



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.1.005>



Усс М.А.<sup>1</sup>✉, Стома И.О.<sup>2</sup>, Миланович Н.Ф.<sup>1</sup>, Губанова Т.Н.<sup>1</sup>, Усс А.Л.<sup>1</sup>, Ковалев А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

## Состав микробиома кишечника и риск бактериальных инфекций у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования – Усс М.А., Стома И.О., Миланович Н.Ф.; сбор и обработка данных – Усс М.А., Губанова Т.Н.; анализ и интерпретация данных – Усс М.А., Ковалев А.А.; предоставление материалов исследования – Усс М.А., Стома И.О.; подготовка рукописи – Усс М.А.; редактирование – Стома И.О.; окончательное одобрение рукописи – все авторы.

Подана: 08.02.2024

Принята: 05.03.2024

Контакты: [mikhail.uss@mail.ru](mailto:mikhail.uss@mail.ru)

### Резюме

Инфекционные осложнения являются одной из ведущих причин смертности у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Возможности в области выделения микроорганизмов методом секвенирования ДНК позволяют провести идентификацию микроорганизмов кожи, слизистых, и в первую очередь кишечника, для их филогенетического описания и оценки взаимодействия с организмом хозяина. В настоящем исследовании нами был изучен состав микробиома кишечника 70 пациентов после аллогенной или аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и получены данные о повышении риска возникновения у пациентов в посттрансплантационной цитопении таких инфекционных осложнений, как сепсис, фебрильная нейтропения, возбудителя при росте представленности грамотрицательных бактерий типа *Proteobacteria*.

**Ключевые слова:** трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, микробиом кишечника, инфекционные осложнения

Uss M.<sup>1</sup>, Stoma I.<sup>2</sup>, Milanovich N.<sup>1</sup>, Gubanova T.<sup>1</sup>, Uss A.<sup>1</sup>, Kovalev A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology,  
Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

## Composition of the Gut Microbiome and the Risk of Bacterial Infections in Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplantation

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** research concept and design – Uss M., Stoma I., Milanovich N.; data collection and processing – Uss M., Gubanova T.; data analysis and interpretation – Uss M., Kovalev A.; provision of research materials – Uss M., Stoma I.; preparation of the manuscript – Uss M.; editing – Stoma I.; final approval of the manuscript – all authors.

Submitted: 08.02.2024

Accepted: 05.03.2024

Contacts: mikhail.uss@mail.ru

### Abstract

---

Infectious complications are one of the leading causes of mortality in patients after hematopoietic stem cell transplantation. Opportunities in the field of isolating microorganisms using DNA sequencing make it possible to identify microorganisms of the skin, mucous, and, first of all, the intestine, for their phylogenetic description and assessment of interaction with the host organism. In the present study, we studied the composition of the gut microbiota of 70 patients after allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplantation and obtained data on an increased risk of infectious complications such as sepsis, febrile neutropenia and bloodstream infection in patients with post-transplant cytopenia, with an increase in the prevalence of gram-negative bacteria of the Proteobacteria type.

**Keywords:** hematopoietic stem cell transplantation, gut microbiota, infectious complications

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекции остаются наиболее частыми осложнениями у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а также ведущей причиной смертности данных пациентов во многих трансплантационных центрах.

В ранний период, до восстановления количества нейтрофилов более 0,5, наиболее частая причина инфекционных осложнений – это бактериальные инфекции. Основным источником микробной инфекции являются флора желудочно-кишечного тракта и центральные венозные катетеры [1].

Значительно чаще бактериальные инфекции регистрируются у пациентов после аллогенной ТГСК. Так, частота развития инфекции кровотока (ИК) у пациентов после аллогенной ТГСК составляет 9–40% и от 1% до 8% при аутологичной трансплантации соответственно [2–4]. Смертность при развитии ИК может составлять от 5% до 60%, в случае обнаружения полирезистентных штаммов.



В целом микробиологическое подтверждение у пациентов с нейтропенией удается получить лишь в 30–40% случаев [5, 6]. При дополнительном анализе образцов крови пациентов с фебрильной нейтропенией (ФН) методом секвенирования нового поколения (NGS) микроорганизм был выделен дополнительно в 17% [7]. В этиологической структуре бактериальных инфекционных осложнений у взрослых пациентов после ТГСК в Республике Беларусь сильно преобладают грамотрицательные возбудители (70,5%) [8].

