

12. Djuric O., Andjelkovic M., Vreca M. et al. Genetic variants in TNFA, LTA, TLR2 and TLR4 genes and risk of sepsis in patients with severe trauma: nested case-control study in a level-1 trauma centre in SERBIA. *Injury*. 2021; 52(3): 419–25.

13. Mahajan R., El-Omar E. M., Lissowska J. et al. Genetic variants in T helper cell type 1, 2 and 3 pathways and gastric cancer risk in a Polish population. *Jpn J of Clin Oncol*. 2008; 38(9): 626–33.

e-mail для переписки: zverko-v88@bk.ru

Поступила 07.10.2024

УДК 616.155.392-036.11:616.157-022

Стаина В. А., Лендина И. Ю., Власенкова С. В., Искров И. А.¹

ИНФЕКЦИИ КРОВотоКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Аннотация. Инфекции кровотока являются одной из основных причин заболеваемости и летальности среди пациентов с острыми лейкозами, получающих химиотерапию [1]. В исследование включено 65 эпизодов инфекции кровотока у 43 пациентов с острыми лейкозами в период миелотоксического агранулоцитоза. Среди возбудителей инфекций кровотока преобладает грамотрицательная флора, представленная преимущественно *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, с высокой частотой карбапенем-резистентных штаммов (85 % штаммов *Klebsiella pneumoniae*). Совпадение чувствительности к антибактериальным препаратам контаминантов слизистых оболочек и возбудителей инфекций кровотока выявлено в 83,3 % случаев.

Ключевые слова: острый лейкоз, миелотоксический агранулоцитоз, фебрильная нейтропения, инфекции кровотока, карбапенем-резистентность.

Введение. Острый лейкоз – опухолевое новообразование гемопоэтической ткани с первичным поражением костного мозга, морфологическим субстратом которого является бластная клетка. Программная терапия острого лейкоза включает противоопухолевую (цитостатическую) химиотерапию и сопроводительное лечение. Инфекции являются одной из основных причин заболеваемости и летальности среди пациентов, получающих химиотерапию. Бактериальные инфекции кровотока регистрируются у 20–25 % пациентов в период миелотоксического агранулоцитоза на фоне химиотерапии. Летальность при неадекватной антибактериальной терапии у таких пациентов составляет 50 % и более, в то время как при адекватной антибактериальной терапии – менее 12 %. Проведение рациональной антибактериальной терапии невозможно без современных знаний об этиологической структуре инфекционных заболеваний и антибиотикорезистентности их возбудителей, что обуславливает необходимость выявления микробиологическими методами этиологического агента инфекции и оценки его антибиотикочувствительности [1].

Цель работы:

1. Оценка распределения этиологических агентов инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами.
2. Оценка резистентности этиологических агентов инфекций кровотока к карбапенемам.
3. Сравнение предшествующей колонизации слизистых оболочек патогенными и условно-патогенными микроорганизмами и возбудителей инфекции кровотока.

Материалы и методы. Перед началом курса химиотерапии пациентам с острыми лейкозами проводилось бактериологическое исследование мазков со слизистой оболочки зева и прямой кишки с целью определения колонизации слизистых оболочек патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Полученный материал из зева засеивался на питательные среды: кровяной агар, шоколадный агар, среда Эндо (среда МакКонки), ЖСА, тиогликолевая среда, Сабуро агар. Условия культивирования: кровяной и шоколадный агар – при 35–37 °С, 5–10 % CO₂ в течение 24–48 часов; среда Эндо (среда МакКонки)

при 35–37 °С в аэробных условиях в течение 24 часов; ЖСА – при 35–37 °С в аэробных условиях в течение 24–48 часов; тиогликолевая среда – при 35–37 °С в анаэробных условиях в течение 7–10 дней; среда Сабуро – при 25–30 °С в аэробных условиях в течение 72 часов [2]. Идентификация микроорганизмов осуществлялась на лабораторном масс-спектрометре Microflex LT/SH (Германия, Bruker Daltonik GmbH). Идентификация микроорганизмов и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам осуществлялись на бактериологическом анализаторе VITEK 2 Compact 60 (США, bioMerieux).

