

УДК: 616.155.392-036.11-06:[616-022-02:615.015.8]

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-3-09>

Анализ этиологической структуры и антибиотикорезистентность основных возбудителей инфекционных осложнений у пациентов с острым лейкозом

Н. А. Короленко¹, Д. В. Кравченко^{2,3}, Е. И. Михайлова³,
Н. В. Трофимова³, Л. В. Сухарева¹

¹Гомельская областная клиническая больница, г. Гомель, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Беларусь

³Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Проанализировать у пациентов с острым лейкозом этиологическую структуру инфекционных осложнений и определить чувствительность к антибактериальным препаратам основных возбудителей.

Материалы и методы. Ретроспективно изучены результаты бактериологических исследований и антибиотикограмм 177 пациентов с острыми лейкозами и инфекционными осложнениями за период 2019–2021 гг.

Результаты. В 2019 г. частота выделения Гр+ флоры составила 45,28 %, а Гр– составила 54,72 %; в 2020 г. процент Гр+ бактерий был 34,62 %, для Гр– он был 65,38 %; в 2021 г. — 41,3 и 58,7 % соответственно ($\chi^2 = 0,20$, $p = 0,66$). В 2019 г. одним из основных возбудителей была *Klebsiella pneumoniae* (21 %), которая сохранила свои позиции к 2021 г. (13 %; $\chi^2 = 0,05$, $p = 0,82$). Возбудитель продемонстрировал полирезистентность ко многим антибиотикам, кроме имипенема (100 %) и фосфомидина (100 %). В период 2020–2021 гг. с *Klebsiella pneumoniae* начал конкурировать *Stenotrophomonas maltophilia*, который показал рост частоты выявляемости с 11 до 17 % ($\chi^2 = 29,46$, $p = 0,0001$). Обладая полирезистентностью, возбудитель проявлял 100-процентную чувствительность только по отношению к тикарциллину / клавуланату и ко-тримоксазолу.

Заключение. В отсутствие изменений между частотой выделения грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов рост количества штаммов Гр– микроорганизмов (*K. pneumoniae* и *S. maltophilia*) с множественной антибиотикорезистентностью среди возбудителей инфекционных осложнений у пациентов с острым лейкозом обуславливает необходимость постоянного микробиологического мониторинга с целью совершенствования тактики применения антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: острый лейкоз, спектр антибактериальной чувствительности, инфекционные осложнения, антибиотикорезистентность, фебрильная нейтропения

Вклад авторов. Короленко Н.А., Кравченко Д.В.: сбор материала, статистическая обработка данных, редактирование и обсуждение данных; Михайлова Е.И., Трофимова Н.В.: концепция и дизайн исследования; проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Сухарева Л.В.: анализ результатов исследования, обсуждение, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Короленко Н.А., Кравченко Д.В., Михайлова Е.И., Трофимова Н.В., Сухарева Л.В. Анализ этиологической структуры и антибиотикорезистентность основных возбудителей инфекционных осложнений у пациентов с острым лейкозом. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(3):67–76. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-3-09>

Analysis of etiologic structure and antibiotic resistance of the main pathogens of infectious complications in patients with acute leukemia

Nicita A. Korolenko¹, Dmitriy V. Kravchenko^{2,3}, Elena I. Mikhailova³,
Natalia V. Trofimova³, Liudmila V. Sukhareva¹

¹Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

²Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

³Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. Analyze the etiological structure of infectious complications in patients with acute leukemia and determine the sensitivity to antibacterial drugs of the main pathogens.

Materials and methods. The results of bacteriological cultures and antibiograms of 177 patients with acute leukemia and infectious complications for the period 2019–2021 were retrospectively studied.

Results. In 2019, the frequency of isolation of Gr+ flora was 45.28% and Gr- was 54.72%; in 2020 the percentage of Gr+ bacteria was 34.62%, Gr- was characterized by 65.38%; in 2021 it was 41.3% and 58.7% respectively, ($\chi^2=0.20$, $p=0.66$). In 2019, one of the main pathogens was *Klebsiella pneumoniae* (21%), which retained its positions by 2021 (13%; $\chi^2=0.05$, $p=0.82$). The causative agent showed polyresistance to many antibiotics, except for imipenem (100%) and fosfomycin (100%). In the period 2020–2021 *Klebsiella pneumoniae* began to compete with *Stenotrophomonas maltophilia*, which showed an increase in the detection rate from 11% to 17% ($\chi^2=29.46$, $p=0.0001$). Having polyresistance, the pathogen showed 100% sensitivity only to ticarcillin/clavulanate and co-trimoxazole.

Conclusion. In the absence of changes between the frequency of isolation of Gram-positive and Gram-negative microorganisms, the increase in the number of strains of Gram- microorganisms (*K. pneumoniae* and *S. maltophilia*) with multiple antibiotic resistance among the causative agents of infectious complications in patients with acute leukemia necessitates continuous microbiological monitoring to improve the tactics of antibacterial drugs.

Keywords: acute leukemia, spectrum of antibiotic sensitivity, infectious complications, antibiotic resistance, febrile neutropenia

Author contributions. Korolenko N.A., Kravchenko D.V.: material collection, statistical data processing, data editing and discussion; Mikhailova E.I., Trofimova N.V.: research concept and design; critical content check, manuscript approval for publication, Sukhareva L.V.: analysis of research results, discussion, review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was performed without funding.

