



Лендина И.Ю.¹, Стаина В.А.¹✉, Герасимович О.В.¹, Власенкова С.В.¹, Искров И.А.²

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Структура возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами в период с 2022 по 2025 г.

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Лендина И.Ю. – концепция, дизайн и написание статьи, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов; Стаина В.А. – концепция, дизайн и написание статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, подготовка статьи к опубликованию; Герасимович О.В. – предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов; Власенкова С.В. – предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных; Искров И.А. – концепция, дизайн и написание статьи, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение статьи.

Подана: 15.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: veronika02050@gmail.com

Резюме

Разработка актуальных рекомендаций по выбору эмпирической антибактериальной терапии невозможна без знания этиологического спектра возбудителей инфекций кровотока и их чувствительности к антибиотикам.

Цель. Проанализировать структуру возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами в период миелотоксического агранулоцитоза за 2022–2025 гг., а также оценить уровень устойчивости наиболее значимых возбудителей (*Kl. pneumoniae* и *E. coli*) к антибактериальным препаратам, в частности к карбапенемам.

Материалы и методы. В анализ были включены образцы венозной крови, взятой на бактериологический посев, у пациентов с фебрильной нейтропенией, находившихся на лечении в гематологическом отделении № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в период с января 2022 г. по июль 2025 г. Идентификацию микроорганизмов проводили на лабораторном масс-спектрометре Microflex LT/SH, идентификацию микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам – на бактериологическом анализаторе VITEK 2 Compact 60. Для интерпретации чувствительности были использованы критерии минимальной ингибирующей концентрации (MIC) согласно контрольным точкам Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам.

Результаты. В ходе исследования было проанализировано 297 образцов крови, из которых выделено 102 микроорганизма. Среди возбудителей инфекций кровотока преобладают грамотрицательные микроорганизмы, преимущественно *Kl. pneumoniae* (16,1–36,4%) и *E. coli* (19,4–30%). Устойчивость этих микроорганизмов



к карбапенемам существенно не менялась за период наблюдения и для *Kl. pneumoniae* составила 85,2%, а для *E. coli* – 8,7%.

Заключение. Увеличение в последние годы уровня карбапенемрезистентности грамотрицательной флоры является значимой проблемой в гематологическом стационаре. Большинство штаммов *Kl. pneumoniae* демонстрируют резистентность к карбапенемам, в то время как штаммы *E. coli* остаются чувствительными к данным антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: острый лейкоз, миелотоксический агранулоцитоз, фебрильная нейтропения, инфекции кровотока, карбапенемрезистентность

Lendina I.¹, Staina V.¹✉, Gerasimovich O.¹, Iskrov I.²

¹ Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

² Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Structure of Pathogens of Bloodstream Infections in Patients with Acute Leukemia in the Period from 2022 to 2025

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Lendina I. – concept, design and writing of the article, provision of research materials, data collection and processing, analysis and interpretation of results; Staina V. – concept, design and writing of the article, data collection and processing, analysis and interpretation of results, preparation of the article for publication; Gerasimovich O. – provision of research materials, data collection and processing, analysis and interpretation of results; Vlasenkova S. – provision of research materials, collection and processing of data; Iskrov I. – concept, design and writing of the article, critical revision of the article for significant intellectual content, final approval of the article.

Submitted: 15.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: veronika02050@gmail.com

Abstract

Development of relevant recommendations for the choice of empirical antibacterial therapy is impossible without knowledge of the etiological spectrum of bloodstream infection pathogens and their sensitivity to antibiotics.

Purpose. To analyze the structure of bloodstream infection pathogens in patients with acute leukemia during myelotoxic agranulocytosis in 2022–2025, and to assess the level of resistance of the most significant pathogens (*Kl. pneumoniae* and *E. coli*) to antibacterial drugs, in particular, to carbapenems.

Materials and methods. The analysis included venous blood samples taken for bacteriological culture from patients with febrile neutropenia who were treated in the Hematology Department No. 3 of the State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology" in the period from January 2022 to July 2025. Identification of microorganisms was performed on a Microflex LT/SH laboratory mass spectrometer, and identification of microorganisms and determination of their sensitivity to antibiotics were performed on a VITEK 2 Compact 60 bacteriological

analyzer. To interpret the sensitivity, the minimum inhibitory concentration (MIC) criteria were used according to the control points of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

Results. During the study, 297 blood samples were analyzed, from which 102 microorganisms were isolated. Among the causative agents of bloodstream infections, gram-negative microorganisms predominate, mainly *Kl. pneumoniae* (16.1–36.4%) and *E. coli* (19.4–30%). The resistance of these microorganisms to carbapenems did not change significantly during the observation period and was 85.2% for *Kl. pneumoniae* and 8.7% for *E. coli*.