В период миелотоксического агранулоцитоза исследовались образцы венозной крови, взятые на бактериологический посев, у пациентов с фебрильной нейтропенией (от одного до трех эпизодов взятия биологического материала у одного пациента). На первом этапе определение стерильности осуществлялось на бактериологическом анализаторе BactALERT 3D 120 (США, bioMerieux). При выявлении нестерильных образцов проводился бактериологический посев на питательные среды: кровяной агар, среда Эндо (среда МакКонки), ЖСА, Сабуро агар [3]. Условия культивирования: кровяной агар – при 35–37 °С, 5–10 % CO₂, в течение 24–48 часов; среда Эндо (среда МакКонки) при 35–37 °С в аэробных условиях в течение 24 часов; ЖСА – при 35–37 °С в аэробных условиях в течение 24–48 часов; среда Сабуро – при 25–30 °С в аэробных условиях в течение 72 часов. Идентификация микроорганизмов осуществлялась на лабораторном масс-спектрометре Microflex LT/SH (Германия, Bruker Daltonik GmbH). Идентификация микроорганизмов и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам осуществлялось на бактериологическом анализаторе VITEK 2 Compact 60 (США, bioMerieux).

Результаты и их обсуждение. В исследование включено 65 эпизодов инфекции кровотока (n = 65), верифицированных положительным бактериологическим посевом, у 43 пациентов с острыми лейкозами в период миелотоксического агранулоцитоза, проходивших лечение на базе гематологического отделения № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в период с 2022 по 2024 год. Из них мужчин – 26 (60,5 %), женщин – 17 (39,5 %) в возрасте от 19 до 71 года, пациентов с острым миелоидным лейкозом – 37 (86%), острым лимфобластным лейкозом) – 5 (12 %), смешанным острым лейкозом – 1 (2 %). Распределение нозологических форм острых лейкозов представлено на рисунке 1.

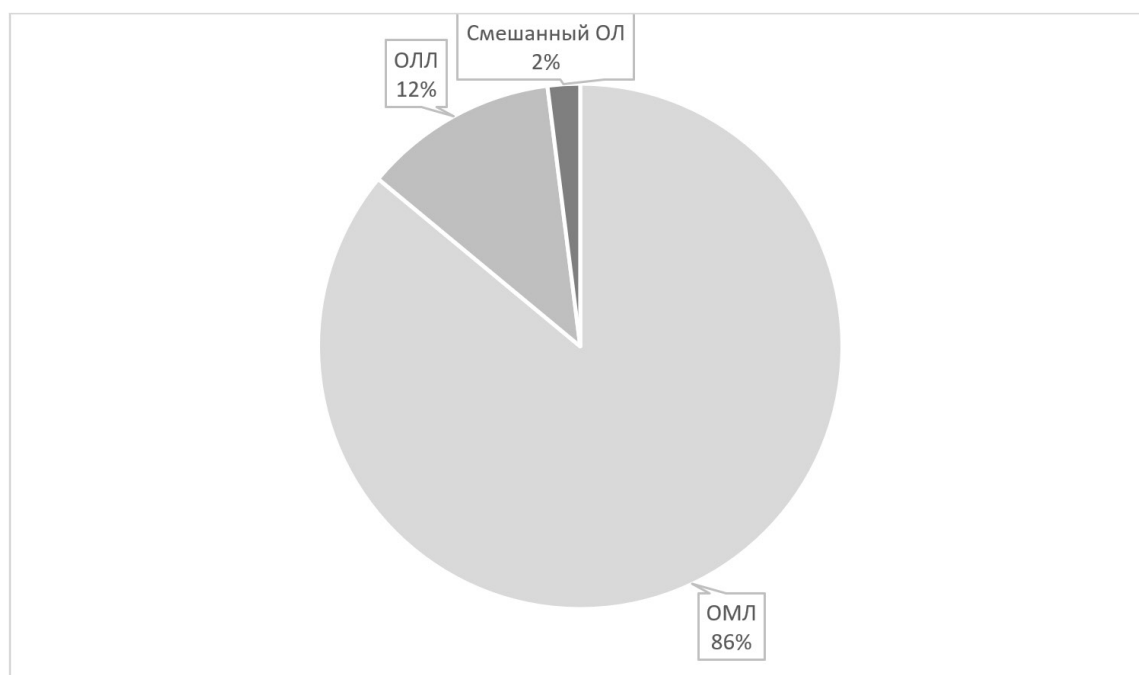


Рисунок 1 – Нозологические формы острых лейкозов у пациентов с инфекцией кровотока

В 57 случаях (87,7 %) инфекция кровотока возникла при наличии предшествующей госпитализации в стационар в течение 3 месяцев.