For citation: Korolenko NA, Kravchenko DV, Mikhailova EI, Trofimova NV, Sukhareva LV. Analysis of etiologic structure and antibiotic resistance of the main pathogens of infectious complications in patients with acute leukemia. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(3):67–76. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-3-09>

Введение

Выживаемость пациентов с новообразованиями системы крови по-прежнему остается одной из актуальных проблем современной гематологии [1]. На ее решение направлено постоянное совершенствование химиотерапевтических протоколов и алгоритмов сопроводительного лечения [1, 2, 3]. Тем не менее большинство цитостатических препаратов, широко используемых в настоящее время для лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями, помимо противоопухолевого эффекта вызывают миелосупрессию с развитием тяжелой гранулоцитопении [1]. Гранулоцитопения — один из основных факторов, который приводит к развитию у данных пациентов тяжелых инфекционных осложнений. Их частота достигает 80–100 %, в первую очередь по причине глубокой

и продолжительной гранулоцитопении в период индукции и консолидации ремиссии при реализации современных программ химиотерапии [4]. Спектр инфекционных осложнений, возникающих при проведении химиотерапии, чрезвычайно широкий, среди них выделяют лихорадку неясного генеза, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, инфекционные поражения желудочно-кишечного тракта, стоматиты, инфекции кожи и мягких тканей, инвазивный аспергиллез и кандидоз, инфекции мочевых путей и т. д. Основными возбудителями инфекционных осложнений, согласно литературным данным, являются Gr- микроорганизмы *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, Gr+ бактерии *Streptococcus* группы «viridans», *Staphylococcus*

epidermidis, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* [2, 4].

Инфекционный процесс у иммунокомпрометированных пациентов имеет ряд особенностей, которые обусловлены в большинстве случаев гранулоцитопенией. К ним относят «стертые» клинические проявления, стремительное развитие инфекционных осложнений и высокую летальность, особенно при неадекватной антимикробной терапии. Следует отметить, что в большинстве случаев антибактериальные лекарственные средства (ЛС) при лечении инфекционных осложнений у пациентов с фебрильной нейтропенией назначаются эмпирически [5]. Их применяют при первых признаках инфекции, появлении лихорадки и до идентификации возбудителей инфекции с дальнейшей возможной коррекцией терапии [1, 4, 6].

В то же время эмпирический подход к назначению антибактериальных ЛС у пациентов с острым лейкозом является не всегда эффективным, поскольку выбор препарата в этом случае определяется ретроспективным анализом ряда показателей, включающих частоту и характер инфекционных осложнений [1].

Согласно исследованиям ряда авторов, у данной категории пациентов, которых справедливо относят к группе высокого риска, рекомендовано проведение антимикробной профилактики, так как она позволяет снизить риск инфекционных осложнений. Однако из-за нежелательных побочных эффектов лекарственной терапии, возрастающей с каждым годом резистентностью микроорганизмов к антимикробным препаратам, стоимости терапии, важности для пациента наличия равновесия в микробиоме различных систем организма, поддержания его разнообразия и плотности, решение о начале профилактических мероприятий требует взвешенной оценки [7, 8].

Увеличение числа микроорганизмов с множественной и экстремальной антибиотикорезистентностью среди возбудителей инфекционных осложнений при фебрильной нейтропении может быть причиной неэффективной антимикробной терапии и, как следствие, приводить к летальному исходу у пациентов с заболеваниями системы крови [2].

Для адекватного назначения антибактериальных препаратов пациентам с острыми лейкозами с целью лечения инфекционных осложнений необходимо знать спектр возбудителей этих инфекций, а также их чувствительность к антибиотикам [8]. Знание этих показателей позволит не только более эффективно назначать антибактериальную терапию, но и снизить летальность у данной категории пациентов. В большинстве случаев пациенты с острым лейкозом

получают эмпирическую антибактериальную и антимикотическую терапию. Однако такой подход часто оказывается неэффективным и требует периодической смены препаратов различных классификационных групп, что приводит к нецелесообразному лечению, повышению его стоимости, оказывает дополнительное токсическое действие на ослабленный организм, провоцирует появление резистентных штаммов микроорганизмов, что в целом усугубляет состояние пациентов с инфекционными осложнениями и удлиняет сроки лечения. Кроме того, следует отметить тот факт, что наличие инфекционных осложнений зачастую приводит к необходимости отмены протокольной цитостатической терапии, это фактически способствует накоплению массы патологического пула крови и, как следствие, прогрессированию основного заболевания [4].

Цель исследования

Проанализировать у пациентов с острым лейкозом этиологическую структуру инфекционных осложнений и определить чувствительность к антибактериальным препаратам основных возбудителей.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 177 пациентов с острыми лейкозами и инфекционными осложнениями (83 мужчины и 94 женщины) в возрасте от 18 до 64 лет (медиана — 39 лет), находившихся на стационарном лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ») за период 2019–2021 гг. Материалом для бактериологического исследования являлись отделяемое из верхних и нижних дыхательных путей (мазок из зева и носа, мокрота, бронхиальный лаваж), кровь и моча пациентов. Исследования проводились в лаборатории ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». Определение чувствительности к антибиотикам (амоксциллин, амоксилав, тикарциллин, пиперациллин, пиперациллин / тазобактам, цефуроксим, цефиксим, цефотаксим, цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, гентамицин, тобрамицин, амикацин, ципрофлоксацин, ко-тримоксазол, фосфомицин) выполнялось на анализаторе VITEK 2 Compact с применением соответствующих диагностических карт AST-Strept, GN, GP, YST, ANC и экспертной системы «Global European-based+EUCAST-based» (bioMérieux, Франция). Для интерпретации результатов определения чувствительности к антибиотикам руководствовались стандартом Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) [9].