Conclusion. The increase in the level of carbapenem resistance of gram- flora in recent years is a significant problem in the hematological hospital. Most strains of *Kl. pneumoniae* demonstrate resistance to carbapenems, while *E. coli* strains remain sensitive to these antibacterial drugs.

Keywords: acute leukemia, myelotoxic agranulocytosis, febrile neutropenia, bloodstream infections, carbapenem resistance

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый лейкоз – это опухолевое заболевание кроветворной ткани, характеризующееся первичным поражением костного мозга, где основным морфологическим элементом является бластная клетка. Лечение острого лейкоза включает противоопухолевую (цитостатическую) химиотерапию и сопутствующую терапию. Инфекции кровотока являются одними из наиболее опасных осложнений у пациентов, прошедших химиотерапевтическое лечение, они значительно ухудшают прогноз заболевания и увеличивают риск летальных исходов [1]. Развитие инфекционных осложнений обусловлено как иммунодефицитным состоянием, вызванным непосредственно онкогематологическим заболеванием и проводимым лечением, так и особенностями возбудителей, способных проникать в кровоток и вызывать системные инфекции.

Эффективная эмпирическая антибактериальная терапия невозможна без знания структуры инфекционных возбудителей: их видового разнообразия, антимикробной чувствительности и механизмов патогенности. Наиболее высокий риск осложнений и летальных исходов связан с инфекциями, вызванными грамотрицательной флорой, которая проявляет высокую устойчивость к антибиотикам. Одним из важных механизмов антибиотикорезистентности энтеробактерий является продукция β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), цефалоспориноаз AmpC и карбапенемаз. Распространенность этих β -лактамаз увеличивается во всем мире, включая европейские страны [2]. Осведомленность о преобладающих возбудителях инфекций кровотока и текущем уровне их резистентности к антибиотикам в гематологическом отделении поможет сформировать актуальные рекомендации по выбору эмпирической терапии у пациентов с острыми лейкозами в период миелотоксического агранулоцитоза, что в свою очередь может повысить эффективность лечения и улучшить показатели выживаемости.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать структуру возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами в период миелотоксического агранулоцитоза, оценить уровень их устойчивости к антибактериальным препаратам, в частности к карбапенемам, а также изучить механизмы приобретенной антибиотикорезистентности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе ретроспективного когортного исследования были проанализированы эпизоды инфекции кровотока, подтвержденные бактериологическим методом, у пациентов с острыми лейкозами (от одного до трех эпизодов взятия биологического материала у одного пациента), находившихся на лечении в гематологическом отделении № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в период с января 2022 г. по июль 2025 г. В исследовании принимали участие пациенты в возрасте от 19 лет до 71 года, из них женщин – 48 (47%, n=102), мужчин – 54 (53%, n=102). Медиана возраста составила 51 год. Пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) – 87 (85,3%, n=102), острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) – 11 (10,8%, n=102), смешанным или недифференцированным острым лейкозом – 4 (3,9%, n=102). В качестве специфической терапии острого лейкоза у пациентов использовались следующие схемы цитостатической терапии: «7+3» с эскалированными и стандартными дозами антрациклинов, HiDAC, FLAG-Ida, CLAG-M, Aza-Ida-AraC, гипометилирующие агенты (азациитидин) для пациентов с ОМЛ, Hyper-CVAD/HMA, для пациентов с ОЛЛ.

Образцы венозной крови забирались для бактериологического исследования у пациентов с фебрильной нейтропенией, т. е. при не менее чем двукратном за сутки повышении температуры тела выше 38,0 °C или однократном повышении температуры выше 38,3 °C при содержании нейтрофилов менее 0,5×10⁹/л.

На первом этапе определение стерильности осуществлялось с использованием бактериологического анализатора BactALERT 3D 120 (США, bioMérieux). В случае обнаружения нестерильных образцов крови выполнялся бактериологический посев на следующие питательные среды: кровяной агар, среда Эндо (среда МакКонки), ЖСА и агар Сабуро. Условия культивирования: кровяной агар – при 35–37 °C, 5–10% CO₂, в течение 24–48 часов; среда Эндо (среда МакКонки) при 35–37 °C в аэробных условиях в течение 24 часов; ЖСА – при 35–37 °C в аэробных условиях в течение 24–48 часов; среда Сабуро – при 25–30 °C в аэробных условиях в течение 72 часов [3]. Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью лабораторного масс-спектрометра Microflex LT/SH (Германия, Bruker Daltonik GmbH) и бактериологического анализатора VITEK 2 Compact 60 (США, bioMérieux), а оценка чувствительности к антибиотикам – на бактериологическом анализаторе VITEK 2 Compact 60 (США, bioMérieux).

