



Волынков И.О.¹✉, Кузин А.А.², Рукавицын О.А.¹, Давыдов Д.В.¹, Куликов П.В.²

¹ Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Частота и исходы нозокомиальных инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор и обработка клинических данных, сбор и обработка лабораторных материалов исследования, проведение исследования, написание текста, анализ и интерпретация данных, редактирование – Волынков И.О.; концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование, руководитель исследования – Кузин А.А., Рукавицын О.А.; концепция и дизайн исследования, консультант, редактирование – Давыдов Д.В.; консультант, редактирование – Куликов П.В.

Подана: 20.04.2023

Принята: 25.05.2023

Контакты: gvkgsed@rambler.ru

Резюме

В исследовании представлены данные анализа 74 пациентов гематологического стационара, специализирующегося на лечении острых лейкозов. Установлены инфекционные осложнения у 17 (23,0%) пациентов, в том числе в группе пациентов с лимфобластным лейкозом – 10 (13,5%) человек, с миелобластным лейкозом – 7 (9,5%) человек.

В этиологической структуре инфекционных осложнений доля грамположительных микроорганизмов составила 58,8%, грамотрицательных бактерий – 35,3%, а грибов – 5,9%. Грамположительные кокки были представлены стафилококками и стрептококками, в группу грамотрицательных микроорганизмов входили энтеробактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии и синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*).

В ходе исследования были изучены этиологическая структура инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами, видовой состав микробиологического пейзажа гематологического стационара, случаи летальных исходов, которые были связаны с развившимися у пациентов нозокомиальными инфекционными осложнениями.

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции, инфекционные осложнения, инфекции, острые лейкозы, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*



Volynkov I.¹, Kuzin A.², Rukavitsyn O.¹, Davydov D.¹, Kulikov P.²

¹ Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russian Federation

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation

Frequency and Outcomes of Nosocomial Infectious Complications in Patients with Acute Leukemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection and processing of clinical data, collection and processing of laboratory research materials, conducting research, writing text, analysis and interpretation of data, editing – Volynkov I.; concept and design of the study, analysis and interpretation of data, editing, head of the study – Kuzin A., Rukavitsyn O.; concept and design of the study, consultant, editing – Davydov D.; consultant, editing – Kulikov P.

Submitted: 20.04.2023

Accepted: 25.05.2023

Contacts: gvkgsed@rambler.ru

Abstract

The study presents data from the analysis of 74 patients of a hematological hospital specializing in the treatment of acute leukemia. Infectious complications were found in 17 (23.0%) patients, including in the group of patients with lymphoblastic leukemia – in 10 (13.5%) people, and with myeloid leukemia – in 7 (9.5%) people.

In the etiological structure of infectious complications, the proportion of gram-positive microorganisms was 58.8%, gram-negative bacteria – 35.3%, and fungi – 5.9%. Gram-positive cocci were represented by staphylococci and streptococci, the group of gram-negative microorganisms included enterobacteria, non-fermenting gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*.

In the course of the study, the etiological structure of infectious complications in patients with acute leukemia, the species composition of the microbiological landscape of the hematological hospital, cases of deaths that were associated with nosocomial infectious complications developed in patients were studied.

Keywords: nosocomial infections, infectious complications, infections, acute leukemias, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*

■ ВВЕДЕНИЕ

Острые лейкозы традиционно являются сложнейшими для курации заболеваниями системы крови с высокой летальностью. Неблагоприятное течение острых лейкозов обусловлено иммуносупрессией, которая является следствием самого заболевания, а также возникает на фоне проводимого лечения [3].

Инфекционные осложнения – одна из основных причин неблагоприятного исхода стационарного лечения пациентов с острыми лейкозами. Поэтому эпидемиологические данные о возбудителях этих осложнений крайне важны с точки зрения необходимости борьбы с их распространением в стационарных условиях [1, 4–6].