Материалы исследования представлены графически и статистически. Статистический анализ проводился с применением пакета программ статистической обработки данных Medcalc, версия 19.1.3. (2019) (MedCalc Software Ltd, Acaciaaan 22, 8400 Ostend, Бельгия). Сводные показатели выражались в абсолютных и относительных (%) величинах. Множественное сравнение независимых категориальных выборок проводилось с использованием теста Кохрана – Армиджа на тренд с критерием точного двухстороннего значения $p \leq 0,05$, апостериорное сравнение — с помощью двустороннего критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании полученных данных установлено, что инфекционные осложнения отсутствовали только у 10 (5,65 %) пациентов с острым

лейкозом. У всех остальных 167 (94,35 %) пациентов в силу подозрения на наличие у них бактериальной инфекции выполнялся отбор биологических образцов с оценкой микробиологического спектра возбудителей инфекционных осложнений и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Этиологическая структура инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами по результатам ретроспективного исследования в 2019 г. была представлена следующим образом: 34 (59 %) случая инфекционных осложнений были вызваны 4 основными возбудителями, из них *K. pneumoniae* — 12 (21 %), *E. faecalis* — 8 (14 %), *S. aureus* — 7 (12 %) и *A. baumannii* — 7 (12 %). У остальных 23 (41 %) пациентов с инфекционными осложнениями были идентифицированы *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Candida albicans* (рисунок 1).

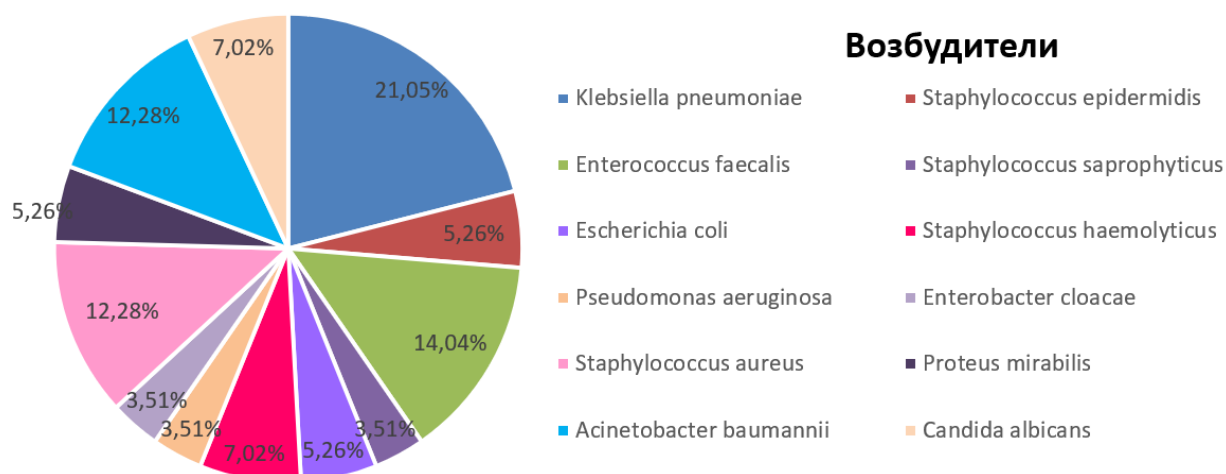


Рисунок 1. Спектр возбудителей инфекционных осложнений, встречающихся при острых лейкозах за 2019 г.
Figure 1. Spectrum of pathogens of infectious complications occurring in acute leukemia in 2019

В этиологической структуре микроорганизмов в 2020 г. 42 (75 %) случая инфекционных осложнений вызвали 6 основных возбудителей: *K. pneumoniae* — 9 (16 %), *S. haemolyticus* — 7 (12 %), *S. maltophilia* — 6 (11 %), *S. hominis* (SHN) — 6 (11 %), *A. baumannii* — 6 (11 %), *P. aeruginosa* — 8 (14 %). Остальные 14 (25 %) распределились среди других инфекционных агентов (рисунок 2).

В 2021 г. 16 (30 %) случаев инфекционных осложнений были обусловлены только 2 возбудителями: *K. pneumoniae* — 7 (13 %) и *S. maltophilia* — 9 (17 %). Остальные 38 (70 %) неравномерно распределились среди других инфекционных агентов (рисунок 3).