В 10 случаях (15,4 %) инфекция кровотока возникла у пациентов с острыми лейкозами на плюс 8 день после курса химиотерапии (рисунок 2).

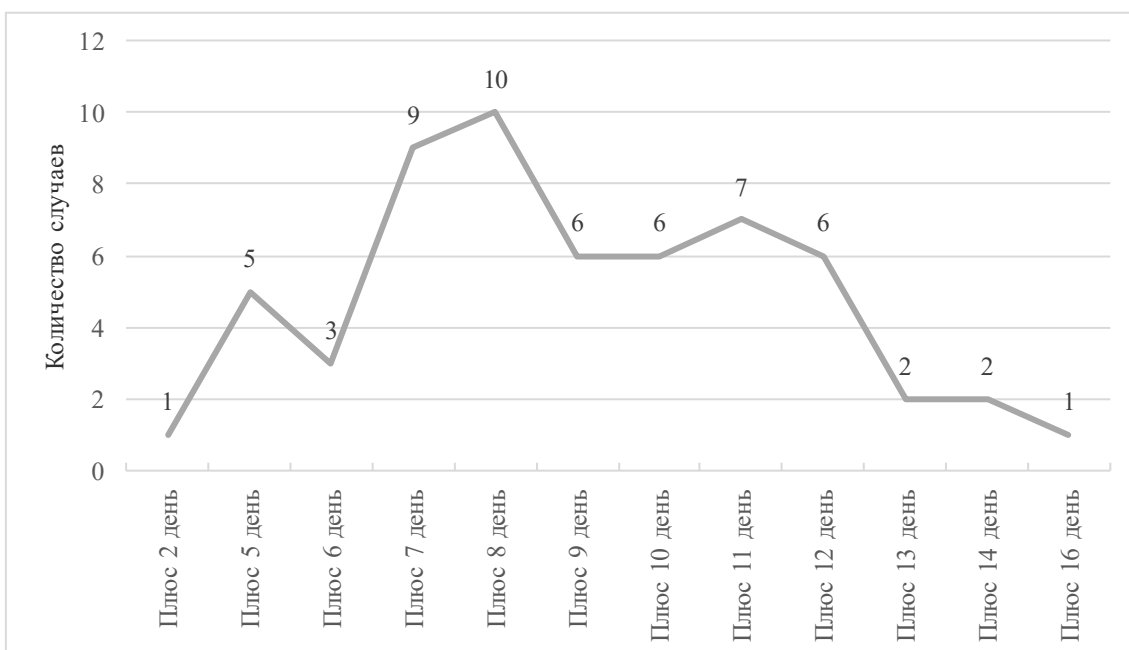


Рисунок 2 – Сроки возникновения инфекции кровотока после курса химиотерапии у пациентов с острыми лейкозами

Среди возбудителей инфекций кровотока выделены грамотрицательные микроорганизмы – 38 (58,46%), представленные семейством *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae* – 20 (30,8%), *Escherichia coli* – 16 (24,6%)), *Aeromonas hydrophila* – 1 (1,5%), *Pseudomonas aeruginosa* – 1 (1,5%); и грамположительные микроорганизмы – 27 (41,54%), представленные семейством *Staphylococcaceae* (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis*, *Coagulase negative Staphylococcus*) – 25 (38,5%) и семейством *Enterococcaceae* (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus gallinarum*) – 2 (3,1%) (рисунок 3).