Эпидемиологический риск, особенно в вопросах инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, определяется вероятностью осложнения эпидемической ситуации [8, 9]. Это понятие неразрывно связано с причинно-следственными связями, устанавливающими закономерности возникновения, развития и прекращения эпидемического процесса [10, 11].

Изучение частоты инфекционных осложнений у пациентов в гематологическом стационаре, специализирующемся на лечении острых лейкозов, диктуется необходимостью проведения корректировки профилактических и противоэпидемических мероприятий также в отношении инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, которые находятся в тесной связи с исходами заболеваний [9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение частоты выделения возбудителей из клинического материала и изучение исходов инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами, находившихся в гематологическом стационаре, а также выявление взаимосвязи частоты и характера этих осложнений с эпидемиологической ситуацией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Произведен анализ данных 74 подряд взятых историй болезней пациентов с диагнозом «острый лейкоз», получавших лечение в 2020 г. в гематологическом стационаре, специализирующемся на лечении острых лейкозов. Изучались данные историй болезней, условно разделенных на группы: 1-я группа – с установленным диагнозом «миелобластный лейкоз» – 36 пациентов, 2-я группа – с диагнозом «лимфобластный лейкоз» – 38 пациентов.

Для изучения микробного пейзажа и установления причин развития инфекционных осложнений в том же стационаре в тот же период было проведено 102 санитарно-бактериологических исследования объектов госпитальной среды (поверхности, воздух). Кроме того, проанализированы клиничко-гематологические и эпидемиологические данные 74 историй болезни пациентов для выявления этиологического фактора нозокомиальных инфекционных осложнений (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*).

Математико-статистическая обработка данных осуществлялась по общепринятым формулам с помощью программы Microsoft Excel 2010 [7].

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Острые лейкозы делятся на 2 большие группы по патогенетическим признакам: миелобластные и лимфобластные формы заболевания. У пациентов они протекают по-разному, и в их лечении применяются разные подходы терапии. Структура пациентов, данные обследования которых были подвергнуты анализу, представлена на рис. 1.

Из 74 пациентов с острыми лейкозами 48,7% ($n=36$ чел.) были с миелобластной, а 51,3% ($n=36$ чел.) – с лимфобластной формами заболевания.

Частота выявленных инфекционных осложнений в группах пациентов представлена в таблице.



Рис. 1. Структура пациентов онкогематологического профиля (n=74 чел.)
Fig. 1. The structure of patients with oncohematological profile (n=74 people)

Частота инфекционных осложнений в группах пациентов гематологического стационара
The frequency of infectious complications in groups of patients in a hematological hospital

Нозология	Инфекционные осложнения	
	Абс.	%
Острый лейкоз (всего)	17	23,0
Лимфобластный лейкоз	7	13,5
Миелобластный лейкоз	10	9,5

Установлено, что у пациентов с острым лейкозом достаточно часто развиваются разные инфекционные осложнения. При этом частота их развития у пациентов с лимфобластным лейкозом превышала этот показатель у пациентов с миелобластной формой заболевания ($p<0,05$).

Выявлено, что в развитии инфекционных осложнений принимали участие разные возбудители, многие из которых являются условно-патогенными микроорганизмами (рис. 2).

Среди них преобладали грамположительные микроорганизмы, доля которых составила 58,8%, на 2-м месте были грамотрицательные бактерии – 35,3%, а вклад грибов был небольшим – 5,9%.

Грамположительные кокки были представлены стафилококками и стрептококками. Среди стафилококков наиболее часто встречались эпидермальный стафилококк (более половины от числа всех стафилококков – 60% и золотистый стафилококк, составивший 30% от всех грамположительных микроорганизмов). Стрептококки были представлены условно-патогенным штаммом *Streptococcus agalactiae*, доля которого среди всех грамположительных микроорганизмов составила 10%.

Грамотрицательные бактерии были представлены группой энтеробактерий, среди которых лидировала *Klebsiella pneumoniae* (50% от числа всех обнаруженных грамотрицательных микроорганизмов). Доля неферментирующей грамотрицательной бактерии рода *Stenotrophomonas maltophilia* составила 16,6%, а *Pseudomonas aeruginosa* – 33,3% от числа обнаруженных в клиническом материале всех грамотрицательных бактерий.