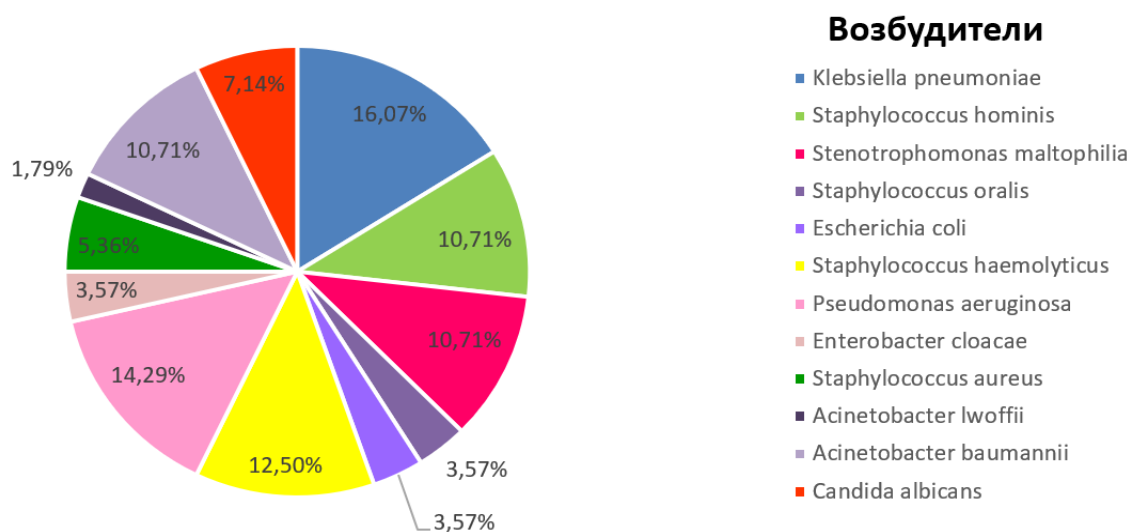


Рисунок 2. Спектр возбудителей инфекционных осложнений, встречающихся при острых лейкозах за 2020 г.
Figure 2. The spectrum of pathogens of infectious complications occurring in acute leukemia in 2020

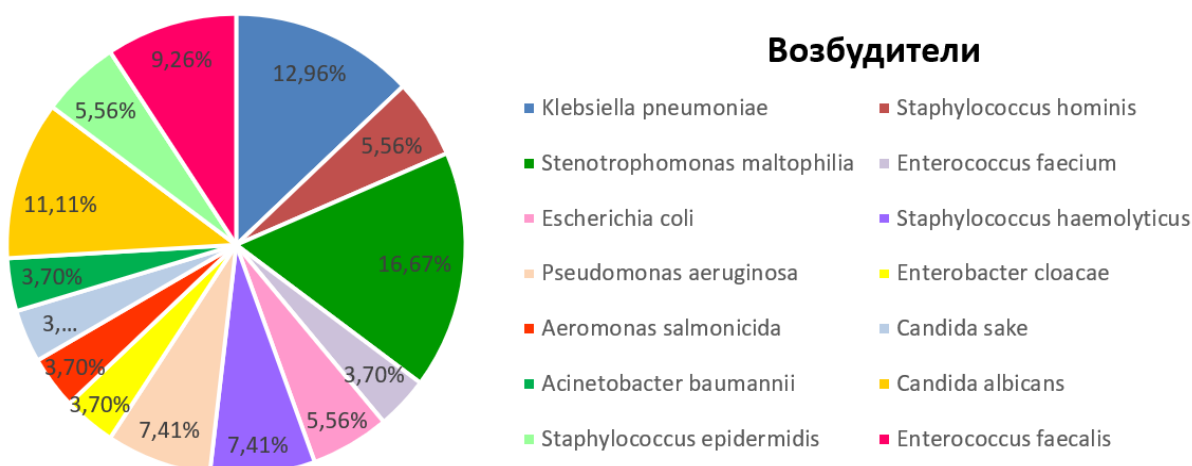


Рисунок 3. Спектр возбудителей инфекционных осложнений, встречающихся при острых лейкозах за 2021 г.
Figure 3. Spectrum of pathogens of infectious complications occurring in acute leukemia in 2021

При изучении соотношения между грамположительной (Гр+) и грамотрицательной (Гр-) флорой в общей структуре возбудителей инфекционных осложнений (таблица 1) у пациентов с острыми лейкозами в блоке интенсивной химио-

терапии в течение анализируемого периода времени установлено, что данные показатели статистически значимых различий не имели ($\chi^2 = 0,20$, $p = 0,66$).

Таблица 1. Соотношение грамотрицательной и грамположительной микрофлоры за каждый год анализируемого периода

Table 1. Ratio of gram-negative to gram-positive microflora for each year of the analyzed period

Возбудитель	Год					
	2019		2020		2021	
	абсолютное количество	относительное количество (%)	абсолютное количество	относительное количество (%)	абсолютное количество	относительное количество (%)
Гр-	29	54,72	34	65,38	27	58,7
Гр+	24	45,28	18	34,62	19	41,3

При сравнении частоты выделения доминирующих микроорганизмов (рисунки 1, 2, 3) за период с 2019 по 2021 г. было установлено отсутствие статистически значимых количественных различий, идентифицированных *K. pneumoniae* ($\chi^2 = 0,05$, $p = 0,82$), *S. haemolyticus* ($\chi^2 = 1,36$, $p = 0,24$), *A. baumannii* ($\chi^2 = 0,67$, $p = 0,41$), *P. aeruginosa* ($\chi^2 = 3,75$, $p = 0,05$).