Наиболее частое инфекционное осложнение у реципиентов ГСК – ФН, которая регистрируется с одинаковой частотой у пациентов после аутологичной или аллогенной ТГСК, ассоциировано со смертностью до 10%. При развитии подтвержденной инфекции кровотока на фоне ФН смертность может достигать 24% [8–11]. Опубликованы данные, что длительность, глубина нейтропении и число выражей лихорадки ассоциированы с ухудшением исходов у пациентов [12, 13]. Само состояние ФН не может быть причиной смерти пациента, но является значимым фактором риска развития тяжелых инфекционных процессов.

Развившись в процессе проведения химиотерапии, эпизод ФН зачастую приводит к редукции дозы химиопрепаратов или отсрочке лечения, что приводит к ухудшению результатов программной терапии [14–16].

Профилактическое применение антибактериальных препаратов, с одной стороны, может снижать частоту развития фебрильной нейтропении [5, 17], с другой – ведет к росту резистентных форм микроорганизмов [17–19].

В Республике Беларусь имеется стойкая тенденция роста частоты грамотрицательных инфекций у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани. В настоящее время более 70% представителей семейства *Enterobacteriaceae* spp., выделенных из культуры крови, устойчивы к цефалоспорином, среди изолятов *A. Baumannii* и *P. Aeruginosa* более 95% устойчивы к карбапенемам. Метициллин-резистентные стафилококки составляют 78% от выделенных изолятов коагулазонегативных стафилококков [20, 21].

По некоторым данным, доминирование или резкий рост представленности отдельных таксонов является фактором риска развития бактериемии, обусловленной доминирующим видом бактерий. В частности, рост представленности бактерий рода *Enterococcus* и типа *Proteobacteria*, по данным некоторых авторов, связан с увеличением частоты ИК, вызванных этими микроорганизмами [22–25]. Доминирование в составе микробиома кишечника *Gamma*proteobacteria, класса *Proteobacteria*, порядка *Enterobacteriaceae* может быть ассоциировано со снижением общей выживаемости после ТГСК, независимо от сопутствующей патологии и сопроводительной терапии [26].

Исходная плотность некоторых таксонов до начала химиотерапии также выделяется некоторыми авторами в качестве независимого предиктора развития ФН и других инфекционных осложнений [27].

Применение различных антибактериальных препаратов в качестве неселективной кишечной деконтаминации может изменять состав микробиома кишечника, однако не всегда ведет к положительному исходу. В частности, применение метронидазола у пациентов при ТГСК вело к повышенному риску доминирования энтерококков [28, 29], а назначение антибактериальных препаратов из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин и левофлоксацин) было связано с более низким риском доминирования протеобактерий и, соответственно, инфекции кровотока [23].

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Коллекция образцов стула проводилась у пациентов после аллогенной и аутологичной пересадки костного мозга. Протокол исследования был утвержден этической комиссией ГУ «МНПЦ ХТиГ» (протокол № 10, 2019). Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, а также критериями STROBE для наблюдательных исследований.

В исследование было включено 105 образцов стула от 70 пациентов на различных сроках: до трансплантации (n=64) и в период нейтропении (n=41). Образцы стула (n=35), собранные после восстановления показателей периферической крови, в анализ не включались в связи с незначительным риском развития тяжелых бактериальных осложнений после приживления трансплантата.

