



Герасимович О.В.¹✉, Искров И.А.², Лендина И.Ю.¹, Матюшко Т.С.¹

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

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Клиническая оценка риск-адаптированной заместительной терапии иммуноглобулинами у пациентов с острым лейкозом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: О.В. Герасимович – концепция, дизайн и написание статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов; И.А. Искров – концепция, дизайн и написание статьи, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи; И.Ю. Лендина – предоставление материалов исследования, участие в написании статьи; Т.С. Матюшко – предоставление материалов исследования, окончательное одобрение рукописи.

Подана: 01.02.2023

Принята: 23.02.2023

Контакты: gerasimovichov@gmail.com

Резюме

У пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получающих химиотерапию (ХТ), отмечается высокая частота развития инфекций, на профиль которых влияют различные факторы, в том числе нейтропения. Клинический эффект заместительной терапии иммуноглобулинами в отношении риска инфекционных осложнений у взрослых пациентов гематологического профиля в настоящее время нуждается в оценке и пересмотре. Целью данного проспективного исследования в рамках реальной клинической практики было оценить независимое влияние заместительной терапии иммуноглобулинами на риск развития инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами на этапах интенсивной терапии.

Материалы и методы. В проспективное исследование (2021–2022) включены 40 взрослых пациентов с диагнозом «острый лейкоз», получивших индукционный и консолидирующий этапы терапии. Группы интервенции (заместительная терапия) и контрольная группа были сопряжены по клинико-демографическим показателям. За первичный исход в анализе была принята продолжительность периода свободной от инфекционных эпизодов в анализе выживаемости.

Результаты. Заместительная терапия иммуноглобулинами у взрослых пациентов гематологического профиля оказывает независимое влияние на риск инфекционных эпизодов, а именно увеличивает период свободной от инфекций выживаемости пациентов на фоне специфической терапии основного заболевания.

Закключение. Заместительная терапия иммуноглобулинами может использоваться у пациентов группы высокого риска инфекционных осложнений с учетом уровней гипогаммаглобулинемии, а также клинической динамики. Клинический эффект может быть оценен в течение 3 месяцев от начала заместительной терапии.



Ключевые слова: инфекции в гематологии, иммуноглобулины, заместительная терапия, острый лейкоз, постцитостатическая цитопения

Gerasimovich O.¹✉, Iskrou I.², Lendzina I.¹, Matyushko T.¹

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

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Clinical Evaluation of Risk-Adapted Immunoglobulin Replacement Therapy for Patients with Acute Leukemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: O. Gerasimovich – concept, design and writing of the article, data collection and processing, analysis and interpretation of the results; I. Iskrou – concept, design and writing of the article, provision of research materials, final approval of the manuscript; I. Lendzina – provision of research materials, participation in the writing of the article; T. Matyushko – provision of research materials, final approval of the manuscript.

Submitted: 01.02.2023

Accepted: 23.02.2023

Contacts: gerasimovichov@gmail.com

Abstract

Patients with hematological malignancies undergoing chemotherapy (CT) have high incidence of infections which profile is affected by various factors including neutropenia. The clinical effect of immunoglobulin replacement therapy in relation to the risk of infectious complications in adult hematological patients currently needs to be assessed and revised. The purpose of this prospective study in the framework of real clinical practice was to evaluate the independent effect of replacement therapy with immunoglobulins on the risk of developing infectious complications in hematological patients.

Materials and methods. The prospective study (2021–2022) included 40 adult patients diagnosed with acute leukemia who received induction and consolidation stages of therapy. Intervention groups (substitution therapy) and the control group were associated with clinical and demographic indicators. For the primary outcome in the analysis, the duration of the period free from infectious episodes in the survival analysis was adopted.

Results. Immunoglobulin replacement therapy in adult hematological patients has an independent effect on the risk of infectious episodes, namely, it increases the period of infection-free patient survival against the background of specific therapy of the underlying disease.

Conclusion. Immunoglobulin replacement therapy can be used in patients at high risk of infectious complications, given the levels of hypogammaglobulinemia, as well as clinical dynamics. The clinical effect can be assessed within 3 months from the start of replacement therapy.