Для интерпретации чувствительности были использованы критерии минимальной ингибирующей концентрации (MIC) согласно контрольным точкам Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST). Для Enterobacterales (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*) чувствительные (S) к карбапенемам штаммы с MIC к меропенему ≤2 мг/л, резистентные (R) штаммы с MIC

к меропенему >8 мг/л [4]. Штаммы с промежуточной чувствительностью (I) были отнесены к резистентным изолятам.

При анализе выделенных инфекционных возбудителей использовались количественные величины и процентные значения. Доля микроорганизмов в процентах рассчитывалась от общего количества положительных гемокультур. Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам рассчитывалась в процентах, исходя из отношения резистентных штаммов к общему количеству выделенных бактерий.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с января 2022 г. по июль 2025 г. было исследовано 297 образцов венозной крови, из которых выделено 102 микроорганизма. Частота положительных гемокультур составила 34,3%.

Среди возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами были выделены следующие микроорганизмы: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophila*, *Morganella morganii*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negative*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus faecium*, *Micrococcus luteus* (табл. 1).

За период исследования грамотрицательные возбудители преобладали над грамположительными, хотя в 2023–2024 годах их доля была практически одинаковой (рис. 1).

Анализ структуры возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами показал, что грамотрицательные микроорганизмы продолжают преобладать. Причем если в 2022 году ведущая роль среди грамотрицательной флоры принадлежала *Kl. pneumoniae* (36,4%), то в 2025 году удельный вес *E. coli* и *Kl. pneumoniae*

Таблица 1
Грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, выделенные из гемокультур у пациентов с острыми лейкозами в период 2022–2025 гг.

Table 1
Gram-positive and gram-negative microorganisms isolated from blood cultures in patients with acute leukemia in the period 2022–2025

Микроорганизмы, %	2022 (n=44)	2023 (n=17)	2024 (n=31)	2025 (n=10)
Грамотрицательные	27 (61,4%)	9 (52,9%)	15 (48,4%)	7 (70%)
<i>Escherichia coli</i>	11 (25%)	5 (29,4%)	6 (19,4%)	3 (30%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16 (36,4%)	3 (17,6%)	5 (16,1%)	3 (30%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1 (5,9%)	0	1 (10%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	2 (6,5%)	0
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0	0	1 (3,2%)	0
<i>Morganella morganii</i>	0	0	1 (3,2%)	0
Грамположительные	17 (38,6%)	8 (47,1%)	16 (51,6%)	3 (30%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (6,8%)	1 (5,9%)	2 (6,5%)	0
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	13 (29,5%)	6 (35,3%)	13 (41,9%)	3 (30%)
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1 (2,3%)	0	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>	0	1 (5,9%)	0	0
<i>Micrococcus luteus</i>	0	0	1 (3,2%)	0



сопоставим (30%). Частота выделения *St. aureus* в период 2022–2025 гг. оставалась на одном уровне (около 6%). Среди грамположительных возбудителей за весь период наблюдения преобладают коагулазонегативные стафилококки (29,5–41,9%), что может свидетельствовать о контаминации образцов венозной крови условно-патогенной флорой с кожных покровов (табл. 1).

В ходе исследования проанализирована также резистентность к карбапенемам наиболее значимых грамотрицательных микроорганизмов (*Kl. pneumoniae* и *E. coli*).

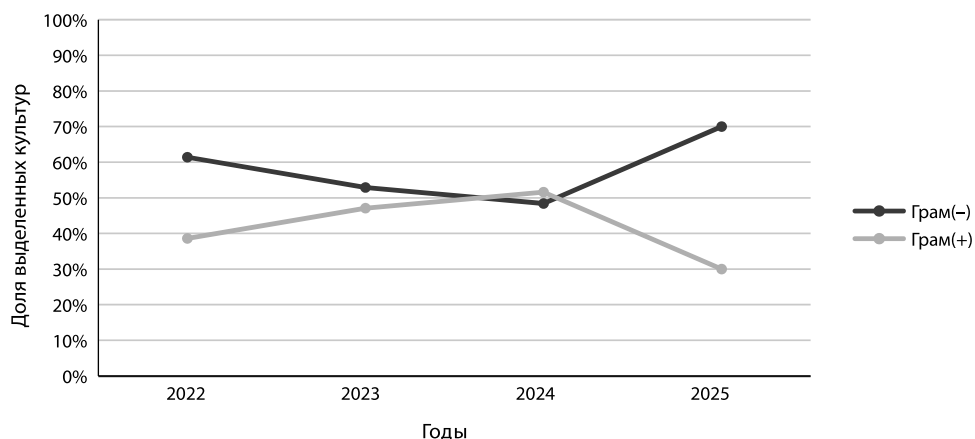


Рис. 1. Возбудители инфекций кровотока, выделенные из гемокультур у пациентов с острыми лейкозами в период с 2022 по 2025 г.