**Таблица 1**  
**Общая характеристика пациентов, включенных в исследование**  
**Table 1**  
**General characteristics of patients included in the study**

Характеристика	Показатель, n (%)
Возраст, Me	37 лет
Женский пол	33 (47,14%)
<b>Основное заболевание</b>	
Острый лейкоз:	
– ОМЛ	14 (20%)
– ОЛЛ	12 (17%)
– Бифенотипический лейкоз	3 (4%)
<b>Лимфома:</b>	
– Лимфома Ходжкина	17 (24%)
– Неходжкинская лимфома	13 (19%)
– Множественная миелома	4 (6%)
– Хронический миелолейкоз	2 (3%)
– Апластическая анемия	4 (6%)
– Миелодиспластический синдром	1 (1%)
<b>Вид трансплантации</b>	
– Аутологичная	34 (49%)
– Аллогенная	36 (51%)
– Родственная	11 (31%)
– Неродственная:	25 (69%)
– MUD	11 (44%)
– MMUD	13 (56%)
<b>Статус до ТГСК</b>	
– Ремиссия 1	36 (51%)
– Ремиссия >1	23 (33%)
– R/R	7 (10%)
<b>Источник трансплантата</b>	
– Периферические стволовые клетки	66 (94%)
– Костный мозг	4 (6%)
<b>Режим кондиционирования</b>	
– Миелоаблативный	9 (25%)
– Сниженной интенсивности	27 (75%)



Возраст пациентов составил от 18 до 65 лет, средний возраст исследуемой группы – 38 лет, медиана возраста – 37 лет. Среди пациентов 52,86% (n=37) мужчин и 47,14% (n=33) женщин. Аутологичная трансплантация была выполнена 48,6% (n=34) пациентам, аллогенная – 51,4% (n=36). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

ФН диагностировалась при однократном повышении температуры тела пациента выше 38,3 °С или при температуре выше 38,0 °С на протяжении не менее часа, при абсолютном числе нейтрофилов менее 500 кл/мкл. ФН возникла у 48% пациентов (n=32), медиана времени возникновения ФН – 5-й день после ТГСК, в 12 случаях длительность ФН не превышала 1 день, в 8 случаях – 2 дня и менее, в 12 случаях – превышала 2 дня. Сепсис диагностировался при наличии более 2 баллов по шкале SOFA [30] и был выявлен у 37% (n=26) пациентов. Инфекция кровотока диагностировалась при положительном посеве культуры крови на стерильность, возбудитель был выделен у 11% (n=7) пациентов, в 5 случаях – *Kl. pneumoniae*, в 1 случае – *St. epidermidis* и в 1 случае – *Acinetobacter baumannii*.

Всем пациентам проводилась кишечная деконтаминация ципрофлоксацином и профилактика пневмоцистной инфекции бисептолом. Терапия бактериальных осложнений осуществлялась согласно инструкции по применению «Методы медицинской профилактики и лечения инфекционных осложнений у взрослых пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани» [31].

Пациентов относили в группы инфекционных осложнений в том случае, если ФН, сепсис или ИК развивались либо после коллекции биологического материала, либо за 3 дня и менее до сбора стула пациента.

Оценка микробиома кишечника была основана на определении последовательности переменных областей (V3–V4) высококонсервативного гена, кодирующего 16s субъединицу рибосомальной РНК (16S rPНК) микроорганизмов на платформе Miseq (Illumina, USA). Анализ качества выполнялся в программе FASTQC [32]. Филогенетическая классификация до видового уровня выполнялась на основании Байесовской модели [33].

Для определения различий между группами применялся непараметрический метод – тест Манна – Уитни (U-Тест). Влияние таксона на клиническую характеристику считалось значимым при подтверждении 2 методами и более. Предпочтение отдавалось многомерным методам анализа (DESeq2, LinDA, ZicoSeq и ANCOMBC). Для поправки на множественную проверку гипотез использовали метод Бенджамини – Хохберга. Результаты считали значимыми при  $P < 0,05$  и  $P_{adj} < 0,15$ . Таксоны с медианой представленности менее 0,01% не учитывались при окончательной интерпретации данных для снижения шума.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таксономический состав микробиома кишечника и его разнообразие до проведения курса высокодозной полихимиотерапии и трансплантации стволовых клеток не оказали значимого влияния на частоту развития основных инфекционных осложнений после ТГСК: ФН, сепсис, инфекция кровотока.

В свою очередь состав микробиома кишечника в образцах стула пациентов после ТГСК, собранных в период нейтропении, значимо влиял на частоту развития бактериальных осложнений при агранулоцитозе.