Keywords: infections in hematology, immunoglobulins, replacement therapy, acute leukemia, post cytostatic cytopenia

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый лейкоз (ОЛ) возникает в результате ряда приобретенных генетических aberrаций. Злокачественная трансформация, как правило, происходит на уровне плюрипотентных стволовых клеток, хотя иногда и в коммитированных стволовых клетках, у которых ограниченная способность к самообновлению. Патологическая пролиферация, клональная экспансия, aberrантная дифференциация и угнетение апоптоза (программируемой клеточной гибели) приводят к замещению нормальных элементов крови опухолевыми клетками. ОЛ является следствием повреждения (мутации) в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки. В результате этого происходят нарушение контроля за клеточным циклом, изменение процесса транскрипции и продукции ряда ключевых белков. Вследствие бесконтрольной пролиферации в отсутствие дифференцировки происходит накопление патологических клеток.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – гематологическое злокачественное новообразование с высокой гетерогенностью, является наиболее распространенным лейкозом среди взрослых и обычно ассоциируется с плохим прогнозом [1, с. 424–31].

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее частым онкологическим заболеванием у детей, но поражает также и взрослых всех возрастов. Злокачественная трансформация и неконтролируемая пролиферация аномально дифференцированных, долго живущих гемопоэтических клеток-предшественниц приводит к появлению большого количества циркулирующих бластных клеток, замещению нормального костного мозга опухолевыми клетками и возможности лейкемической инфильтрации центральной нервной системы и яичек. Симптомы включают утомляемость, бледность, инфекции, боли в костях, симптомы расстройства ЦНС (например головная боль), склонность к подкожным кровоизлияниям и кровотечениям. Лечение обычно включает комбинированную химиотерапию до достижения ремиссии, интратекальную и системную химиотерапию и/или кортикостероиды для профилактики расстройств ЦНС, иногда черепно-мозговое облучение, направленное на интрацеребральный лейкозный инфильтрат, консолидирующую химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток или без нее и поддерживающую химиотерапию в течение до 3 лет во избежание рецидива [2, с. 1067–114].

Прогностические факторы позволяют более точно определить протокол лечения и его интенсивность. Пациенты с неблагоприятными прогностическими факторами получают интенсивное лечение с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Считается, что потенциальные преимущества интенсивной терапии у этих пациентов оправдывают повышенную токсичность лечения [3, с. 2–29].

Ведущими критериями возникновения инфекционных осложнений на основных этапах терапии острого лейкоза являются период нейтропении, контаминация желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей [4, с. 9–15; 5, с. 1027–36].

Вклад иммунной системы как предиктора развития инфекционных осложнений, в том числе клинический эффект влияния снижения уровня IgG (функциональная гипогаммаглобулинемия) на риск возникновения инфекционных осложнений у взрослых пациентов с острым лейкозом, в настоящее время требует оценки.

Цитостатическая терапия онкогематологических заболеваний сопряжена с высоким риском развития инфекционных осложнений, частота которых составляет 80% и более, особенно на первых этапах лечения. Частота возникновения и структура



инфекционных осложнений неодинаковы при разных заболеваниях системы крови, в разных возрастных группах, зависят от соматического статуса пациента на момент диагностики опухоли, интенсивности цитостатического воздействия и фазы заболевания, а также имеют ряд особенностей, таких как недостаточность клинической картины, стремительное развитие и высокая летальность [6, с. 60–65; 7, с. 686–93].

Основными факторами, определяющими вероятность возникновения инфекций, являются глубина и длительность нейтропении после цитостатического воздействия. В то же время существенное значение имеют повреждение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, наличие у пациента центрального венозного катетера, а также спектр и дозы используемых цитостатических препаратов. Наличие у пациентов с впервые выявленными ОМЛ и ОЛЛ в период атаки заболевания таких факторов, как инфекционный процесс, температурная реакция, результат микробиологического исследования материала из зева с этиологически значимой микрофлорой, является статистически значимым предиктором риска развития инфекционных процессов в период постцитостатической цитопении [8, с. 130–38].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сформировать подходы к проведению заместительной терапии иммуноглобулином (ЗТИ) человеческим у пациентов с острыми лейкозами для профилактики инфекционных осложнений.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2021–2022 гг. на базе гематологического отделения № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» было проведено когортное проспективное исследование.