Fig. 1. Bloodstream infection pathogens isolated from blood cultures in patients with acute leukemia in the period from 2022 to 2025

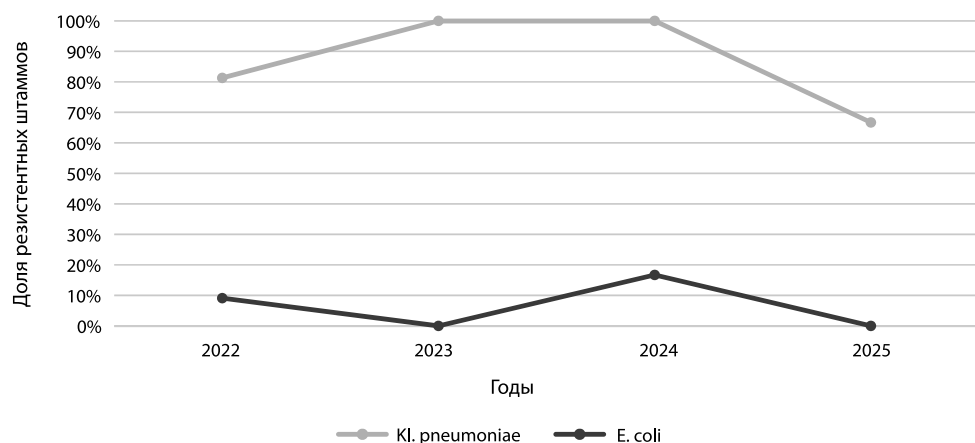


Рис. 2. Динамика карбапенемрезистентности наиболее значимых грамотрицательных микроорганизмов (*Kl. pneumoniae* и *E. coli*)

Fig. 2. Dynamics of carbapenem resistance of the most significant gram-negative microorganisms (*Kl. pneumoniae* and *E. coli*)

Профиль резистентности данных возбудителей в период с 2022 по 2024 г. существенно не менялся, наблюдается снижение уровня резистентности в 2025 г. (рис. 2).

Штаммы *Kl. pneumoniae* характеризуются высоким уровнем резистентности к карбапенемам (85,2%, $n=27$), при этом продукция БЛРС была выявлена только у 6 изолятов *Kl. pneumoniae* (22,2%, $n=27$). Чувствительность данных микроорганизмов к антибактериальным препаратам представлена на рис. 3.

Штаммы *E. coli*, напротив, в 92% случаев чувствительны к карбапенемам ($n=25$), продукция БЛРС была выявлена у 4 штаммов (рис. 4).

При подозрении на инфекцию кровотока пациентам назначалась эмпирическая антибактериальная терапия согласно инструкции «Метод медицинской профилактики и лечения инфекционных осложнений у взрослых пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани» (2019 г.) [5]. Дезэскалационный режим с применением высоких доз карбапенемов с антисинегной активностью в монотерапии или комбинации с колистином использовался при наличии одного из критериев:

1. Инфекция у пациента в анамнезе в течение предыдущего года или колонизация слизистых оболочек в предыдущие 3 мес., вызванные чрезвычайно резистентными или мультирезистентными патогенами.
2. Системное применение цефалоспоринов III–IV поколения в течение предыдущих 6 недель.
3. Лица с прогрессией основного гематологического заболевания.

В остальных случаях применялся эскалационный режим антибактериальной терапии, основанный на применении цефалоспоринов III–IV поколения в монотерапии или комбинации с аминогликозидами. Такая тактика эмпирической антибактериальной терапии использовалась до октября 2024 г.

