

Для цитирования: *Александрова Т.Н., Ядрихинская В.Н., Мулина И.И.* Инфекционные осложнения у больных острыми лейкозами на различных протоколах лечения. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(2): 108–116. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-108-116

For citation: *Aleksandrova T.N., Yadrikhinskaya V.N., Mulina I.I.* Infections in patients with acute leukemia treated with different regimens. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(2): 108–116. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-108-116

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ НА РАЗЛИЧНЫХ ПРОТОКОЛАХ ЛЕЧЕНИЯ

Т.Н. Александрова^{1,2}, В.Н. Ядрихинская², И.И. Мулина¹

¹ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева» Россия, 677000, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4 км

²ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Россия, 677000, г. Якутск, ул. Ойунского, 27

Аннотация

Пациенты с острыми лейкозами характеризуются высоким риском развития инфекционных осложнений вследствие тяжелой нейтропении, которая регистрируется при применении большинства современных протоколов лечения. Тяжелое течение инфекционного процесса, несмотря на совершенствование подходов к химиотерапевтическому и сопроводительному лечению, остается основной причиной индукционной летальности. **Цель исследования** – проанализировать частоту и структуру инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами, получающих различные виды химиотерапии. **Материал и методы.** В ретроспективный анализ включено 40 больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Из них 30 больным ОМЛ проведено 97 курсов химиотерапии по программам 7 + 3 (n=53), низкоинтенсивным протоколам: азацидин в комбинации с венетоклаксом (n=26), Aza-Ida-Ara-C (n=13), малые дозы цитарабина (n=3) и программам высокодозной противорецидивной химиотерапии (n=2); 10 пациентов с ОЛЛ получили 43 курса химиотерапии: по программе ОЛЛ-2009 (n=41), по противорецидивным протоколам (n=2). Анализировали частоту и длительность миелотоксического агранулоцитоза, эпизодов инфекционных осложнений, а также распространенность отдельных видов микроорганизмов в различных локусах. Статистическая обработка материала проведена с использованием программы Stattech v. 4.1.2. **Результаты исследований.** Медиана продолжительности миелотоксического агранулоцитоза оказалась значимо выше среди больных ОМЛ, получавших лечение по протоколу 7 + 3, в особенности курсы индукции ремиссии. Наиболее часто из инфекционных осложнений регистрировались пневмония, сепсис, фебрильная нейтропения и мукозиты. Некротическая энтеропатия и стоматит достоверно чаще встречаются среди больных ОМЛ по сравнению с больными ОЛЛ (22,7 и 7,0 % (p=0,025); 18,6 и 2,3 % (p=0,01) соответственно). Этиологическими факторами инфекционных эпизодов у больных острыми лейкозами наиболее часто являлись грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (40,57 %) и неферментирующие бактерии (15,66 %). Частота детекции энтеробактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы, составила 12,45 %. Первая линия антибактериальной терапии (цефалоспорины III поколения с ингибитором бета-лактамаз) была эффективна в 21,62 % случаев, а эффективность второй линии не превышала 8,2 %. Выбор препаратов третьей и последующих линий в большинстве случаев проводился с учетом результатов микробиологических изменений, что повысило ее эффективность до 41,54 %. Наибольшей эффективностью обладала комбинация двух карбапенемов (17,07 %) и цефоперазон/сульбактам или карбапенем + ко-тримоксазол (19,51 %). **Заключение.** У больных острыми лейкозами наблюдается высокая распространенность грамотрицательных бактериальных инфекций, рефрактерных к терапии карбапенемами.

Ключевые слова: острый лейкоз, инфекционные осложнения, антибиотики, агранулоцитоз, фебрильная нейтропения.

INFECTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE LUEKEMIA TREATED WITH DIFFERENT REGIMENS

T.N. Aleksandrova^{1,2}, V.N. Yadrikhinskaya², I.I. Mulina¹

¹Republic hospital No. 1 – M.E. Nikolaev National Center of Medicine
4 km Sergelyakhskoye shosse, Yakutsk, 677000, Russia

²M.K. Ammosov North-Eastern Federal University
58, Belinsky St., Yakutsk, 677000, Russia

Abstract

Patients with acute leukemia are characterized by a high risk of infectious complications due to severe neutropenia, which occurs in most cases of modern treatment regimens. Despite the improvement in cytotoxic and concomitant treatment, infectious remain the main cause of induction mortality. **Aim of the study:** to analyze the frequency and structure of infectious complications in patients with acute leukemia, who received different chemotherapy regimens. **Material and Methods.** The retrospective analysis included 40 patients with acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL). 30 patients with AML underwent 97 chemotherapy courses which included 7 + 3 program (n=53), low-intensity protocols: azacitidine in combination with venetoclax (n=26), Aza-Ida-Ara-C (n=13), low doses of cytarabine (n=3) and high-dose anti-relapse chemotherapy programs (n=2). 10 patients with ALL received 43 chemotherapy courses: ALL-2009 program (n=41), anti-relapse protocols (n=2). The frequency and duration of myelotoxic agranulocytosis, episodes of infections and the variety of microorganisms in different loci were analyzed. Statistical analysis was performed using the Stattech v. 4.1.2 program. **Results.** The median duration of myelotoxic agranulocytosis was significantly higher in patients with AML, treated with 7 + 3 protocol, especially during courses of induction of remission. The most common infectious complications were pneumonia, sepsis, febrile neutropenia, and mucositis. Necrotic enteropathy and stomatitis were significantly more common for AML patients compared to ALL patients (22.7 and 7.0 %, (p=0.025); 18.6 and 2.3 %, (p=0.01), respectively). The most common etiologic factors of infections in patients with acute leukemia were gram-negative microorganisms from *Enterobacteriaceae* family (40.57 %) and non-fermenting bacteria (15.66 %). The detection rate of metallo-beta-lactamase-producing enterobacteria was 12.45 %. The first-line antibacterial therapy (third-generation cephalosporins with beta-lactamase inhibitor) was effective in 21.62 %, and the second-line therapy effectiveness did not exceed 8.2 %. The choice of third and subsequent line antibiotics in most cases was made taking into account the results of microbiological tests, which increased its effectiveness to 41.54 %. The greatest effectiveness was demonstrated by a combination of two carbapenems (17.07 %), and cefoperazone/sulbactam or carbapenem + co-trimoxazole (19.51 %). **Conclusion.** Thus, patients with acute leukemia have a high prevalence of carbapenem-resistant gram-negative infections.

Key words: acute leukemia, infectious complications, antibiotics, agranulocytosis, febrile neutropenia.

Введение

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении заболеваний системы крови, летальность, связанная с инфекционными осложнениями, остается актуальной проблемой современной гематологии [1]. Пациенты с гемобластозами относятся к группе высокого риска по развитию инфекционных осложнений, что обусловлено как функциональными нарушениями иммунной системы, так и иммунотоксическим эффектом химиотерапии. Большинство протоколов лечения острого миелоидного (ОМЛ) и лимфобластного (ОЛЛ) лейкозов обладают миелосупрессивным эффектом, что значимо увеличивает частоту тяжелой нейтропении, которая является наиболее значимым фактором риска развития инфекционных осложнений [2].

В последнее десятилетие краеугольным камнем в лечении пациентов с фебрильной нейтропенией

стала селекция карбапенеморезистентных микроорганизмов. Метаанализ работ, включавших пациентов с постцитостатической нейтропенией, показал, что с 2005 г. в структуре инфекционных осложнений неуклонно растет доля карбапенеморезистентных грамотрицательных микроорганизмов [3]. По результатам крупного итальянского исследования показано, что частота выявления *Klebsiella pneumoniae*, резистентных к карбапенемам, у пациентов многопрофильного стационара с инфекцией кровотока возросла с 4,2 (2007–09 гг.) до 51,6 % (2010–12 гг.) [4]. При этом в общей структуре пациентов с бактериемиями, вызванными карбапенеморезистентными энтеробактериями, доля больных гемобластозами составляет 16–24 % [5]. Возможности терапии грамотрицательных инфекций с продукцией карбапенемаз крайне ограничены, чувствительность антибиотиков, кроме цефтазидима/авибактама, в отноше-