Большая представленность класса Gammaproteobacteria, порядка Enterobacterales и семейства Enterobacteriaceae в микробиоме кишечника пациентов после ТГСК значимо влияла на частоту развития ФН и сепсиса. Тип Proteobacteria в свою очередь оказывал значимое влияние как на частоту развития ФН и сепсиса, так и на частоту развития инфекции кровотока у пациентов с учетом всех выделенных возбудителей (рис. 1, 2).

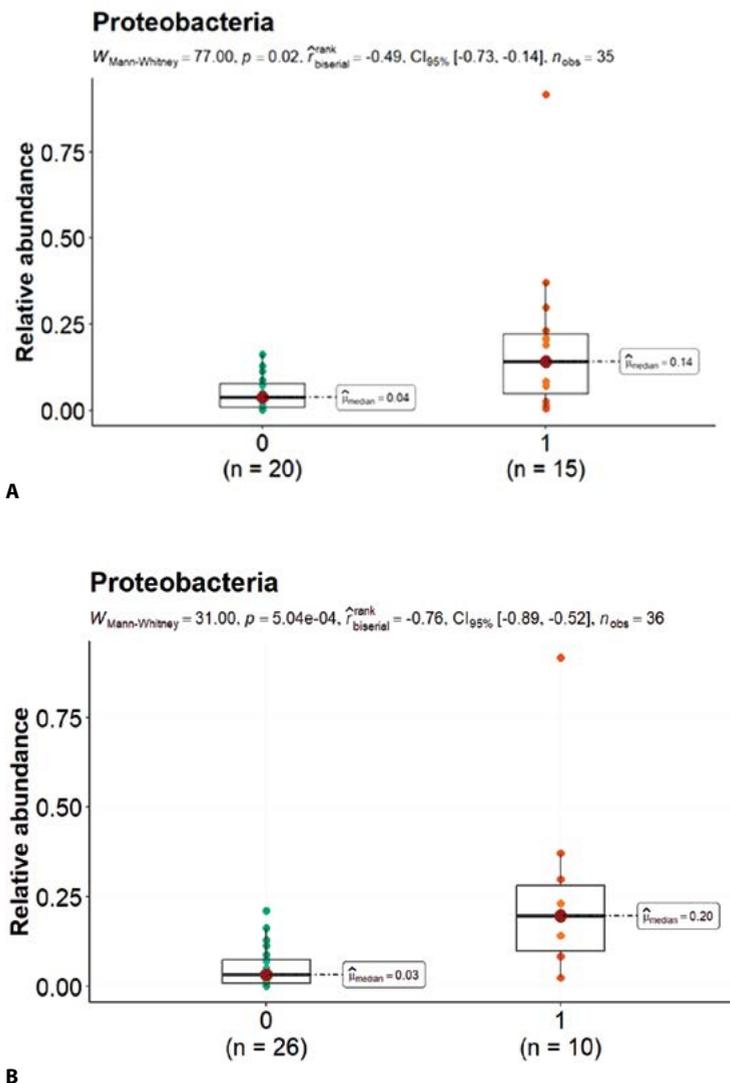
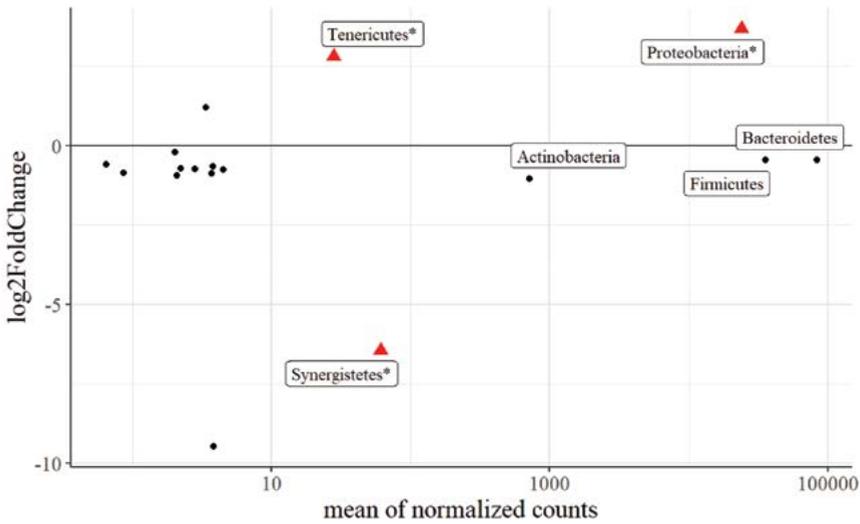