E. faecalis при множественном сравнении показал различия ($\chi^2 = 3,63$, $p = 0,016$), что подтвердило последующее апостериорное сравнение, показавшее снижение доли возбудителя в 2020 г. в сравнении с 2019 г. ($\chi^2 = 8,4$, $p = 0,004$). В то же время различия в частоте выявления *E. faecalis* отсутствовали при сравнении 2020 и 2021 гг. ($\chi^2 = 2,28$, $p = 0,13$), 2019 и 2021 гг. ($\chi^2 = 3,1$, $p = 0,07$).

Различия ($\chi^2 = 5,65$, $p = 0,02$) при множественном сравнении показал и *S. aureus*, которые при последующем апостериорном анализе не подтвердились ($\chi^2 = 2,93$, $p = 0,09$ — для 2019 и 2020 гг., $\chi^2 = 3,75$, $p = 0,05$ — для 2019 и 2021 гг., $\chi^2 = 1,18$, $p = 0,28$ — для 2020 и 2021 гг.).

Различия при множественном сравнении обнаружены также в отношении *S. hominis* ($\chi^2 = 5,53$, $p = 0,02$), который при апостериорном сравнении

показал рост в 2020 г., обратная динамика наблюдалась в 2021 г. ($\chi^2 = 5,20$, $p = 0,02$ — для 2019 и 2020 гг., $\chi^2 = 6,65$, $p = 0,01$ — для 2019 и 2021 гг., $\chi^2 = 0,17$, $p = 0,68$ — для 2020 и 2021 гг.).

Еще одним возбудителем, количество которого статистически значимо возросло, оказался *S. maltophilia* ($\chi^2 = 29,46$, $p = 0,0001$). Будучи впервые выявленным в 2020 г., он продемонстрировал положительную динамику роста частоты его выделения при инфекционных осложнениях у пациентов с острым лейкозом в 2021 г. ($\chi^2 = 10,46$, $p = 0,001$). Впрочем, эта тенденция является общепризнанной [10]. В последние годы *S. maltophilia* все чаще становится причиной различных внутрибольничных инфекций. Согласно литературным данным, для этого возбудителя характерна природная антибиотикорезистентность, *S. maltophilia* зачастую является причиной гнойно-септических процессов с высокой летальностью, которые тяжело поддаются антибактериальной терапии [10].

Показатели чувствительности к антибактериальным препаратам основных возбудителей (*K. pneumoniae* и *S. maltophilia*) инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами по годам представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Количество микроорганизмов *K. pneumoniae*, чувствительных к антибактериальным препаратам, n (%)

Table 2. Number of microorganisms *K. pneumoniae* sensitive to antibacterial drugs, n (%)

Антибактериальные средства	Период наблюдения (годы)			χ^2	p
	2019	2020	2021		
Амоксициллин	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	—	—
Амоксиклав	3 (25 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3,51	0,06
Тикарциллин	2 (16,7 %)	1 (11,1 %)	0 (0 %)	1,24	0,027
Пиперациллин	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	—	—
Пиперациллин/тазобактам	9 (75 %)	4 (44,4 %)	3 (42,9 %)	2,23	0,14
Цефуроксим	4 (33,3 %)	1 (11,1 %)	0 (0 %)	3,63	0,06
Цефиксим	4 (33,3 %)	1 (11,1 %)	0 (0 %)	3,63	0,06
Цефотаксим	4 (33,3 %)	1 (11,1 %)	0 (0 %)	3,63	0,06
Цефтазидим	4 (33,3 %)	1 (11,1 %)	0 (0 %)	3,63	0,06
Цефепим	4 (33,3 %)	1 (11,1 %)	0 (0 %)	3,63	0,06
Имипенем	12 (100 %)	9 (100 %)	7 (100 %)	—	—
Меропенем	11 (91,7 %)	9 (100 %)	6 (91,7 %)	0,11	0,74
Гентамицин	7 (58,3 %)	1 (11,1 %)	0 (0 %)	8,40	0,004
Тобрамицин	7 (58,3 %)	1 (11,1 %)	0 (0 %)	8,40	0,004
Амикацин	10 (83,3 %)	4 (44,4 %)	4 (57,1 %)	1,86	0,17
Ципрофлоксацин	6 (50 %)	4 (44,4 %)	3 (42,9 %)	0,10	0,75
Ко-тримоксазол	4 (33,3 %)	1 (11,1 %)	0 (0 %)	3,63	0,06
Фосфомицин	12 (100 %)	9 (100 %)	7 (100 %)	—	—

По результатам исследования в 2021 г. была установлена значительная устойчивость *K. pneumoniae* к основным группам β-лактамов: пенициллинам (амоксциллин, амоксиклав, тикарциллин, пиперациллин пиперациллин / тазобактам) и цефалоспорином (цефуроксим, цефепим, цефотаксим, цефтазидим, цефепим). Она резистентна и к не менее важным группам не-β-лактамов: фторхинолонам (ципрофлоксацин) и аминогликозидам (гентамицин, тобрамицин, амикацин). Однако в

2019 г. *K. pneumoniae* была чувствительна к гентамицину и тобрамицину ($\chi^2 = 4,63$, $p = 0,03$ — для 2019 и 2020 гг., $\chi^2 = 6,13$, $p = 0,01$ — для 2019 и 2021 гг.), но стала резистентной к данным препаратам в 2021 г. ($\chi^2 = 0,78$, $p = 0,38$ — для 2020 и 2021 гг.). Характерной особенностью изученного временного промежутка является появление резистентности *K. pneumoniae* ко всем основным группам антибиотиков. На данный момент возбудитель сохранил чувствительность только к имипенему и фосфомицину.