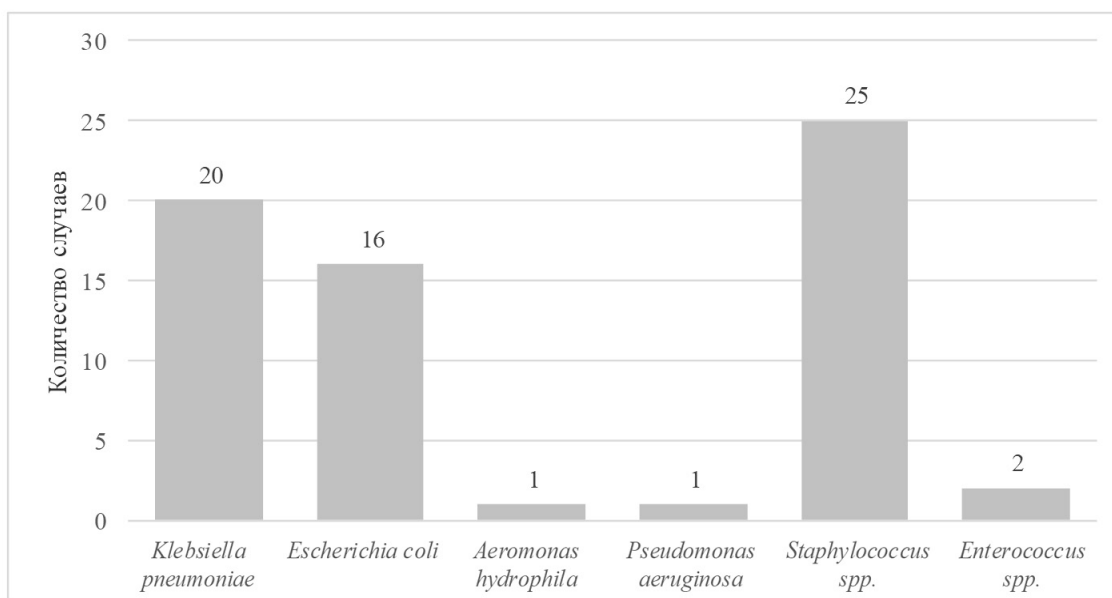


Рисунок 3 – Структура возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами

Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам оценивалась по минимальной ингибирующей концентрации (далее – MIC) согласно контрольным точкам EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Для *Enterobacterales* (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*) чувствительны (S) к карбапенемам штаммы с MIC ≤ 2 мг/л, резистентны (R) штаммы с MIC > 8 мг/л;

для *Staphylococcus spp.* чувствительность к карбапенемам оценивалась по чувствительности к цефокситину [4].

Среди возбудителей инфекций кровотока обнаружены резистентные к карбапенемам штаммы: *Klebsiella pneumoniae* – 17 случаев (85 %, n = 20), *Escherichia coli* – 1 случай (6,25 %, n = 16), *Staphylococcus spp.* – 15 случаев (60 %, n = 25). Доля карбапенем-резистентных штаммов наиболее часто встречающихся микроорганизмов отображена на рисунке 4.