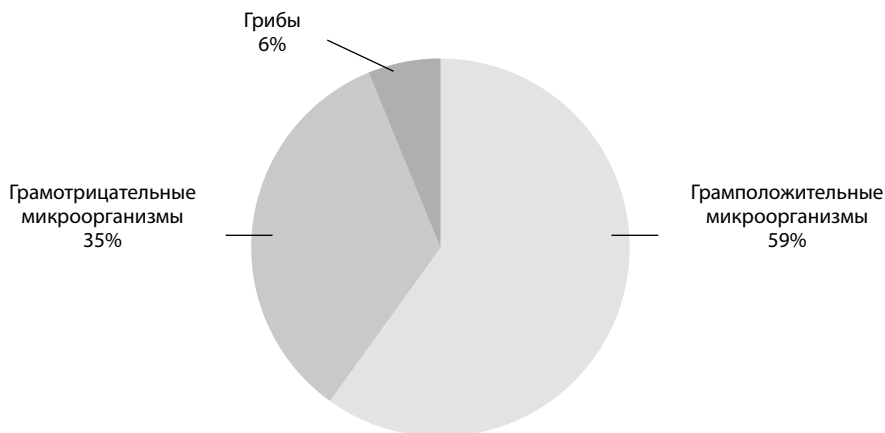


Рис. 2. Этиологическая структура инфекционных осложнений у пациентов гематологического отделения для лечения пациентов с острым лейкозом
Fig. 2. The etiological structure of infectious complications in patients of the hematology department for the treatment of patients with acute leukemia

Видовая структура инфекционных осложнений в общей группе пациентов с острыми лейкозами представлена на рис. 3.

Установлено, что в ней существенный вклад вносили грамположительные кокки за счет *Staphylococcus epidermidis* – 35,3% и *Staphylococcus aureus* – 17,6%, а также грамотрицательные бактерии *Klebsiella pneumoniae* – 17,6% и *Pseudomonas aeruginosa* – 11,7%.

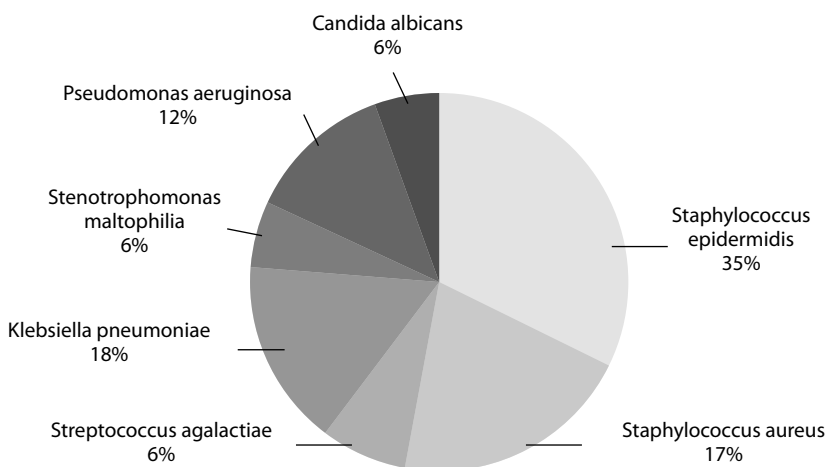


Рис. 3. Видовая структура возбудителей инфекционных осложнений в общей группе пациентов с острыми лейкозами
Fig. 3. Species structure of causative agents of infectious complications in the general group of patients with acute leukemia



Этиологическая структура инфекционных осложнений у пациентов 2 групп отличалась. Так, в развитии инфекционных осложнений при миелобластном остром лейкозе принимали участие со значительной долей не только *Staphylococcus epidermidis* (29%), *Staphylococcus aureus* (14%) и *Pseudomonas aeruginosa* (29%), но и такие возбудители, как *Streptococcus agalactiae* (14%) и *Stenotrophomonas maltophilia* (14%) (рис. 4).