Таблица 1/Table 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с острыми лейкозами
Clinical and laboratory characteristics of patients with acute leukemia

Параметры/Parameters	ОМЛ/AML (n=30)	ОЛЛ/ALL (n=10)	p
Возраст, лет (95 % ДИ)/Age, years (95 % CI)	45 ± 15 (41–50)	42 ± 13 (35–50)	0,504
Мужчины: женщины/Male:female	15 (50,0 %):15 (50,0 %)	6 (60,0 %):4 (40,0 %)	0,721
<i>De novo</i> острый лейкоз/ <i>De novo</i> acute leukemia	23 (76,67 %)	8 (80,0 %)	
Рецидив/Relapse	5 (16,67 %)	2 (20,0 %)	
Трансформация из МДС/МПН/ Transformation from MDS/MPN	2 (6,66 %)	–	
Лейкоциты/Leukocytes, Me (Q ₁ –Q ₃)	10 (6–53)	10 (4–17)	0,453
Гемоглобин (95 % ДИ)/Hemoglobin, M±SD (95 % CI)	85 ± 22	81 ± 29	0,576
Тромбоциты/Platelets, Me (Q ₁ –Q ₃)	49 (21–86)	55 (26–109)	0,688

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

нии этих бактерий не превышает 40–50 % [6], что обуславливает актуальность данной проблемы.

Цель исследования – проанализировать частоту и структуру инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами, получающих различные виды химиотерапии.

Материал и методы

В отделение гематологии Республиканской больницы № 1 – Национального центра медицины в период с 2018 по 2021 г. госпитализировано 50 пациентов с острым лейкозом. Из дальнейшего ретроспективного анализа исключены 10 пациентов в связи с их переходом на лечение в другое лечебное учреждение (n=6), летальным исходом до начала индукционной химиотерапии (n=2), отказом от лечения (n=2). Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Тактика терапии основывалась на актуальных федеральных клинических рекомендациях [7]. Всего больным ОМЛ проведено 97 курсов химиотерапии, из них по программе 7 + 3 – 54,6 % (53/97), низкоинтенсивным протоколам: азацидин в комбинации с венетоклаксом – 26,80 % (26/97), по программе Aza-Ida-Ara-C (азацидин, идарубицин, цитарабин) – 13,40 % (13/97), по программам высокодозной химиотерапии (НАМ, FLAG-Ida) – 2,06 % (2/97), малые дозы цитарабина – 3,09 % (3/97) пациентов. Больным ОЛЛ проведено 43 курса химиотерапии, из них по программе ОЛЛ-2009 – 95,35 % (41/43), противорецидивным протоколам – 4,65 % (2/43).

Перед началом каждого курса химиотерапии выполнялся забор посевов из зева, носа и слизистой прямой кишки вне зависимости от наличия симптомов инфекционного процесса, а также при наличии признаков локализованной инфекции (стоматит, трещина, парапроктит). При появлении фебрильной лихорадки производили забор крови из вены во флаконы типа Bactek для бактериоло-

гического анализатора гемокультур. Микробиологическое исследование мокроты и мочи проводили при наличии кашля, аускультативных, рентгенологических признаков пневмонии и лейкоцитурии. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам анализировали диско-диффузионным методом и при помощи автоматического микробиологического анализатора Phoenix.

Анализировали частоту и длительность миелотоксического агранулоцитоза (лейкоциты $<1 \times 10^9/\text{л}$ и/или гранулоциты $<0,5 \times 10^9/\text{л}$), эпизодов инфекционных осложнений, сопровождающихся повышением температуры тела и/или клинически доказанными очагами инфекции, а также распространенность отдельных видов микроорганизмов в различных локусах (слизистая зева, носа, прямой кишки, мокрота, моча, кровь, катетер) пациентов.

Статистическая обработка материала проведена с использованием программы Stattech v. 4.1.2. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки функции выживаемости пациентов применялся метод Каплана–Мейера.