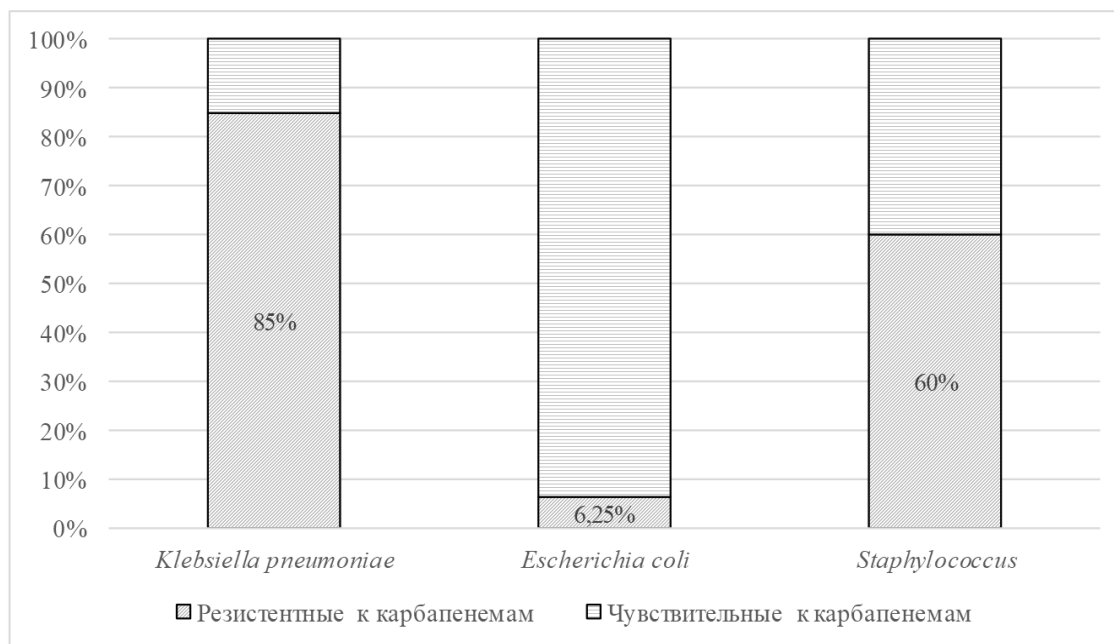


Рисунок 4 – Доля карбапенем-резистентных штаммов микроорганизмов в инфекциях кровотока у пациентов с острыми лейкозами

В исследовании оценивалась колонизация слизистых оболочек перед началом химиотерапии. Исследование материала со слизистых оболочек проводилось в 47 случаях, из них: мазки из зева и ануса – 18 случаев (38,3 %), мазки из ануса – 26 случаев (55,3 %), мазки из зева – 3 случая (6,4 %). В 6 образцах (12,8 %) высеваемая микрофлора со слизистых оболочек совпала с возбудителем инфекции кровотока. По результатам сравнения чувствительности к антибактериальным препаратам контаминантов слизистых оболочек и возбудителей инфекций кровотока чувствительность совпала в 5 случаях (83,3 %).

При подозрении на развитие инфекции 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.). Дезэскалационный режим с применением высоких доз карбапенемов с антисинегнойной активностью в монотерапии или комбинации с колистином использовался при наличии одного из критериев:

А. Инфекция у пациента в анамнезе в течение предыдущего года или колонизация слизистых оболочек в предыдущие 3 месяца, вызванные чрезвычайно резистентными или мультирезистентными патогенами;

Б. Системное применение цефалоспоринов III–IV поколения в течение предыдущих 6 недель;

В. Лица с прогрессирующей основной гематологической болезнью.

В остальных случаях применялся эскалационный режим антибактериальной терапии, основанный на применении цефалоспоринов III–IV поколения в монотерапии или комбинации с аминогликозидами [5].

В результате проводимого лечения стабилизация состояния наступила в 59 случаях (90,8 %), у 6 пациентов (9,2 %) был зарегистрирован летальный исход, среди них в 100 % случаях инфекция кровотока была вызвана карбапенем-резистентным штаммом *Klebsiella pneumoniae*.

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 %) [6]. Устойчивость к карбапенемам была зарегистрирована у 66,7 % штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют об уменьшении доли инфекций кровотока, вызванных грамотрицательной флорой, однако наблюдается рост карбапенем-резистентности грамотрицательных микроорганизмов (85 % штаммов в исследовании за 2022–2024 годы против 66,7 % штаммов в исследовании за 2020–2022 годы).

Заключение. В результате проведенного исследования получены следующие выводы:

1. У пациентов с острыми лейкозами среди возбудителей инфекций кровотока преобладает грамотрицательная флора (58,46 %), представленная преимущественно *Klebsiella pneumoniae* (30,8 %) и *Escherichia coli* (24,6 %). Однако по результатам сравнения полученных данных с результатами исследования за период с января 2020 по февраль 2022 года наблюдается тенденция к снижению доли грамотрицательных микроорганизмов среди возбудителей инфекции кровотока.

2. Высокий уровень карбапенем-резистентности возбудителей инфекций кровотока указывает на необходимость проведения периодических эпидемиологических исследований и пересмотра ступеней эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с острыми лейкозами.

3. Учитывая совпадение чувствительности к антибактериальным препаратам контаминантов слизистых оболочек и возбудителей инфекций кровотока в 83,3 % случаев, целесообразно назначение стартовой антибактериальной терапии при инфекции кровотока с учетом спектра антибактериальной чувствительности контаминантов слизистых оболочек.

Литература

1. Кравченко, Д. В. Гематология : учеб. / Д. В. Кравченко, И. А. Искров, И. О. Стома. – Москва : Кнорус, 2022. – 395 с. – (Специалитет).