Рис. 1. График сравнения относительной представленности типа Proteobacteria в микробиоме кишечника пациентов после ТГСК в зависимости от развития ФН (А) и сепсиса (В)  
Fig. 1. Graph comparing the relative representation of the Proteobacteria phylum in the gut microbiota of patients after HSCT depending on the development of FN (A) and sepsis (B)



**Рис. 2. График дифференциальной представленности типов бактерий в микробиоме кишечника после ТГСК в зависимости от развития инфекции кровотока**  
**Fig. 2. Graph of differential representation of bacterial types in the gut microbiota after HSCT depending on the development of bloodstream infection**

Наибольшее число таксонов, значимо влияющих на частоту развития инфекционных осложнений, было обнаружено на уровне родов бактерий. Частота развития фебрильной нейтропении и сепсиса у пациентов после ТГСК была значимо выше при более высокой представленности родов *Escherichia*, *Salmonella* и *Klebsiella*. В частности, род *Escherichia* у пациентов без ФН занимал 2-е место по числу прочтений с медианой представленности 0,11% [0,00; 0,6], а у пациентов с ФН уже 4-е место с медианой представленности 1,05% [0,09; 4,69]. Такая же картина наблюдалась и у родов *Salmonella*: 26-е место и медиана представленности 0,04% [0,00; 0,59] и 3-е место с медианой представленности 1,24% [0,25; 2,20], *Klebsiella*: 28-е место и медиана представленности 0,01% [0,00; 0,30] и 5-е место с медианой представленности 0,74% [0,09; 2,95].

В табл. 2 представлены медианные значения представленности различных таксонов бактерий в микробиоме кишечника пациентов.

В дальнейшем, анализируя состав микробиома кишечника пациентов с положительным посевом культуры крови на *Kl. pneumoniae*, как наиболее частый из выделенных возбудителей, кроме достоверного влияния типа *Proteobacteria* на частоту развития ИК, нами были получены данные о более частом развитии инфекции кровотока, вызванной *Kl. pneumoniae*, при большей плотности класса *Gamma*proteobacteria, семейства *Enterobacteriaceae* и рода *Klebsiella* в образцах стула пациентов (табл. 3, рис. 3). Все указанные таксоны были более представлены, чем в предшествующем анализе, в частности медиана представленности рода *Klebsiella* составила 12,29% [6,26; 24,76] у пациентов с положительной культурой крови на *Kl. pneumoniae* против 6,26% [0,18; 18,52] для пациентов с любым выделенным возбудителем.

**Таблица 2**

**Значение медианы представленности определенных таксонов бактерий в составе микробиома кишечника пациентов при ТГСК на различных сроках трансплантации в зависимости от развития некоторых инфекционных осложнений**

**Table 2**

**The median value of the representation of certain bacterial taxa in the gut microbiota of patients undergoing HSCT at different stages of transplantation, depending on the development of certain infectious complications**

Срок забора образца стула	Taxa	Me без ФН	Me с ФН	Me без сепсиса	Me с сепсисом	Me без ИК	Me с ИК
До ТГСК	Enterococcaceae	<0,01%	<0,01%	<0,01%	<0,01%	–	–
	Enterococcus	<0,01%	<0,01%	<0,01%	<0,01%	–	–
	Staphylococcus	<0,01%	<0,01%	–	–	–	–
До приживления	Proteobacteria	3,77%*	14,19%*	3,24%*	19,68%*	4,58%*	15,75%*
	Gammaproteobacteria	0,32%*	10,8%*	0,52%*	14,38%*	2,01%	10,65%
	Enterobacteriales	0,25%*	10,58%*	0,44%*	12,04%*	1,72%	10,61%
	Enterobacteriaceae	0,21%*	7,54%*	0,38%*	9,81%*	1,42%	7,87%
	Enterococcaceae	<0,1%	<0,1%	0,08%	1,62%	0,08%	1,75%
	Streptococcaceae	0,12%	0,42%	–	–	–	–
	Escherichia	0,11%*	1,05%*	0,16%*	1,89%*	0,3%	0,3%
	Salmonella	0,04%*	1,24%*	0,07%*	1,64%*	0,3%	0,74%
	Shigella	0%	0,06%	0,01%	0,15%	0,03%	0,03%
	Klebsiella	0,01%*	0,74%*	0,03%*	1,43%*	0,11%	6,26%
	Enterococcus	<0,1%	<0,1%	0,03%	2,29%	0,03%	2,26%
	Staphylococcus	<0,01%	<0,01%	<0,01%	<0,01%	<0,01%	<0,01%
	Acinetobacter	–	–	<0,01%	<0,01%	–	–
Streptococcus	0,12%	0,43%	–	–	–	–	