На основе ранее определенных предикторов высокого риска развития инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами нами был разработан алгоритм определения показаний к проведению профилактики инфекционных осложнений с использованием заместительной терапии иммуноглобулином человеческим (рис. 1).

В исследование были включены пациенты с впервые выявленным острым лейкозом.

В таблице представлены демографические, лабораторные и клинические показатели, определяемые на момент постановки диагноза и в период лечения.

В испытуемой группе пациенты получали иммуноглобулин человеческий в соответствии с разработанным алгоритмом, в контрольной группе иммуноглобулин не использовался.

В исследовании использовались следующие статистические методы: время-зависимый анализ Каплана – Майера с лог-ранг-тестом, непараметрические методы оценки различий в группах (отношение шансов). В рамках анализа оценивалось количество пациентов, необходимых для достижения дополнительного положительного исхода, а также 180-дневная выживаемость, свободная от инфекционных эпизодов. Цензурирование выполнялось по точке начала инфекционного эпизода. Характер распределения признаков в выборке оценивался с помощью метода Шапиро – Уилка, результаты считались значимыми при $p \leq 0,05$. Диагноз инфекционного осложнения выставлялся с помощью стандартных микробиологических методов с использованием клинико-рентгенологических данных, автоматического

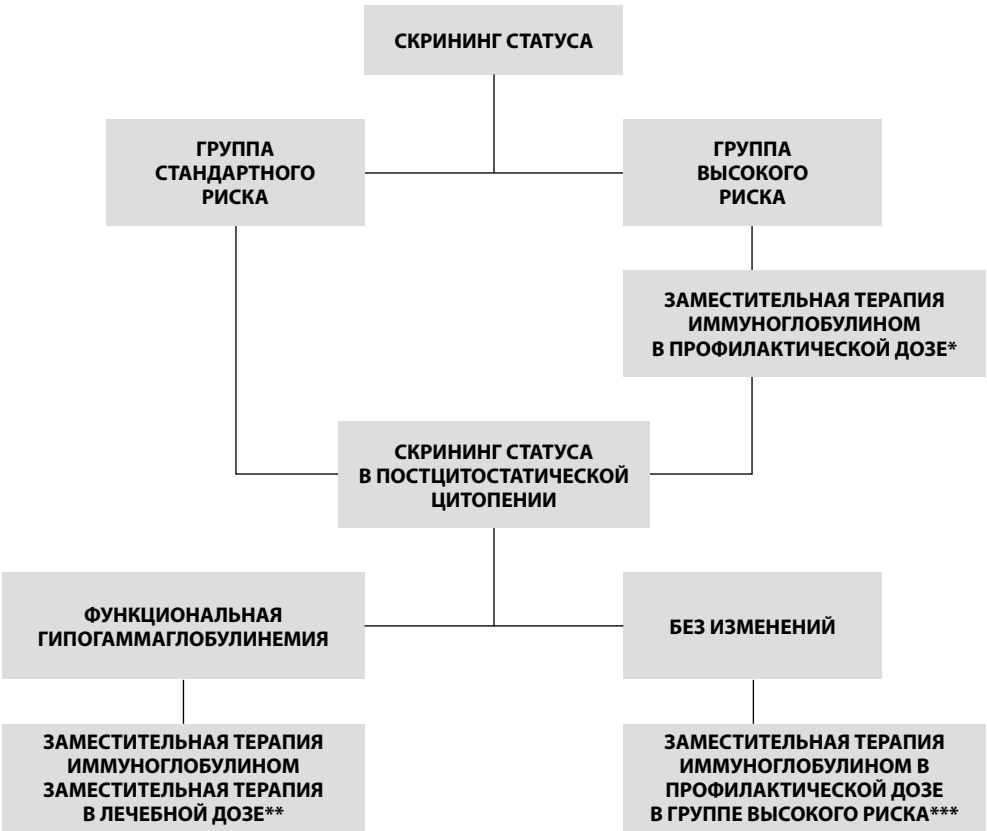


Рис. 1. Алгоритм риск-адаптированного лечения синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с острым лейкозом на этапах индукционной и консолидационной терапии
Fig. 1. Algorithm for risk-adapted treatment of secondary immunodeficiency syndrome for patients with acute leukemia at the stages of induction and consolidation therapy