2. Микробиологические методы исследования биологического материала : инструкция по применению № 075-0210 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 19.03.2010 / ГУ «Белорусская медицинская академия последипломного образования» [и др.] ; Н. Д. Коломиец, О. В. Тонко, Т. И. Сероокая [и др.]. – Минск, 2010. – 122 с.

3. Микробиологическая диагностика заболеваний, вызываемых энтеробактериями : инструкция по применению № 026-0309 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.05.2009 / ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», ГУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» ; В. А. Нараленков, Л. П. Титов, П. В. Шитикова [и др.]. – Минск, 2009. – 103 с.

4. The European committee on antimicrobial susceptibility testing – EUCAST : [website]. – URL: <https://www.eucast.org/> (date of access: 04.11.2024).

5. Метод медицинской профилактики и лечения инфекционных осложнений у взрослых пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани : инструкция по применению № 028-0319 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 25.04.2019 / ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», УО «Белорусский государственный медицинский университет» ; И. О. Стома, И. А. Карпов, И. А. Искров [и др.]. – Минск, 2019. – 17 с.

6. Большова, Н. А. Характеристика восприимчивости к антикробным препаратам возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами / Н. А. Большова, И. А. Искров, И. Ю. Лендина // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии : Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 90-летию Рос. науч.-исслед. ин-та гематологии и трансфузиологии, г. Санкт-Петербург, 30 июня – 1 июля 2022 г. – [Опубл. в журн.] Вестник гематологии. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 39–40.

Staina V. A., Lendina I. Y., Vlasenkova S. V., Iskrov I. A.¹

BLOODSTREAM INFECTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA DURING MYELOTXIC AGRANULOCYTOSIS

State Institution «Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology», Minsk, Belarus

¹ *Educational Institution «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus*

Bloodstream infections are a major cause of morbidity and mortality among patients with acute leukemia receiving chemotherapy [1]. The study included 65 cases of bloodstream infection in 43 patients with acute leukemia during myelotoxic agranulocytosis. Among the causative agents of bloodstream infections, Gram-negative flora prevails, represented mainly by *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*,

with a high frequency of carbapenem-resistant strains (85 % of *Klebsiella pneumoniae* strains). Coincidence of susceptibility to antibacterial drugs of mucosal contaminants and causative agents of bloodstream infections was detected in 83,3 % of cases.

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

References

1. Kravchenko D. V., Iskrov I. A., Stoma I. O. Hematology: ucheb. Moscow: KNORUS; 2022. (in Russian)
2. Kolomiec N. D., Tonko O. V., Serookaya T. I. et al. Microbiological methods for studying biological material: instrukciya po primeneniyu № 075-0210. Ministry of Health of the Republic of Belarus 19.03.2010. Minsk; 2010. 122 p. (in Russian)
3. Naralencov V. A., Titov L. P., Shitikova P. V. et al. Microbiological diagnostics of diseases caused by enterobacteria: instrukciya po primeneniyu № 026-0309. Ministry of Health of the Republic of Belarus 08.05.2009. Minsk; 2009. 103 p. (in Russian)
4. The European committee on antimicrobial susceptibility testing. Available at: <https://www.eucast.org/> (accessed 04 November 2024).
5. Stoma I. O., Karpov I. A., Iskrov I. A. et al. Method of medical prevention and treatment of infectious complications in adult patients with tumor diseases of hematopoietic tissue: instrukciya po primeneniyu. Ministry of Health of the Republic of Belarus 25.04.2019. Minsk; 2019. 17 p. (in Russian)
6. Bolshova N. A., Iskrov I. A., Lendina I. Yu. Characteristics of susceptibility to antimicrobial drugs of pathogens causing bloodstream infections in patients with acute leukemia. In: *Current issues in hematology and transfusiology (Aktual'nye voprosy gematologii i transfuziologii): Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem, posvyashch. 90-letiyu Ros. nauch.-issled. in-ta gematologii i transfuziologii*, g. Sankt-Peterburg, 30 iyunya – 1 iyulya 2022 g. In: *Bull Hematology*. 2022; 18(2): 39–40. (in Russian)

ISSN 2076-3778

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ
И ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ»

ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА

Сборник научных трудов

Выпуск 34

Гомель
Редакция газеты «Гомельская праўда»
2024