Таблица 3. Количество микроорганизмов *S. maltophilia*, чувствительных к антибактериальным препаратам, n (%)

Table 3. Number of microorganisms *S. maltophilia* sensitive to antibacterial drugs, n (%)

Антибактериальные средства	Период наблюдения (годы)		χ^2	p
	2020	2021		
Ампициллин/сульбактам	0 (0 %)	0 (0 %)	—	—
Тикарциллин	0 (0 %)	0 (0 %)	—	—
Тикарциллин/клавуланат	6 (100 %)	9 (100 %)	—	—
Пиперациллин	0 (0 %)	0 (0 %)	—	—
Пиперациллин/тазобактам	3 (42,9 %)	7 (70 %)	1,17	0,28
Цефепим	0 (0 %)	0 (0 %)	—	—
Имипенем	0 (0 %)	0 (0 %)	—	—
Меропенем	0 (0 %)	0 (0 %)	—	—
Цефтазидин	4 (57,1 %)	8 (80 %)	1,04	0,31
Амикацин	1 (14,3 %)	4 (40 %)	1,67	0,28
Гентамицин	0 (0 %)	0 (0 %)	—	—
Тобрамицин	0 (0 %)	0 (0 %)	—	—
Ципрофлоксацин	4 (57,1 %)	8 (80 %)	1,04	0,31
Колистин	0 (0 %)	0 (0 %)	—	—
Ко-тримоксазол	6 (100 %)	9 (100 %)	—	—

Несмотря на то, что *S. maltophilia* была идентифицирована у пациентов только в 2020 г., имея природную устойчивость ко многим антибиотикам широкого спектра [10], на данный момент она проявляет 100-процентную чувствительность только по отношению к тикарциллину / клавуланату и ко-тримоксазолу (таблица 2).

Таким образом, полученные нами результаты по этиологии бактериальных осложнений у пациентов с острым лейкозом сопоставимы с мировыми тенденциями [8, 10–14]. Так, в Российской Федерации, по данным многоцентрового исследования, среди 1654 возбудителей бактериемии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями соотношение Гр– к Гр+ микроорганизмам составило 49,7 и 42,7 % соответственно [8].

В двух других российских исследованиях, включавших детей и подростков, Гр– микроорганизмы в этиологии бактериемий составили 55–57,4 %, а Гр+ составили 42,6–45 % [11, 12]. Однако существуют и другие данные, согласно которым у пациентов с острыми лейкозами основными возбудителями следует считать Гр– микроорганизмы [7, 8]. Например, в одном недавнем исследовании это соотношение составило 67 % против 33 % [7].

По данным другого исследования, доля инфекций, вызванных Гр+ бактериями, у пациентов с онкогематологическими заболеваниями за последние годы прогрессивно снижалась [8]. В спектре бактериемий, вызванных Гр+ бактериями, преобладали коагулазонегативные стафилококки, а среди них — *Staphylococcus epidermidis* [8].

По данным Fawad U. (2022), наиболее распространенными типами бактериальных изолятов у пациентов с острым лимфобластным лейкозом были *E. coli*, *S. aureus* и *K. pneumoniae*, которые показали резистентность к широко применяемым антибиотикам, таким как ципрофлоксацин, цефотаксим, цефоперазон, амоксицилин и ампициллин. Они сохранили высокую чувствительность только к меропенему, линезолиду, клиндамицину, пиперациллину, тазобактаму и амикацину [13]

По данным Н. В. Горяинова и соавт. (2021), в течение 20-летнего периода наблюдения Гр-патогены, изолированные от пациентов с острыми лейкозами, были стабильно резистентными ко всем препаратам классификационных групп: пенициллинам (100 %), тетрациклинам (80,0–88,9 %), линкозамидам (100 %), фторхинолонам (28,6–100 %). Штаммы *P. aeruginosa* проявляли 100-процентную резистентность к ампициллин-сульбактаму. Культуры *K. pneumoniae* были резистентными в диапазоне 28,6–50,0 % к цефтазидиму, цефотаксиму и цефтриаксону. По отношению к цефподоксиму штаммы «синегнойной палочки» проявляли 100-процентную резистентность. Препаратами выбора для *K. pneumoniae* были только карбапенемы (100 %) [14]. При сравнении с результатами собственных исследований мы получили сопоставимые данные.

Следовательно, при выборе антибактериальных ЛС в лечении инфекционных осложнений при острых лейкозах следует учитывать возможность изменения спектра возбудителей и формирование новых механизмов резистентности микроорганизмов. При этом структура возбудителей инфекционных осложнений и их резистентность при гемобластозах может иметь различия в отдельных лечебных учреждениях и/или странах. Нередко эффективная антибиотикотерапия, подтвержденная исследованиями прошлых лет, в настоящее время становится неуспешной. В связи с вышеизложенным крайне актуальным является регулярный анализ спектра возбудителей инфекционных осложнений и их антибиотикочувствительности в современных условиях в конкретной клинике. Результаты таких анализов позволяют

разработать наиболее эффективную тактику эмпирической терапии антибиотиками, определить персонафицированную антимикробную терапию при лечении инфекционных осложнений, возникающих у пациентов с острыми лейкозами.