Примечания:
* При наличии на этапе атаки ОЛ лихорадки, инфекционного процесса, результатов микробиологического исследования материала из зева или ануса с наличием этиологически значимой микрофлоры (*Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* spp., *Candida* spp.) введение препарата человеческого иммуноглобулина нормального внутривенно в расчетной дозе 0,2 г/кг массы тела человека.
** При дельта IgG 3,99 г/л для ОМЛ и дельта IgG 2,51 г/л для ОЛЛ введение препарата человеческого иммуноглобулина нормального внутривенно в расчетной дозе 0,4 г/кг массы тела человека.
*** При наличии фебрильной нейтропении, признаков инфекционного процесса без установленного источника введение препарата человеческого иммуноглобулина нормального внутривенно в расчетной дозе 0,2 г/кг массы тела человека.

бактериологического анализатора VITEK 2 (Biomérieux, Франция) и результатов посева и микроскопии мокроты, посева крови на стерильность.

Для каждого отдельного исследования модель пропорциональных шансов приспособлялась к данным с использованием процедуры SAS PROC Logistic. Показатель терапевтического эффекта, связанный с этим подходом, являлся отношением шансов улучшения. Он представлял собой отношение шансов улучшения у пациентов, которые получали терапию ЗТИ, к шансам улучшения у пациентов, получавших



Исходные характеристики пациентов в группах сравнения
Baseline characteristics of patients in comparison groups

Характеристика	Общее число, n=40	Контрольная подгруппа, n=20	Испытуемая подгруппа, n=20
Возраст	39,1	42,1	37,3
Пол:			
– женский	15	8	7
– мужской	25	12	13
Нозология:			
– острый миелоидный лейкоз	25	13	12
– острый лимфобластный лейкоз	9	4	5
– смешанно-клеточный вариант	2	1	1
– ОЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией	4	2	2
Группа высокого риска	14	7	7
Функциональная гипогаммаглобулинемия:	17	9	8
– индукция	11	6	5
– консолидация	6	3	3
Инфекционные осложнения на индукционной терапии:	19	14	5
– пневмония	4	3	1
– парапроктит	2	1	1
– ССВО	8	6	2
– сепсис	5	4	1
Инфекционные осложнения на консолидационной терапии:	11	6	5
– пневмония	2	2	–
– парапроктит	1	–	1
– ССВО	6	3	3
– сепсис	2	1	1
Доза иммуноглобулина:			
– профилактическая	15	–	15
– лечебная	5	–	5
Летальный исход:	12	10	2
– индукционный этап	7	6	1
– консолидационный этап	5	4	1

лечение без ЗТИ. Предполагалось, что модель пропорционального отношения шансов кумулятивных коэффициентов являлась постоянной по категориям используемой шкалы. Максимальные оценки вероятности того, что отношение шансов в реестре с соответствующими стандартными ошибками, были объединены как для фиксированного эффекта, так и для модели случайных эффектов. Оценки соотношения шансов (средние) фиксированных эффектов и случайных эффектов рассчитывались в соответствии с подходом DerSimonian и Laird.

Анализ фиксированных эффектов основывался на предположении о том, что неоднородность между исследованиями отсутствовала или была незначительной. При оценке доверительного интервала (ДИ) в процессе анализа случайных эффектов принималась во внимание неоднородность, следовательно, ДИ был, как правило, шире. Конечным результатом являлись взвешенные (пропорциональные) шансы, отображающие вероятность улучшения по сравнению с отсутствием улучшения.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена заместительная терапия иммуноглобулинами в группе исследования с использованием разработанного алгоритма риск-адаптированного лечения (рис. 2).

Вероятность развития инфекционного эпизода у пациентов с острым лейкозом, получающих специфическое лечение (индукционный курс полихимиотерапии), статистически значимо ниже в группе пациентов, получающих заместительную терапию иммуноглобулинами, в сравнении с группой контроля без введения иммуноглобулина человека (5 против 14; $p=0,00724$).