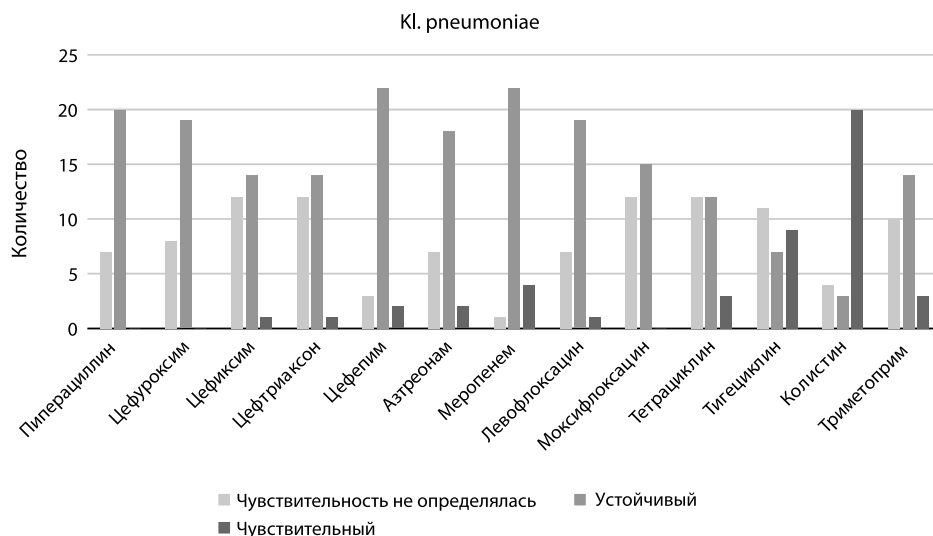


Рис. 3. Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *Kl. pneumoniae*

Fig. 3. Sensitivity of *Kl. pneumoniae* strains to antibacterial drugs

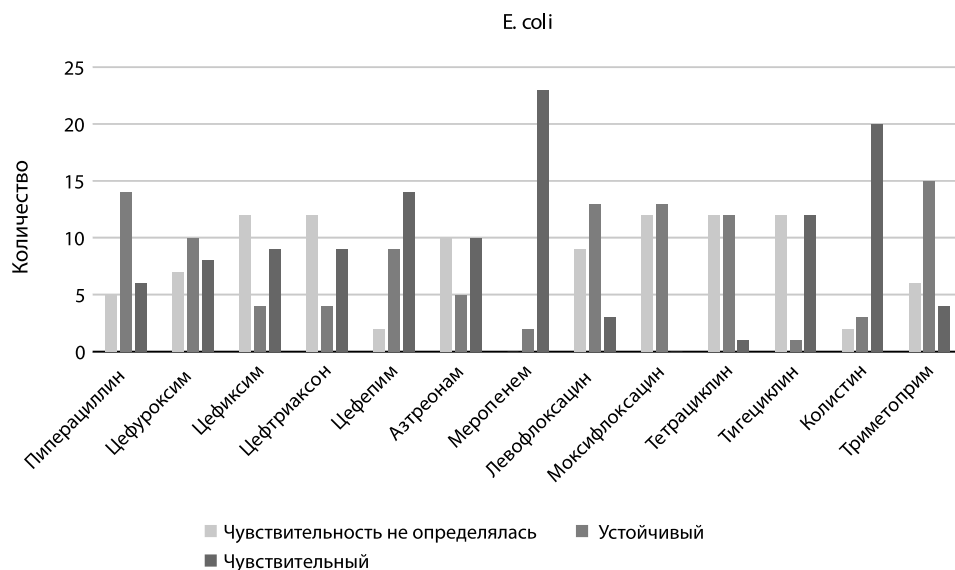


Рис. 4. Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов E. coli
Fig. 4. Sensitivity of E. coli strains to antibacterial drugs

С сентября 2024 г. при подозрении на инфекцию кровотока пациентам назначалась эмпирическая антибактериальная терапия согласно стандартной операционной процедуре «Стартовая рациональная антибактериальная терапия при фебрильной нейтропении у гематологических пациентов в стационаре», утвержденной приказом директора государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» № 651 от 15.08.2024 [6]. Согласно стандартной операционной процедуре пациенты стратифицировались на группы риска инфекционных осложнений в зависимости от основного заболевания и проводимого лечения (табл. 2).

Для пациентов с острым лейкозом в период индукции и консолидации, а также после курса полихимиотерапии с предполагаемой нейтропенией 4-й ст. более 10 дней (высокий риск, группа 3) препаратами выбора для эмпирической антибактериальной терапии были защищенные β-лактамы: пиперацillin/тазобактам или цефоперазон/сульбактам. При идентификации возбудителя назначалась этиотропная антибактериальная терапия. Схема алгоритма назначения стартовой антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении представлена в приложении.

В результате проводимого лечения стабилизация состояния наступила в 94 случаях (92,2%), у 8 пациентов (7,8%) был зарегистрирован летальный исход, причем после внедрения новой тактики назначения стартовой антибактериальной терапии уровень смертности оказался ниже предыдущих лет. Среди летальных исходов в 100% случаев инфекция кровотока была вызвана карбапенемрезистентным штаммом *Klebsiella pneumoniae*.