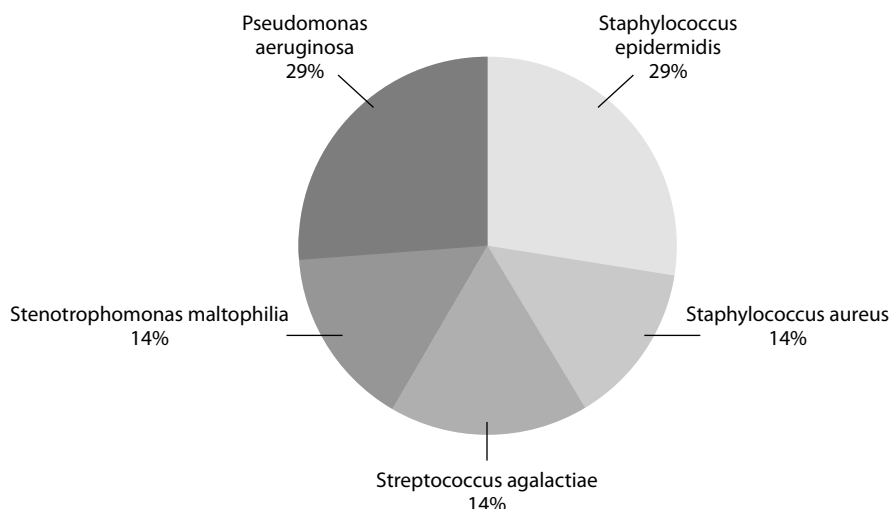


Рис. 4. Этиологическая структура инфекционных осложнений при остром миелобластном лейкозе
Fig. 4. Etiological structure of infectious complications in acute myeloid leukemia

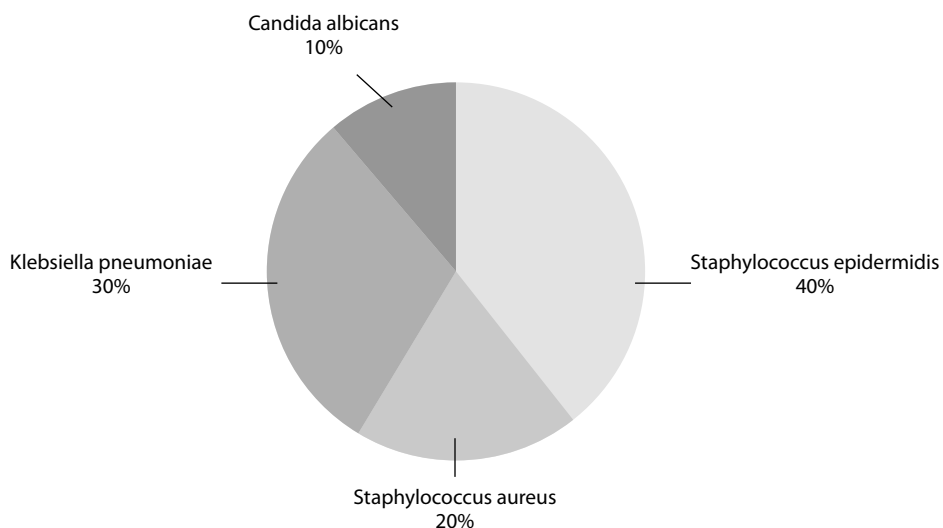


Рис. 5. Этиологическая структура инфекционных осложнений при остром лимфобластном лейкозе
Fig. 5. Etiological structure of infectious complications in acute lymphoblastic leukemia

В то же время в развитии инфекционных осложнений при остром лимфобластном лейкозе в большей степени были задействованы такие микроорганизмы, как *Staphylococcus epidermidis* (40%) и *Staphylococcus aureus* (20%) ($p < 0,05$), также значительным был вклад грамотрицательных бактерий *Klebsiella pneumoniae* (30%) и грибов *Candida albicans* (10%) (рис. 5).