Медиана продолжительности периода без инфекционных осложнений в группе пациентов, получавших иммуноглобулины на фоне специфической терапии основного заболевания, – 105 дней (95% ДИ 88–120 дней), в то время как в контрольной группе – 75 дней (95% ДИ 59–109 дней) (рис. 3).

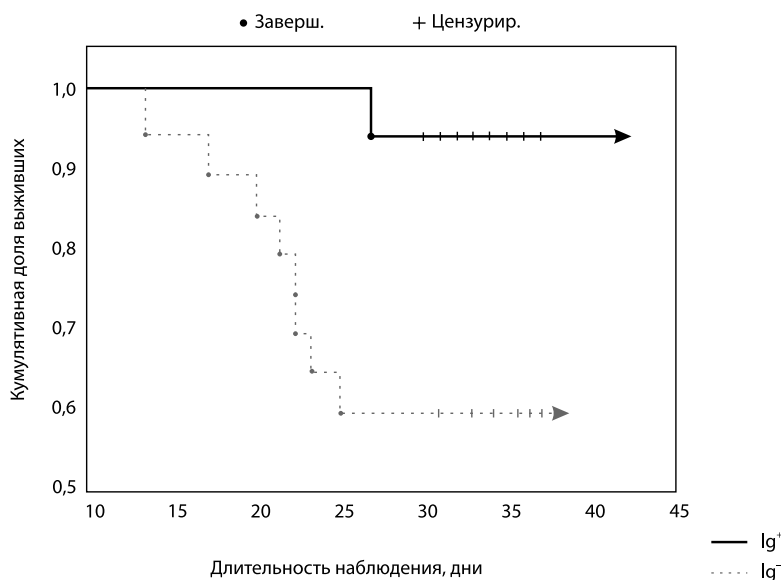


Рис. 2. Вероятность развития инфекционного эпизода в течение 35 дней у пациентов с острым лейкозом, получающих специфическое лечение (индукционный курс полихимиотерапии), в зависимости от наличия в схеме заместительной терапии иммуноглобулинами (метод Каплана – Майера, лог-ранг тест; $p=0,00724$)

Fig. 2. The probability of developing an infectious episode within 35 days for patients with acute leukemia receiving specific treatment (induction course of polychemotherapy) depending on the presence of immunoglobulin replacement therapy in the regimen (Kaplan – Meier method, log-rank test; $p=0.00724$)

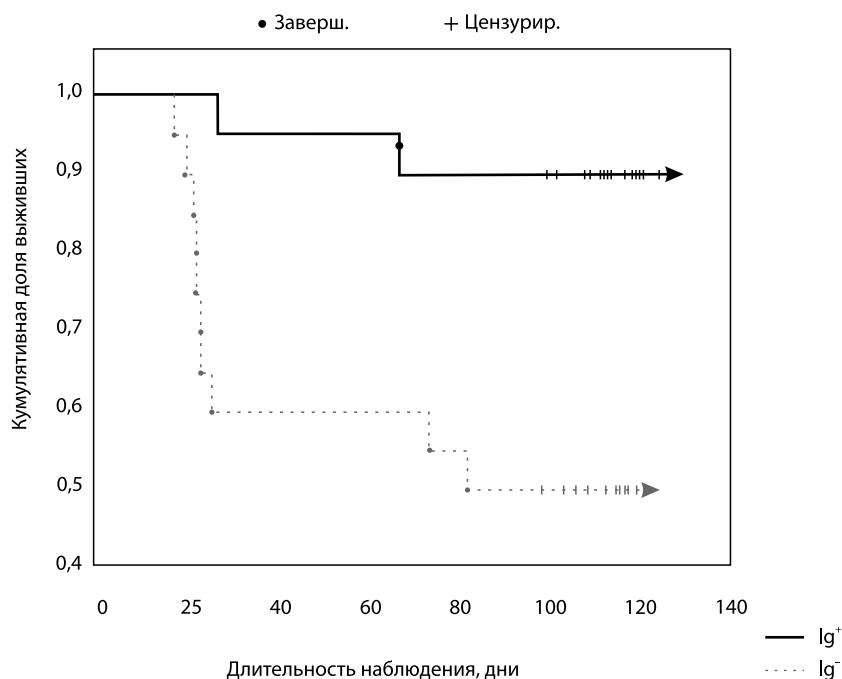


Рис. 3. Вероятность развития инфекционного эпизода в течение 120 дней у пациентов с острым лейкозом, получающих специфическое лечение (индукционный и консолидационный этапы), в зависимости от наличия в схеме заместительной терапии иммуноглобулинами (метод Каплана – Майера, лог-ранг тест; $p=0,00561$)