Таблица 2
Стратификация риска развития инфекционных осложнений
Table 2
Stratification of the risk of developing infectious complications

Группы риска	Основное заболевание / лечение
Низкий риск, группа 1	Солидные опухоли. ПХТ с предполагаемой нейтропенией 4-й ст. менее 7 дней
Промежуточный риск, группа 2	Лимфома, хронический лимфолейкоз, множественная миелома. АутоТГСК. Терапия пуриновыми аналогами (флударабин, неларабин, клофарабин, кладрибин). ПХТ с предполагаемой нейтропенией 4-й ст. от 7 до 10 дней
Высокий риск, группа 3	Острый лейкоз (индукция и консолидация). Апластическая анемия. РТПХ + высокие дозы ГКС (более 20 мг/день). АллоТГСК. Алетузамаб. ПХТ с предполагаемой нейтропенией 4-й ст. более 10 дней
Сверхвысокий риск, группа 4	АллоТГСК: МДС и острые лейкозы вне ремиссии, неприживление – повторная аллоТГСК

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Знание этиологической структуры гемокультур является основой обоснования эмпирической антибактериальной терапии при лечении инфекционных осложнений. Многочисленные исследования показывают увеличение доли бактериемий, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с острыми лейкозами за последние десятилетия. Это связано с несколькими факторами:

- иммунодефицитные состояния пациентов, создающие благоприятные условия для колонизации и развития инвазивных инфекций;
- повышенная устойчивость к антибактериальным препаратам;
- использование широкого спектра антибиотиков, что способствует формированию устойчивых штаммов [7].

К основным представителям грамотрицательных бактерий, вызывающих тяжелые инфекционные осложнения, в частности инфекции кровотока, относятся:

- *Escherichia coli* – наиболее распространенный патоген, особенно при кишечных источниках инфекции;
- *Klebsiella pneumoniae* – часто вызывают сепсис штаммы, продуцирующие карбапенемазы, что значительно усложняет терапию;
- *Pseudomonas aeruginosa* – один из наиболее опасных патогенов среди грамотрицательных бактерий у пациентов онкогематологического профиля из-за формирования широкой лекарственной устойчивости [8].

В ходе данной работы выявлено, что преобладающими микроорганизмами, вызывающими инфекции кровотока у пациентов с острыми лейкозами, являются энтеробактерии *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*. Более 80% штаммов *Kl. pneumoniae* оказались устойчивыми к карбапенемам. В исследовании, проводимом в аналогичных условиях на базе гематологического отделения № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в период с января 2020 по февраль 2022 года, по результатам бактериологического исследования крови было



выделено 60 штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* (80,0%). Устойчивость к карбапенемам была зарегистрирована у 66,7% штаммов *Klebsiella pneumoniae* [9]. Данное исследование отражает общую тенденцию к увеличению доли грамотрицательных бактерий с высоким уровнем устойчивости к карбапенемам.

В 2020–2022 годах пациентам, получающим химиотерапию, проводилась селективная оральная кишечная деконтаминация фторхинолонами. Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о снижении доли грамотрицательных возбудителей инфекции кровотока (48,4–70% в 2024–2025 гг. против 80% в 2020–2022 гг.), несмотря на отмену селективной оральной кишечной деконтаминации, которая не проводилась пациентам с начала 2024 года, хотя, по данным литературы, в некоторых регионах ситуация обратная: отмечается снижение частоты грамотрицательных бактерий за счет использования антибиотикопрофилактики [10].

Однако, несмотря на незначительное снижение доли грамотрицательных микроорганизмов в структуре возбудителей инфекций кровотока, наблюдается рост их карбапенемрезистентности (85,2% штаммов в исследовании за 2022–2025 годы против 66,7% штаммов в исследовании за 2020–2022 годы), что свидетельствует о необходимости постоянного мониторинга микробиологической ситуации и адаптации терапевтических стратегий путем внедрения методов быстрого определения возбудителя, использования новых антибактериальных препаратов и их комбинаций, разработки стратегий профилактики распространения MDR-бактерий.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с острыми лейкозами среди возбудителей инфекции кровотока преобладают грамотрицательные микроорганизмы (преимущественно *Kl. pneumoniae* и *E. coli*), несмотря на незначительное снижение их доли в сравнении с предыдущими годами. Увеличение в последние годы уровня карбапенемрезистентности среди преобладающих грамотрицательных микроорганизмов является значимой проблемой в гематологическом стационаре.

85,2% штаммов *Klebsiella pneumoniae* демонстрируют резистентность к карбапенемам, что отражает высокую распространенность карбапенемрезистентных штаммов данной бактерии в гематологическом стационаре, а также невысокую эффективность эмпирической антибактериальной терапии, включающей использование цефалоспоринов и карбапенемов. Внедрение новой схемы назначения стартовой антибактериальной терапии согласно стандартной операционной процедуре «Стартовая рациональная антибактериальная терапия при фебрильной нейтропении у гематологических пациентов в стационаре», утвержденной приказом директора государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» № 651 от 15.08.2024, с использованием защищенных β-лактамов антибиотиков, учитывая высокую распространенность полирезистентных грамотрицательных энтеробактерий, показывает положительные результаты в виде снижения уровня карбапенемрезистентности грамотрицательных возбудителей инфекций за последний год. Внедрение этих схем позволит не только повысить эффективность лечения за счет более точного покрытия полирезистентных грамотрицательных бактерий, но и снизить необходимость использования широкого спектра карбапенемов, что важно для борьбы с развитием антибиотикорезистентности.