Примечание: \* подтверждение значимого влияния указанного таксона на инфекционный процесс 2 и более методами.

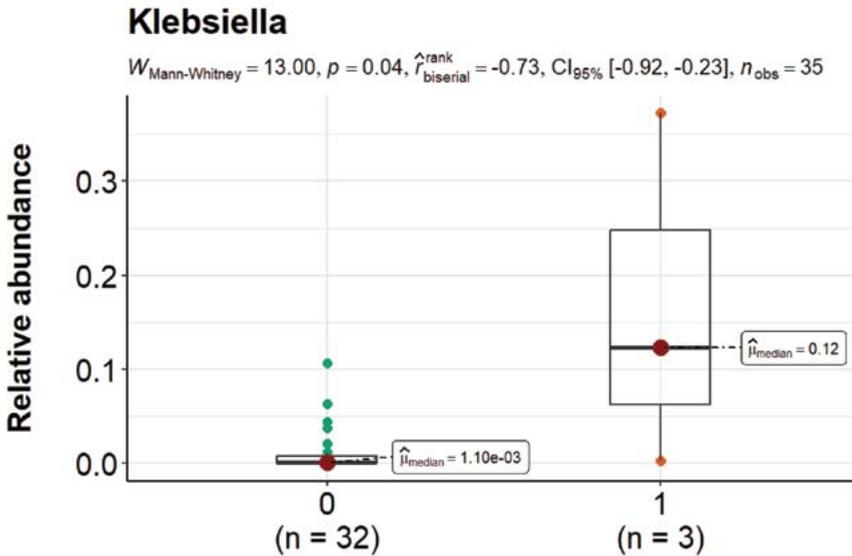
**Таблица 3**

**Результаты моделей DESeq2, ZicoSeq и ANCOMBC при оценке влияния состава микробиоты кишечника после ТГСК на развитие инфекции кровотока, вызванной Kl. pneumoniae, на различных таксономических уровнях**

**Table 3**

**Results of DESeq2, ZicoSeq and ANCOMBC models assessing the influence of gut microbiota composition after HSCT on the development of bloodstream infection caused by Kl. pneumoniae at different taxonomic levels**

DESeq2			
Taxa	log2FoldChange	p	p adj
Phylum Proteobacteria	4.0206	0.0017	0.0134
Class Gammaproteobacteria	4.2528	0.0043	0.0417
Family Enterobacteriaceae	5.3793	0.0011	0.0311
ZicoSeq			
Taxa	R2	p	padj
Phylum Proteobacteria	0.2575	0.0006	0.0101
Family Enterobacteriaceae	0.2443	0.028	0.1004
Genus Klebsiella	0.3087	0.017	0.0578
ANCOMBC			
Taxa	Beta_LFC	p	p adj
Class Gammaproteobacteria	3.2769	0.0482	0.1239
Genus Klebsiella	4.0387	0.0070	0.0809



**Рис. 3. График сравнения относительной представленности рода *Klebsiella* в микробиоме кишечника после ТГСК в зависимости от развития инфекции кровотока, вызванной *Kl. pneumoniae***

**Fig. 3. Graph comparing the relative abundance of the genus *Klebsiella* in the gut microbiome after HSCT depending on the development of bloodstream infection caused by *Kl. pneumoniae***

Значимое влияние на частоту развития инфекционных осложнений у пациентов после ТГСК оказали исключительно грамотрицательные бактерии типа *Proteobacteria*, что соответствует распространенности возбудителей инфекционных осложнений у пациентов с ОЗКТ, находящихся на лечении в гематологических стационарах ГУ «МНПЦ ХТиг».