Заключение

1. За период исследования с 2019 по 2021 г. статистически значимых различий между частотой выделения грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов при инфекционных осложнениях у пациентов с острым лейкозом не выявлено. Так, в 2019 г. частота выделения Гр+ флоры составила 45,28 %, а Гр– была равной 54,72 %; в 2020 г. процент Гр+ бактерий был 34,62 %, для Гр– этот показатель равнялся 65,38 %; в 2021 г. — 41,3 и 58,7 % соответственно ($\chi^2 = 0,20$, $p = 0,66$).

2. Установлено, что в течение 2019–2021 гг. у пациентов с острым лейкозом при инфекционных осложнениях из биологического материала (отделяемое из верхних и нижних дыхательных путей, кровь, моча) чаще других микроорганизмов выделялась грамотрицательная палочка *K. pneumoniae*. Выявлена множественная резистентность данного возбудителя к антибактериальным препаратам, исключение составили имипенем (100 %) и фосфомицин (100 %).

3. Выявлено увеличение частоты встречаемости среди возбудителей инфекционных осложнений у пациентов с острым лейкозом *S. maltophilia* с 2020 по 2021 г. с 11 до 17 % ($\chi^2 = 29,46$, $p = 0,0001$). Данный микроорганизм обладал множественной антибиотикорезистентностью и был чувствителен (100 %) только к тикарциллину / клавуланату и ко-тримоксазолу.

Таким образом, рост количества штаммов грамотрицательных микроорганизмов (*K. pneumoniae* и *S. maltophilia*) с множественной антибиотикорезистентностью среди возбудителей инфекционных осложнений у пациентов с острым лейкозом обуславливает необходимость постоянного микробиологического мониторинга с целью совершенствования тактики применения антибактериальных препаратов.

Список литературы / References

1. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекционные осложнения у больных острыми лейкозами в зависимости от длительности гранулоцитопении. *Онкогематология*. 2018;13(3):55-62. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-3-55-62>

Okhmat VA, Klyasova GA, Parovichnikova EN, et al. Infectious complications in patients with acute leukemia according to the duration of neutropenia. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2018;13(3):55-62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-3-55-62>

2. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Грибанова ЕО, Савченко ВГ. Применение антибиотиков при фебрильной нейтропении у больных острыми лейкозами. *Клиническая онкогематология*. 2018;11(1):100-109. DOI: <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2018-11-1-100-109>

Okhmat VA, Klyasova GA, Parovichnikova EN, et al. Antibiotic Treatment of Febrile Neutropenia in Patients with Acute Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2018;11(1):100-109. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2018-11-1-100-109>