Для определения конкретных механизмов устойчивости энтеробактерий к различным классам антибиотиков целесообразно в отдельных случаях применять молекулярно-генетические методы исследования. Эти методы позволяют точно выявить генетические факторы и мутации, ответственные за резистентность, что способствует более точной настройке терапии и разработке стратегий борьбы с устойчивыми штаммами бактерий.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kravchenko D., Iskrov I., Stoma I. *Hematology: textbook for groups of specialties and areas "Clinical Medicine" and "Health Sciences and Preventive Medicine"*. Moscow: KNORUS; 2022. 395 p. (in Russian)
2. Sepp E., Andreson R., Balode A., Bilozor A., Brauer A., Egorova S., et al. Phenotypic and molecular epidemiology of ESBL-, AmpC-, and Carbapenemase producing *Escherichia coli* in Northern and Eastern Europe. *Front. Microbiol.* 2019;10:2465.
3. *Instruction for use No. 026-0309. Microbiological diagnostics of diseases caused by enterobacteria*. Approved by the Deputy Minister of Health – Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Belarus on 08.05.2009. Minsk: 2009; 103 p. (in Russian)
4. *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters*. Version 14.0, 2024. Available at: <http://www.eucast.org>
5. *Instruction for use No. 028-0319. Method of medical prevention and treatment of infectious complications in adult patients with tumor diseases of the hematopoietic tissue*. Approved by the First Deputy Minister of Health of the Republic of Belarus on 25.04.2019. Minsk; 2019: 17 p. (in Russian)
6. *Standard operating procedure. Initial rational antibacterial therapy for febrile neutropenia in hematological patients in hospital*. Approved by the order of the director of the state institution «Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology» No. 651 on 15.08.2024. Minsk; 2019. (in Russian)
7. Tattevin P., et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Current Infectious Disease Reports*. 2014;16(8):429.
8. Wisplinghoff H., et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;39(3):309–317.
9. Bolshova N., Iskrov I., Lendina I. Characteristics of susceptibility to antimicrobial drugs of pathogens causing bloodstream infections in patients with acute leukemia. *Bulletin of Hematology*. 2022;2(18):39–40. (in Russian)
10. Gafter-Gvili A., et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012.

Приложение
Схема алгоритма назначения стартовой антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении
Appendix
Scheme of the algorithm for prescribing initial antibacterial therapy for febrile neutropenia

Фебрильная нейтропения (ФН)		
Перечень мероприятий при ФН	В течение 2 часов от появления лихорадки	В течение 48 часов от появления лихорадки
	Оценка общего состояния Оценка по шкале MASCC Поиск очагов инфекции (клинических проявлений со стороны дыхательной системы, ЖКТ, кожных покровов, брюшной полости / мочеполовой системы, ротоглотки, ЦНС) ОАК БАК (основные показатели), СРБ, прокальцитонин Микробиологические исследования крови (ЦВК (два хода) + периферическая вена) NB! Забор крови из ПВК запрещен! NB! Назначить антибактериальную терапию не позднее 2 часов от появления лихорадки	Посев из других локусов: моча, мокрота Посев мазка из ануса, зева (выполнить повторно) При симптомах поражения дыхательных путей: рентгенография ОГК (группы низкого и промежуточного рисков), КТ грудной клетки (для групп высокого и сверхвысокого рисков), рентгенография ППН При болях в животе: УЗИ брюшной полости, консультация хирурга При диарее: посев кала на ПКФ, определение токсинов <i>Cl. difficile</i> При мукозите: посев со слизистых рта, ПЦР ЦМВ, ВПГ При поражении ЦНС: консультация невролога, ликворограмма, посев, ПЦР ЦМВ, ВПГ, галактоманнан, МРТ головного мозга