Результаты анализа случаев летальных исходов в общей группе пациентов показали, что инфекционные осложнения стали непосредственной причиной смерти 23,5% пациентов. При этом в спектре возбудителей лидировали 4 микроорганизма, относящихся к грамположительным коккам и грамотрицательным бактериям (рис. 6).

Дальнейший анализ показал, что у пациентов, умерших от инфекционных осложнений острого миелобластного лейкоза, из клинического материала выделялись преимущественно возбудители *Pseudomonas aeruginosa* (50%) и *Staphylococcus aureus* (50%), тогда как при острой лимфобластной форме – *Klebsiella pneumoniae* (50%) и *Stenotrophomonas maltophilia* (50%).

В ходе изучения микробного пейзажа гематологического стационара, специализирующегося на лечении острых лейкозов, проведено 102 санитарно-бактериологических исследования объектов госпитальной среды (поверхности, воздух). Доля положительных проб составила 20,5%. Полученные результаты соответствуют ранее опубликованным данным [2]. При этом контрольные мероприятия по соблюдению санитарно-эпидемиологического режима в гематологическом стационаре значимых нарушений не выявили.

В спектре выделенных из положительных проб микроорганизмов лидировал *Staphylococcus epidermidis* (80%), а доли других микроорганизмов, среди которых были *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, были незначительными (рис. 7).

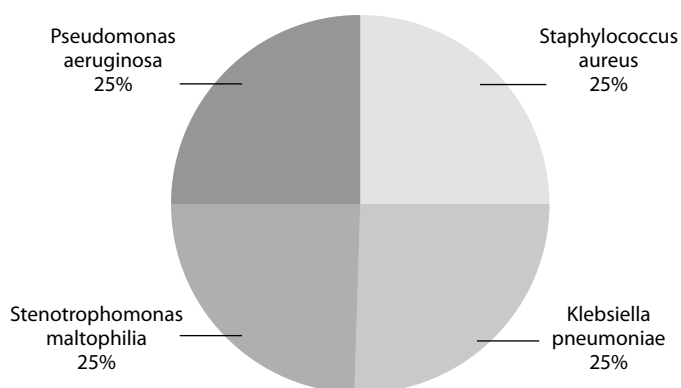


Рис. 6. Этиологическая структура инфекционных осложнений, развившихся у пациентов с острым лейкозом при неблагоприятном исходе лечения

Fig. 6. Etiological structure of infectious complications that developed in patients with acute leukemia with an unfavorable outcome of treatment

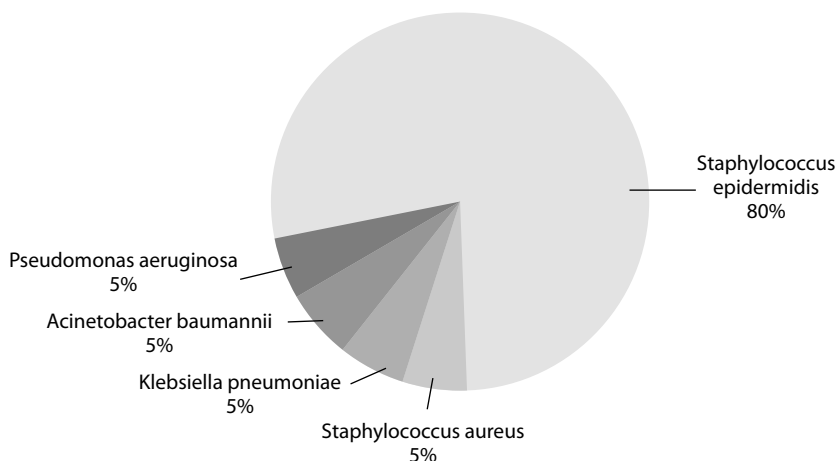


Рис. 7. Микробный пейзаж гематологического стационара (n=102 пробы)
Fig. 7. Microbial landscape of a hematological hospital (n=102 samples)