Состав микробиома кишечника и его биоразнообразие не оказывали значимого влияния на длительность гипертермии у пациентов с фебрильной нейтропенией, а также уровень провоспалительных маркеров (прокальцитонин / С-реактивный белок) у пациентов после аутологичной или аллогенной ТГСК.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения метагеномного секвенирования 16S рНК образцов стула пациентов после аутологичной и аллогенной ТГСК нарастание плотности грамотрицательных бактерий, относящихся к типу *Proteobacteria*, нами было определено как независимый предиктор развития таких инфекционных осложнений, как фебрильная нейтропения и сепсис. Важно отметить, что более высокая плотность грамотрицательных бактерий была ассоциирована не только с доказанной инфекцией кровотока, что было ранее подтверждено Stoma et al. [25], вызванной бактериями того же рода, но и с инфекционными осложнениями без выделенного возбудителя, такими как сепсис и фебрильная нейтропения. В свою очередь представленность

бактерий типа *Proteobacteria* и других бактериальных таксонов не влияла на длительность лихорадки у пациентов с ФН, а также уровень провоспалительных маркеров в плазме пациентов. Наибольшая представленность рода *Klebsiella* в микробиоме кишечника была определена в образцах стула пациентов с развившейся впоследствии ИК и с положительной культурой крови на *Kl. pneumoniae*.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirel T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*. 2016; 22:505–514.
2. Sophie Hiermeier, Matthias Eyrich, Matthias Wölfl, Paul-Gerhardt Schlegel, Verena Wiegering. Early and late complications following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A retrospective analysis over 11 years. *PLoS One*. 2018; 13(10):e0204914. Published online; 2018; Oct 16. doi: 10.1371/journal.pone.0204914.
3. Riad Amer et al. Epidemiology of early infections and predictors of mortality after autologous hematopoietic stem-cell transplantation among multiple myeloma, Hodgkin, and non-Hodgkin lymphoma: the first experience from Palestine. Published online; 2022; Sep 7. DOI: 10.1186/s12879-022-07709-4.
4. Jessica Gill et al. Bacterial Bloodstream Infections after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Etiology, Risk Factors and Outcome in a Single-Center Study. *Microorganisms*. 2023; 11(3):742.
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:e56–e93.
6. Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Gribanova E.O., Malchikova A.O., Korobova A.G., Frolova I.N., Savchenko V.G. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2017; 62(11):9–15. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-1-9-15>.
7. Kazuhiro Horiba et al. Next-Generation Sequencing to Detect Pathogens in Pediatric Febrile Neutropenia: A Single-Center Retrospective Study of 112 Cases. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Nov; 8(11):ofab223.
8. Stoma I. (2016) *Etiotropic therapy of bacterial infections in adult patients during hematopoietic stem cell transplantation* (PhD Thesis). Minsk, 12 p. (in Russian).
9. Jessie Signorelli et al. Incidence of Febrile Neutropenia in Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients on levofloxacin prophylaxis. *Transpl Infect Dis*. 2020 Apr; 22(2):e13225. DOI: 10.1111/tid.13225.
10. Jaffar A. Al-Tawfiq, Kareem Hinedi, Hanan Khairallah et al. Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten-year longitudinal study. *Journal of Infection and Public Health*. 2019; 12(3):364–3664.
11. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., Boeckh M.J., Ito J.I., Mullen C.A., et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2011; 52:427–431.
12. Bothra M., Seth R., Kapil A., Dwivedi S.N., Bhatnagar S., Xess I. Evaluation of predictors of adverse outcome in febrile neutropenic episodes in pediatric oncology patients. *Indian J. Pediatr*. 2013; 80:297–302. DOI: 10.1007/s12098-012-0925-3.
13. Freifeld A., Pizzo P.A. The outpatient management of febrile neutropenic in cancer patients. *Oncology*. 1996; 10:599–616.
14. Leonard RCF, Miles D, Thomas R, on behalf of the UK Breast Cancer Neutropenia Audit Group (2003) Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy: UK audit of primary breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2003; 89(11):2062–2068.
15. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C (1995) Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*. 1995; 332:901–906. DOI: 10.1056/NEJM199504063321401.
16. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, Perez-Fidalgo A, Magro A, Rosello S, Garcia-Garre E, Martin P, Bosch A, Lluch A (2006) Impact of chemotherapy dose-related factors on survival in breast cancer patients treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2006; 24(18): Abstract 668. DOI:10.1200/jco.2006.24.18\_suppl.668.
17. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2011; 24:545–553.
18. von Baum H, Sigge A, Bommer M, et al. Moxifloxacin prophylaxis in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58:891–894.
19. Jessie Signorelli et al. Incidence of Febrile Neutropenia in Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) Recipients on levofloxacin prophylaxis. *Transpl Infect Dis*. 2020; 22(2):e13225. DOI: 10.1111/tid.13225.
20. Lendina I., Stoma I., Iskrov I., Uss A., Karpov I., Vlasenkova S. Antibacterial therapy in patients with acute leukemia. *Healthcare*. 2015; 1:71–74. (in Russian)
21. Stoma I., Karpov I., Uss A., Milanovich N., Vlasenkova S. Empirical antibacterial therapy of infectious complications in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical. Infectology and parasitology*. 2014; 3:19–30. (in Russian)
22. Ubeda C., Taur Y., Jenq R.R., Equinda M.J., Son T., Samstein M., Viale A., Socci N.D., van den Brink M.R., Kamboj M., et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest*. 2010; 120:4332–41.
23. Taur Y., Xavier J.B., Lipuma L., Ubeda C., Goldberg J, Gbourne A., Lee Y.J., Dubin K.A., Socci N.D., Viale A., et al. Intestinal Domination and the Risk of Bacteremia in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis* 2012; 55:905–14.
24. Matthew S. Kelly et al. Gut Colonization Preceding Mucosal Barrier Injury Bloodstream Infection in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Nov; 25(11): 2274–2280.
25. Stoma I., Eric R. Littmann, Jonathan U. Peled, Sergio Giral, Marcel R.M. van den Brink, Eric G. Pamer, Ying Taur. Compositional Flux Within the Intestinal Microbiota and Risk for Bloodstream Infection With Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis*. 2021; 6; 73(11):e4627–e4635. doi: 10.1093/cid/ciaa068.
26. Harris B., Morjaria S.M., Littmann E.R., Geyer A.I., Stover D.E., Barker J.N., Giral S.A., Taur Y., Pamer E.G. Gut Microbiota Predict Pulmonary Infiltrates after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194:450–63.