Продолжение приложения

Стартовая эмпирическая антимикробная терапия пациентов с ФН группы низкого риска				
Солитарные опухоли ПХТ с предполагаемой нейтропенией 4-й ст. менее 7 дней	MASCC ≥21 балла	Нет преимуществ ни у одного из предложенного на выбор варианта терапии	Левифлоксацин 750 мг 1 раз в сутки + амоксициллин/клавуланат 825 мг / 175 мг 2 раза в день Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки + амоксициллин/клавуланат 825 мг / 175 мг 2 раза в день При аллергии на пенициллины: Левифлоксацин 750 мг 1 раз в сутки Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки Клиндамицин 450 мг 3 раза в сутки внутрь	
			Оценка эффективности проводимой терапии через 48 часов	
			Эффективна	Неэффективна
			Продолжить проводимую терапию до достижения АЧН ≥0,5×10 ⁹ /л, отсутствия симптомов и сохранения нормальной температуры тела в течение 48 часов	Пациенты из группы низкого риска переводятся в группу промежуточного риска развития осложнений по шкале MASCC с системным применением антибактериальной терапии
Стартовая эмпирическая антимикробная терапия пациентов с ФН промежуточного, высокого и сверхвысокого рисков + сумма баллов по MASCC <21 (НО нетяжелое состояние, стабильная гемодинамика) + НЕТ колонизации кишечника/рта/мочи по результатам культуральных исследований + НЕТ в анамнезе инфекционных осложнений, вызванных MDR микроорганизмами				
Промежуточный риск, группа 2	Лимфома ХЛЛ ММ После аутоТГСК ПХТ с предполагаемой нейтропенией 4-й ст. от 7 до 10 дней	Цефепим [CEF] Цефепим [CEF] + амикацин [AMG] Цефтазидим [CAZ] + амикацин [AMG]		
Высокий риск, группа 3	ОЛ в период индукции и консолидации АА РТПХ с применением высоких доз ГК После аллоТГСК ПХТ с предполагаемой нейтропенией 4-й ст. более 10 дней	Пиперациллин/тазобактам [PIP/TAZ] Цефоперазон/сульбактам [CEF/SUL]		
Сверхвысокий риск, группа 4	После аллоТГСК: МДС и острые лейкозы вне ремиссии, неприживление – повторная аллоТГСК	Цефтазидим/авибактам [CEF/AVI]		
Оценка эффективности проводимой терапии: через 48 часов				
Эффективна	Неэффективна			
Продолжить проводимую терапию. Рассмотреть возможность отмены антибиотиков при сохранении нормальной температуры тела в течение более 48 часов и стабильном состоянии	При ухудшении состояния пациента или выделении резистентного (MRD, КРС+) патогена информировать: – врача-эпидемиолога; – врача – клинического фармаколога			

Окончание приложения

Стартовая эмпирическая антимикробная терапия пациентов с ФН промежуточного, высокого и сверхвысокого рисков + сумма баллов по MASCC <21 (тяжелое состояние) + наличие колонизации кишечника/рта/мочи по результатам культуральных исследований + наличие в анамнезе MDR			
Колонизация (кишечника, и/или рта, и/или мочи)			
Колонизатор, чувствительный к Carb.	Колонизатор, резистентный к Carb и KPC+	Колонизатор чувствителен только к новым β-лактамам	
	Колонизатор, чувствительный к AMG	Колонизация MRD	
Карбапенем [Carb] (меропенем или имепенем), если известно только, что ESBL+	Карбапенем [Carb] + аминогликозид [AMG]	Карбапенем [Carb] + полимиксин [Pol], если известно KPC+	Цефтазидим/авибактам [CEF/AVI]
Мукозит, энтеропатия >2-й степени, подозрение на инфекцию мягких тканей / ЦВК → + ванкомицин [Vanco] или линезолид [Lzd] в случае колонизации VRE+ или непереносимости Vanco			
Оценка эффективности проводимой терапии: через 24 часа			
В случае сочетанной продукции KPC и/или OXA-48 + MBL (металло-β-лактамазы) показана комбинированная терапия цефтазидим/авибактам [CEF/ AVI] + азтреонам (вводятся одновременно через разные порты катетера или через различный венозный доступ)			
Эффективна	Апирексия + СРБ <50 мг/л + прокальцитонин <1 мкг/л	Лихорадка + СРБ <50 мг/л + прокальцитонин <1 мкг/л	Очаг инфекции не обнаружен + состояние пациента ухудшается
Продолжить проводимую терапию не менее 7 дней , из которых 4 дня нормальной температуры; наблюдение после отмены антибиотиков не менее 24–48 часов	Отмена [AMG], [Pol] и Гр(+)-активных препаратов , если пациент получал эти препараты в составе комбинированной терапии – карбапенем [Carb] в монорежиме ИЛИ сменяется на более узкий β-лактам ([PIP/TAZ] ИЛИ [CEF-SUL] ИЛИ цефтазидим/авибактам [CAZ/ AVI] в монорежиме)	Отмена [AMG], [Pol] и Гр(+)-активных препаратов , если пациент получал эти препараты в составе комбинированной терапии – карбапенем [Carb] в монорежиме	КОНСИЛИУМ