3. 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: результат координационного центра. *Терапевтический архив*. 2014;86(7):14-23. [дата обращения 2023 июнь 05]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-bolnyh-ostryimi-mieloidnymi-leykozami-po-protokolu-rossiyskogo-mnogotsentrovogo-randomizirovannogo-issledovaniya-oml-01-10/viewer>
- 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. *Терапевтический архив*. 2014;86(7):14-23. [date of access 2023 June 05]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-bolnyh-ostryimi-mieloidnymi-leykozami-po-protokolu-rossiyskogo-mnogotsentrovogo-randomizirovannogo-issledovaniya-oml-01-10/viewer> (In Russ.).
4. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Грибанова Е.О. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-1-9-15>
- Okhmat VA, Klyasova GA, Parovichnikova EN, Troitskaya VV, Griбанова EO, et al. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. *Hematology and Transfusiology = Russian Journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2017;62(1):9-15. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-1-9-15>
5. Охмат В.А., Коробова А.Г., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Клясова Г.А. Раннее прекращение antimicrobial терапии у больных с острыми миелоидными лейкозами до завершения периода гранулоцитопении. *Гематология и трансфузиология*. 2015;60(3):4-10. [дата обращения 2023 июнь 05]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ranee-prekraschenie-antimikrobnoy-terapii-u-bolnyh-ostryimi-mieloidnymi-leykozami-do-zaversheniya-perioda-granulotsitopenii/viewer>
- Okhmat VA, Korobova AG, Parovichnikova EN, Troitskaya VV, Klyasova GA Early termination of antimicrobial therapy in patients with acute myeloid leukemia before the end of the period of granulocytopenia. *Hematology and Transfusiology*. 2015;60(3):4-10. [date of access 2023 June 05]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/ranee-prekraschenie-antimikrobnoy-terapii-u-bolnyh-ostryimi-mieloidnymi-leykozami-do-zaversheniya-perioda-granulotsitopenii/viewer> (In Russ.).
6. Веселов А.В., Шевченко Н.П. Обзор рекомендаций Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) по antimicrobial профилактике у иммунокомпрометированных взрослых пациентов, получающих терапию в связи со злокачественными новообразованиями. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*. 2019;21(1):4-17. [дата обращения 2023 июнь 05]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-rekomendatsiy-amerikanskogo-obschestva-klinicheskoy-onkologii-asco-i-amerikanskogo-obschestva-po-infektsionnym-boleznyam-idsa-po/viewer>
- Veselov AV, Shevchenko NP. Review of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommendations for antimicrobial prophylaxis in immunocompromised adult patients receiving therapy for malignant neoplasms. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Therapy*. 2019;21(1):4-17. [date of access 2023 June 05]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-rekomendatsiy-amerikanskogo-obschestva-klinicheskoy-onkologii-asco-i-amerikanskogo-obschestva-po-infektsionnym-boleznyam-idsa-po/viewer> (In Russ.).
7. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Грибанова Е.О. и др. Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009. *Онкогематология*. 2017;12(3):31-40. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2017-12-3-31-40>
- Okhmat VA, Klyasova GA, Parovichnikova EN, Troitskaya VV, Griбанова EO, Malchikova AO, Korobova AG, Frolova IN, Savchenko VG. Infections on different chemotherapy cycles in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with all-2009 protocol. *Oncohematology*. 2017;12(3):31-40. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2017-12-3-31-40>
8. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J. Infect*. 2014; 68(4):321-331. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.12.006>
9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. [Electronic resource]. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Version 13.0. [date of access 2023 June 05]. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints
10. Mojica MF, Humphries R, Lipuma JJ, Mathers AJ, Rao GG., Shelburne SA, et al. Clinical challenges treating Stenotrophomonas maltophilia infections:an update. *JAC Antimicrob Resist*. 2022;4(3):dlac040. DOI: <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac040>
11. Панина М.В., Клясова Г.А., Новичкова Г.А. и др. Этиологическая структура бактериемий у детей с онкогематологическими заболеваниями и депрессиями кровотока в многопрофильной больнице «университетского» типа. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2014;13(3):49-56. [дата обращения 2023 июнь 05]. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_22872236_87478005.pdf
- Panina MV, Klyasova GA, Novichkova GA, et al. Etiological structure of bacteremias in children with oncohematological diseases and bone marrow failure syndromes in a "University type" multiprofile hospital. *Voprosy Gematologii, Onkologii i Immunopatologii v Pediatrii = Pediatric Haematology/Oncology and Immunopatology*. 2014;13(3):49-56. [date of access 2023 June 05]. Available from: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_22872236_87478005.pdf (In Russ.).
12. Аверьянова М.Ю., Вавилов В.Н., Бондаренко С.Н. и др. Бактериальные инфекции у пациентов детского и подросткового возраста после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: этиология, структура, факторы риска. *Журнал инфектологии*. 2013;5(1):35-43. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-1-35-43>
- Averyanova MYu, Vavilov VN, Bondarenko SN, et al. Bacterial infections in pediatric and adolescent in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: etiology, structure, risk factors. *Zhurnal Infektologii = Journal Infectology*. 2013;5(1):35-43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-1-35-43>
13. Fawad U. Bacteriological Spectrum and Antibiotic Susceptibility on Blood Culture in Newly Diagnosed Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia During the Induction Phase. *Cureus*. 2022 May 30;14(5):e25470. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.25470>
14. Горяинова Н.В., Рыбальская А.П., Мельник Е.А., Немировская Л.Н., Скачкова Н.К. Спектр возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений и профили их антибиотикорезистентности у пациентов с острым лейкозом. *Гематология и трансфузиология. Восточная Европа*. 2021;7(2):142-149. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.2.002>
- Goryainova N, Rybalska A, Melnik H, Nemyrovska L, Skachkova N. Spectrum of causative agents of infectious and inflammatory complications and their antibiotic resistance profiles in patients with acute leukemia. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2021;7(2):142-149. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.2.002>

Информация об авторах / Information about the authors

Короленко Никита Александрович, врач-интерн, У «Гомельская областная клиническая больница», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2637-2083>

e-mail: korolenko-nikitka@mail.ru

Кравченко Дмитрий Васильевич, к.м.н., заведующий лабораторией клинических исследований, врач-гематолог гематологического отделения для взрослых, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; доцент курса гематологии кафедры внутренних болезней № 1, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6423-5018>

e-mail: dima.gomel@mail.ru

Михайлова Елена Ивановна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-4009>

e-mail: Elena.Mikhailova@tut.by

Трофимова Наталья Викторовна, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1970-8274>

e-mail: natfgom@tut.by

Сухарева Людмила Валерьевна, врач-терапевт, У «Гомельская областная клиническая больница», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1277-6020>

e-mail: suhalor@yandex.ru

Nikita A. Korolenko, Intern at the Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2637-2083>

e-mail: korolenko-nikitka@mail.ru

Dmitry V. Kravchenko, Candidate of Medical Sciences, Head of Clinical Studies Department, Hematologist at the Hematology Department for Adults, Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Associate Professor of the Hematology course at the Department of Internal Diseases №1, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6423-5018>

e-mail: dima.gomel@mail.ru

Elena I. Mikhailova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-4009>

e-mail: Elena.Mikhailova@tut.by

Natalia V. Trofimova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of General and Clinical Pharmacology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1970-8274>

e-mail: natfgom@tut.by

Liudmila V. Sukhareva, General Practitioner, Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1277-6020>

e-mail: suhalor@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Трофимова Наталья Викторовна

e-mail: natfgom@tut.by

Natalia V. Trofimova

e-mail: natfgom@tut.by

Поступила в редакцию / Received 07.06.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 18.07.2023

Принята к публикации / Revised 09.08.2023