27. Hana Hakim et al. Gut Microbiome Composition Predicts Infection Risk During Chemotherapy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Infect Dis*. 2018 Aug 15; 67(4):541–548.
28. Pultz N.J., Stiefel U., Subramanyan S., Helfand M.S., Donskey C.J. Mechanisms by which anaerobic microbiota inhibit the establishment in mice of intestinal colonization by vancomycin-resistant *Enterococcus*. *J Infect Dis*. 2005; 191:949–56.
29. Edmond M.B., Ober J.F., Weinbaum D.L., Pfaller M.A., Hwang T., Sanford M.D., Wenzel R.P. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis*. 1995; 20:1126–33.
30. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016; 315:801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
31. Stoma I., Karpov I., Iskrov I., Milanovich N., Uss A., Lendina I., Smolnikova V., Belyavskaya K., Vlasenkova S. Methods of medical prevention and treatment of infectious complications in adult oncohematological patients: instructions for use No. 028-0319. Ministry of Health of the Republic Belarus 04.25.2012. Minsk Scientific and practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Belarus. State medical University. 2019. 21 p
32. Andrews S. (2010). FastQC: A Quality Control Tool for High Throughput Sequence Data [Online]. Available online at: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
33. Lu J., Breitwieser F.P., Thielen P., Salzberg S.L. Bracken: estimating species abundance in metagenomics data. *PeerJ Computer Science*. 2017; 3:e104. doi: 10.7717/peerj-cs.104