Fig. 3. The probability of developing an infectious episode within 120 days for patients with acute leukemia receiving specific treatment (induction and consolidation stages) depending on the presence of immunoglobulin replacement therapy in the regimen (Kaplan – Meier method, log-rank test; $p=0.00561$)

При определении независимости влияния введения иммуноглобулинов на риск инфекций в регрессионный анализ дополнительно вводились другие потенциальные клинические факторы риска (характеристики заболевания, пол, возраст).

Нами был выполнен анализ рисков развития инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами в зависимости от включения в схему лечения иммуноглобулинов за период 2018–2022 гг. [9, с. 9–17] (рис. 4).

Все исследования продемонстрировали положительный эффект в пользу ЗТИ по сравнению с лечением без ЗТИ.

Эффект от включения в схему лечения заместительной терапии иммуноглобулинами у пациентов с ОЛ был статистически значимым, поскольку нижняя граница двустороннего 95% доверительного интервала для отношения шансов была $>1,0$.

Анализ фиксированных эффектов показал оценку отношения шансов 2,42 (95% ДИ 1,86–3,16). Анализ случайных эффектов, осуществляемый путем оценки среднего отношения шансов 2,58 (95% ДИ 1,67–3,99), означает, что у пациентов, получавших ЗТИ, шансы на благоприятный исход по сравнению с лечением без ЗТИ выше в 2,58 раза.

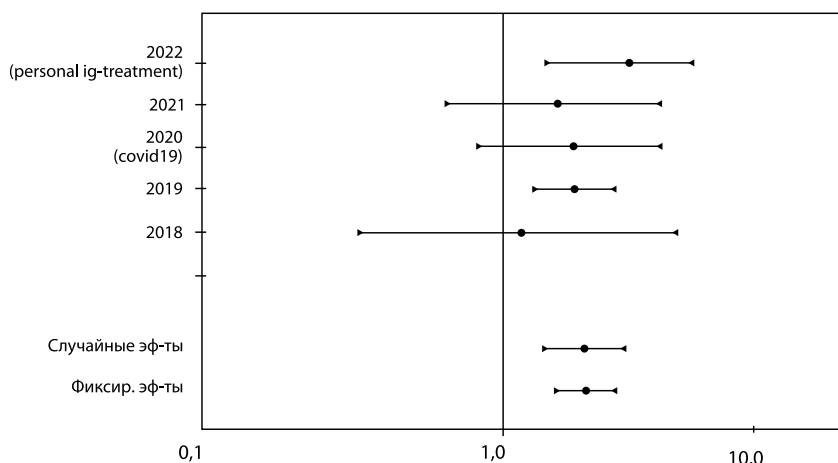


Рис. 4. Результаты сравнительного анализа применения заместительной терапии иммуноглобулинами у пациентов с ОЛ в разные годы на базе гематологического отделения № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»
Fig. 4. The results of a comparative analysis of the use of immunoglobulin replacement therapy for patients with AL in different years on the basis of the hematology department No. 3 of the State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology"

Из рис. 4 видно, что гетерогенность между исследованиями является значительной, следовательно, анализ случайных эффектов в данном случае является анализом выбора. Однако следует отметить, что взаимодействие имеет выраженную количественную природу, это значит, что, несмотря на имеющиеся различия между исследованиями, почти во всех случаях ЗТИ показывает лучшие результаты в сравнении со стандартным лечением без включения ЗТИ. Оба анализа представили статистически значимый результат, что свидетельствует о положительном общем эффекте ЗТИ на профилактику и лечение инфекционных осложнений.

В результате регрессионного анализа также получены данные ($p=0,035$) об отсутствии дополнительных факторов, послуживших причиной выявленных различий в группах. Интересно, что по результатам анализа для предотвращения одного инфекционного эпизода в исследуемой группе было необходимо провести заместительную терапию трем пациентам ($p=0,012$) (рис. 5).