Результаты

Полная ремиссия (ПР) достигнута у 70 % больных ОМЛ, первично-рефрактерное течение констатировано у 14,29 %. Ранний рецидив в период наблюдения зарегистрирован у 9,52 %. Показатель ранней летальности (первые 60 дней) составил 20 %, общей летальности – 36,67 %. Среди больных ОЛЛ полная ремиссия достигнута у 70 % больных. Ранний рецидив в период наблюдения развился у 10 % больных. Показатель ранней летальности составил 30 %, а показатель общей летальности – 70 %.

Таблица 2/Table 2

Сравнительная характеристика инфекционных осложнений среди больных ОМЛ в зависимости от протокола лечения

Comparison of infections in patients with AML depending on the treatment protocol

Инфекционный синдром/ Infection	Протокол лечения/Treatment protocol							p
	7 + 3	Aza-Ida-Ara-C/ Aza-Ida-Ara-C	Aza + Ven/ Aza + Ven	МДЦ/ LDAC	ВДХТ/ HDC	ОЛЛ-2009/ ALL-2009	Другие/ Other	
Пневмония/Pneumonia	12 (22,6 %)	4 (26,7 %)	3 (11,1 %)	–	1 (50,0 %)	8 (20,5 %)	1 (100 %)	0,268
Фебрильная нейтропения/ Febrile neutropenia	14 (26,4 %)	1 (6,7 %)	1 (3,7 %)	–	0	0	1 (100 %)	0,036*
Некротическая энтеропатия/ Necrotizing enteropathy	16 (30,2 %)	1 (6,7 %)	3 (11,11 %)	–	2 (100 %)	3 (7,7 %)	–	0,002*
Сепсис/Sepsis	11 (20,8 %)	3 (20,0 %)	5 (18,5 %)	–	2 (100 %)	5 (12,8 %)	–	0,097
Перианальная инфекция/Perianal infection	10 (18,9 %)	5 (33,33 %)	1 (3,7 %)	–	1 (50 %)	3 (7,7 %)	–	0,063
Стоматит/Stomatitis	7 (13,2 %)	4 (26,7 %)	3 (11,1 %)	2 (66,7 %)	–	–	1 (100 %)	<0,001*
Инфекция мочевыводящих путей/ Urinary tract infection	7 (13,2 %)	7 (46,7 %)	–	–	–	3 (7,7 %)	1 (100 %)	<0,001*
Тонзиллит/Tonsillitis	6 (11,3 %)	1 (6,7 %)	1 (3,7 %)	1 (33,3 %)	–	–	–	0,177
Новая коронавирусная инфекция/ Novel coronavirus infection	2 (3,8 %)	1 (6,7 %)	3 (11,1 %)	–	–	3 (7,7 %)	–	0,908

Примечания: * – различия статистически значимые (χ^2 Пирсона); таблица составлена авторами.

Notes: * – the differences are statistically significant (Pearson's chi-squared test); created by the authors.

В группе пациентов с ОМЛ 67,01 % курсов химиотерапии сопровождались развитием миелотоксического агранулоцитоза, среди больных ОЛЛ – 30,23 % курсов. При этом медиана продолжительности агранулоцитоза была достоверно выше среди больных ОМЛ (7, 0–14 дней) по сравнению с больными ОЛЛ (0, 0–8 дней), $p=0,004$. Оценка продолжительности агранулоцитоза в зависимости от протокола лечения выявила значимые различия: медиана периода миелотоксического агранулоцитоза была достоверно выше среди больных ОМЛ, получавших лечение по протоколу 7 + 3 (9, 3–14 дней), по сравнению с больными, получавшими комбинацию 5-азациитидина с венетоклаксом (0, 0–0, $p<0,001$), и больными ОЛЛ, получавшими лечение по протоколу ОЛЛ-2009 (0, 0–6, $p<0,001$). При применении стандартного протокола 7 + 3 у больных ОМЛ длительность агранулоцитоза была значимо выше после первого индукционного курса (13,7–19) по сравнению с курсами консолидации (3, 0–6), $p=0,045$, когда при использовании гипометилирующих агентов этап лечения не оказывал достоверного влияния на длительность миелосупрессии.

