 (12 %)	6,2 (1,4–27,2)	0,008
Излечение при назначении β-лактамовых антибиотиков в сочетании с другими препаратами, <i>n</i> , в т. ч.:	15 (17 %)	66 (43 %)	3,7 (2,0–7,1)	< 0,0001
противогрибковые*	4 (5 %)	28 (18 %)	4,8 (1,6–14,1)	0,002
ко-тримоксазол	—	12 (8 %)	—	0,005
ванкомицин или даптомицин	2 (2 %)	18 (12 %)	5,8 (1,3–25,6)	0,008
ацикловир	7 (8 %)	1 (1 %)	13,0 (1,6–107,3)	0,004
другие**	2 (2 %)	7 (5 %)	2,1 (0,4–10,3)	0,050
Средняя (диапазон) длительность применения антибиотиков, дни	10 (2–32)	15 (3–70)	—	< 0,0001
Средняя (диапазон) длительность применения карбапенемов, дни	7,5 (1–19)	10,5 (2–65)	—	< 0,0001

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

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

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

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

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

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

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

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

ОБСУЖДЕНИЕ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

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

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

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

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