На рис. 5 показана интерпретация модели с точки зрения вероятности благоприятного исхода. Данный рисунок демонстрирует следующее:

- у пациентов, не получивших ЗТИ, вероятность наиболее благоприятного исхода составляла 25,0% («значительное улучшение»), а среди пациентов, получавших ЗТИ, вероятность того же результата составляла 46,2%, то есть была в 1,85 раза выше;
- у пациентов, не получавших ЗТИ, вероятность благоприятного исхода составляла 30,0% («значительное улучшение / незначительное улучшение»), а среди пациентов, получавших ЗТИ, вероятность благоприятного исхода составляла 52,5%, то есть была в 1,75 раза выше.

Выполненное исследование было направлено на получение сравнительных данных о риске развития эпизодов инфекций у пациентов в группах с применением

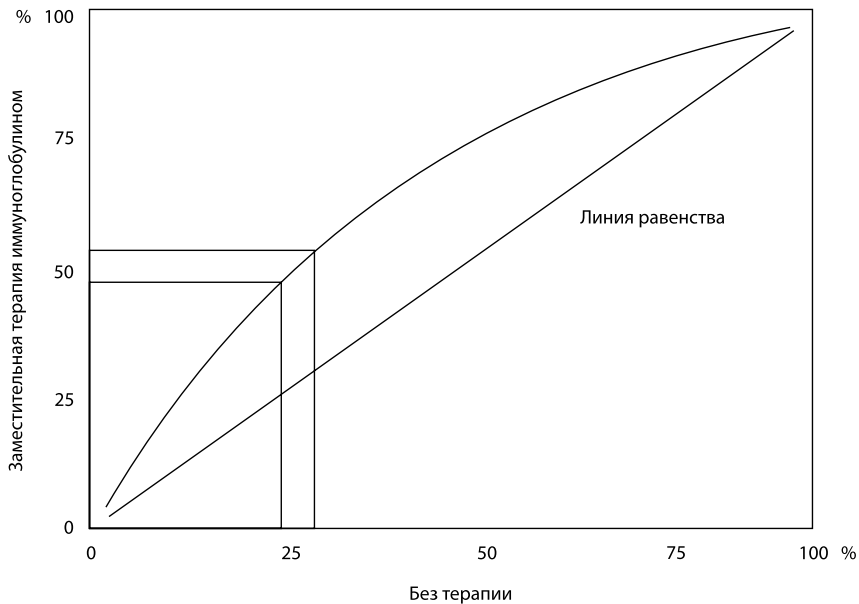


Рис. 5. Вероятность благоприятного исхода при применении заместительной терапии иммуноглобулином в сравнении с отсутствием такой терапии, представленная в пропорциональном отношении шансов 2,58 (черная линия отображает пропорциональные шансы = 1, серая линия отображает шансы = 2,58)

Fig. 5. Probability of a favorable outcome with immunoglobulin replacement therapy compared with no such therapy, presented as a proportional odds ratio of 2.58 (black line represents proportional odds = 1, gray line represents odds = 2.58)

заместительной терапии иммуноглобулином и без таковой. Полученные данные анализа Каплана – Майера показывают, что применение заместительной терапии иммуноглобулинами (ЗТИ) независимо влияет на длительность периода специфической терапии основного гематологического заболевания без инфекционных эпизодов.

С медицинской точки зрения цель, преследуемая заместительной терапией иммуноглобулином, состоит в том, чтобы уменьшить частоту инфекций. Частота серьезных инфекций (требующих антибиотиков, внутривенных антибиотиков, ведущих к госпитализации, уровень значимости $VO3 > 2$) была снижена после начала ЗТИ. Наши результаты согласуются с несколькими исследованиями [10, с. 15–21], показывающими, что профилактическое введение иммуноглобулинов снижает риски развития бактериальных инфекций у пациентов с острым лейкозом на фоне вторичного иммунодефицита.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На этапе индукционной терапии острых лейкозов наблюдается угнетение клеточного (подавление лимфоцитопоеза) и гуморального (функциональная гипогаммаглобулинемия) иммунитета, что играет значительную роль в развитии инфекционных эпизодов у пациентов с острым лейкозом.