Полученные результаты могут свидетельствовать о, возможно, недостаточно корректном заборе клинического материала (контаминация эпидермальным стафилококком), а также об эффективности выполнения профилактических мер (невысокие доли санитарно-показательных госпитальных патогенов).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные показывают, что у пациентов с острыми лейкозами с достаточно высокой частотой возникают инфекционные осложнения, в развитии которых принимают участие условно-патогенные микроорганизмы, относящиеся к разным таксономическим родам и видам. При миелобластной и лимфобластной формах заболевания этиологическая структура инфекционных осложнений имеет отличия, заключающиеся в том, что инфекционные осложнения оказывают значительное негативное влияние на течение заболевания, их этиологическая структура при летальных исходах также различается в зависимости от формы острого лейкоза. Результаты выполненных санитарно-бактериологических исследований показывают, что в гематологическом стационаре циркулируют возбудители: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, наличие которых связано с риском развития у пациентов гематологического стационара инфекционных осложнений как клинико-эпидемиологических проявлений инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

■ ВЫВОДЫ

1. Частота инфекционных осложнений, возникших у пациентов с острыми лейкозами, госпитализированных в гематологический стационар, находится на достаточно высоком уровне и различается при миелобластной и лимфобластной формах заболевания.

2. В развитии инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами принимают участие такие возбудители, как грамположительные кокки (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*) и грамотрицательные бактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*), а также грибы (*Candida albicans*).
 3. Установлены различия этиологической структуры инфекционных осложнений при миелобластной и лимфобластной формах острого лейкоза, а также в зависимости от неблагоприятного исхода.
 4. Обнаружение на объектах госпитальной среды санитарно-показательных госпитальных микроорганизмов свидетельствует о риске развития у гематологических пациентов инфекционных осложнений.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., et al. AMRmap: Internet platform for monitoring antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):84–92.
2. Zhogolev SD, Ogarkov PI, Zhogolev KD, et al. 2014;16(2):72.
3. Ivenskikh V.I., Godovalov A.P., Bykova Ivenskikh L.P. V.I. Epidemiological and microbiological aspects of inflammatory diseases of the upper respiratory tract among internal affairs officers. *Problems of modern epidemiology. Perspective means and methods of laboratory diagnostics and prevention of topical infections*: Proceedings of the All-Russian Scientific Conference. St. Petersburg; 2016;9(6):160–161.
4. On the strategy for preventing the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation for the period up to 2030: Decree of the Government of the Russian Federation of September 25, 2017 No. 2045-r. Available at: <https://drive.google.com/file/d/0BwKOaRSNzd1FM2ITTF6QWQzYUk/view> (accessed 09/12/2019).
5. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs: clinical guidelines. Available at: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>.
6. Suborova T.N., Svistunov S.A., Kuzin A.A., D.A. Studying the dynamics of isolation of gram-negative bacteria in patients of a multidisciplinary hospital. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018:195–196.
7. Ungureanu T.N. *Brief recommendations for the description, statistical analysis and presentation of data in scientific publications*.
8. Shkarin V.V., Blagonravova A.S. Epidemiological features of combined infections: monograph. Nizhny Novgorod: Publishing house of the Nizhny Novgorod city state. *Medical Academy*. 2017:272–301.
9. Zueva L.P., Aslanov B.I., Vasiliev K.D., et al. Epidemiological diagnostics – the basis of risk-based technologies for the prevention of hospital infections. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;5(96):69–74.
10. Bardi, T., Pinto V., et al. Nosocomial infections associated with COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur. J. Clin. microbiol. Infect Dis*. 2021;40(iss. 3):495–502.
11. Geffers C., Zuschneid I. et al. Microbiological isolates associated with nosocomial infections in intensive care units: data of 274 intensive care units participating in the German Nosocomial Infections Surveillance System (KISS). *Anesthesiol In-tensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2004;39(iss. 1):15–19.