Абсолютный дефицит Т-лимфоцитов и абсолютный и относительный дефицит В-лимфоцитов у пациентов с ОМЛ и ОЛЛ после проведения индукционного этапа полихимиотерапии приводят к состоянию вторичного иммунодефицита, что является показателем повышенного риска развития инфекционных эпизодов разной этиологии [11, с. 4–13; 12, с. 53–6].

Наличие у пациентов с впервые выявленными ОМЛ и ОЛЛ в период атаки заболевания таких факторов, как инфекционный процесс, температурная реакция, результат микробиологического исследования материала с задней стенки глотки или заднего прохода с этиологически значимой микрофлорой, могут быть предикторами развития инфекционных процессов в период постцитостатической цитопении и в результате формируют группу высокого риска развития инфекционных осложнений.

Иммуноглобулины применяются для профилактики и лечения инфекций при синдромах первичного и вторичного (например, у пациентов с хроническим лимфолейкозом, у реципиентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) иммунодефицита.

Проведение заместительной терапии иммуноглобулинами у пациентов с острым лейкозом, несомненно, влияет на длительность безынфекционного периода болезни на фоне специфической терапии основного заболевания, что улучшает бессобытийную выживаемость и качество жизни пациентов. Немаловажным плюсом является снижение расхода антибиотиков и, соответственно, снижение роста антибиотикорезистентности в стационаре.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Derolf A., Laane E., Björklund E., Saft L., Björkholm M. Dendritic cells in bone marrow at diagnosis and after chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukemia. *Scand J Immunol.* 2014;80:424–31. doi/10.1111/sji.12223/pdf
2. Klyasova G.A. et al. Algorithms of diagnosing and protocols of treatment of blood system diseases. *Praktika*, 2018;11(2):1067–114. doi:10.3109/23744235.2015.1051105. (in Russian)
3. Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Hematology and Transfusiology*, 2014;59(2):2–29. (in Russian)
4. 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. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2017;62(1):9–15. <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-1-9-15> (in Russian)
5. Löwenberg B., Pabst T., Vellenga E., van Putten W., Schouten H.C., Graux C., et al.; Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for HematoOncology (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2011;364(11):1027–36. doi.org/10.1056/NEJMoa1010222
6. Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N., Klyasova G.A., Kuzmina L.A., Drovkov M.Yu., Obukhova T.N., Kulikov S.M. Long-term results of treatment of patients with acute myeloid leukemia according to the protocol of the Russian multicenter randomized trial of AML-10. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2016;61(2):60–65. (In Russian). doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-2-60-65 (in Russian)
7. Kara Ö., Zarakolu P., Aşçıoğlu S., Etlül S., Uz B., Büyükaşık Y., et al. Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Infect. Dis.* 2015; 47(10): 686–93. doi:10.3109/23744235.2015.1051105
8. Gerasimovich O., Iskrov I., et al. Risk factors for the development of infectious complications during post-cytostatic cytopenia in patients with acute leukemia. *Russian Journal Hematology Transfusiology Eastern Europe*. 2022;8(2):130–138. <https://doi.org/10.34883/PL.2022.8.2.008> (in Russian)
9. Gerasimovich O., Stoma I., Iskrov I. Immunoglobulin replacement therapy in adult hematological patients: results of prospective study. 2019;5(1):9–17. (in Russian)
10. Klyasova G.A., Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Isaev V.G., Tolkacheva T.V., Maslova E.R., et al. Empirical antibiotic therapy in patients with acute leukemia: results of a multicenter trial. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 1998;70(7):15–21. (in Russian)
11. Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasyev B.V., Gritsaev S.V., Semochkin S.V., Bondarenko S.N., et al. Russian experts' clinical guidelines for acute myeloid leukemia treatment in patients less than 60 years of age. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2014;86(7):4–13. (in Russian)
12. Rolston K.V.J., Raad I., Whimbee E., Bodey G.P. The changing spectrum of bacterial infections in febrile neutropenic patients. In: Klastersky J.A., eds. *Febrile Neutropenia*. Berlin: Springer; 1997:53–6. doi: 10.1007/978-3-642-60443-0.