В проанализированной группе за период лечения наиболее часто из инфекционных осложнений регистрировались пневмония (20,71 %), сепсис (18,06 %), фебрильная нейтропения (17,6 %), некротическая энтеропатия (17,86 %), перианальная инфекция (14,29 %) и стоматит (13,57 %). Для

больных ОМЛ по сравнению с пациентами с ОЛЛ была характерна статистически значимо более высокая частота развития некротической энтеропатии (22,7 и 7,0 %, $p=0,025$) и стоматита (18,6 и 2,3 %, $p=0,010$).

Течение пневмонии в 37,93 % случаев осложнилось развитием дыхательной недостаточности, которая в 13,79 % случаев требовала проведения инвазивной вентиляции легких (ИВЛ). Некротическая энтеропатия в 16 % случаев осложнилась кишечным кровотечением, в 16 % – развитием динамической кишечной непроходимости. Сепсис в 23,08 % случаев осложнился развитием септического шока, потребовавшего вазопрессорной поддержки. При развитии септического шока летальность составила 83,3 %.

При сравнительном анализе частоты инфекционных осложнений среди больных ОМЛ в зависимости от курса ХТ установлено, что среди больных, получавших курсы 7 + 3, значимо чаще регистрируются фебрильная нейтропения, некротическая энтеропатия, стоматиты и инфекции мочевыводящих путей по сравнению с больными, получавшими низкоинтенсивные курсы по протоколам Aza-Ida-Ara-C и Aza-Ven (табл. 2).

При анализе данных микробиологических исследований установлено, что в различных локусах больных ОЛ чаще выявляются грамотрицательные микроорганизмы (60,14 %), в частности бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (40,57 %) и нефер-

Таблица 3/Table 3

Спектр микроорганизмов, выделенных из различных локусов при диагностике инфекционных осложнений

Spectrum of microorganisms isolated from different loci during infections

Микроорганизмы/ Microorganisms	Зев/нос/ Throat/ nose (n=73)	Мокрота/ Sputum (n=55)	Моча/ Urine (n=39)	Гемокультура/ Blood- stream (n=29)	ЦВК/ Catheter (n=5)	Прямая кишка/ Rectum (n=80)	Всего/ All (n=281)
Грамотрицательные бактерии/ Gram-negative bacteria	48 (65,75 %)	39 (70,91 %)	16 (41,03 %)	18 (62,07 %)	2 (40,0 %)	47 (55,0 %)	169 (60,14 %)
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i> / <i>Enterobacteriaceae</i> family	27 (36,98 %)	17 (30,91 %)	15 (38,46 %)	16 (55,17 %)	–	39 (48,75 %)	114 (40,57 %)
<i>Klebsiella spp.</i>	20 (27,39 %)	10 (18,18 %)	6 (15,38 %)	8 (27,59 %)	–	14 (17,5 %)	58 (20,64 %)
из них с продукцией БЛРС/ of them with ESBL production	9 (12,33 %)	5 (9,09 %)	2 (5,13 %)	2 (6,89 %)	1 (20,0 %)	5 (6,25 %)	24 (8,54 %)
с продукцией МБЛ/ with MBL production	5 (6,85 %)	3 (5,45 %)	2 (5,13 %)	6 (20,69 %)	–	3 (3,75 %)	19 (6,76 %)
<i>Escherichia coli</i>	7 (9,59 %)	7 (12,72 %)	9 (23,08 %)	8 (27,59 %)	–	25 (31,25 %)	56 (19,93 %)
из них с продукцией БЛРС/ of them with ESBL production	3 (4,11 %)	2 (3,64 %)	3 (7,69 %)	3 (10,34 %)	–	10 (12,5 %)	21 (7,47 %)
с продукцией МБЛ/with MBL production	2 (2,74 %)	2 (3,64 %)	2 (5,13 %)	3 (10,34 %)	–	7 (8,75 %)	16 (5,69 %)
Неферментирующие бактерии/ Non-fermenting bacteria	20 (27,40 %)	20 (36,36 %)	1 (2,56 %)	1 (3,45 %)	1 (20,0 %)	1 (1,25 %)	44 (15,66 %)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (5,48 %)	6 (10,91 %)	1 (2,56 %)	–	–	1 (1,25 %)	12 (4,27 %)
<i>Stenotrophomonas spp.</i>	6 (8,22 %)	4 (7,27 %)	–	1 (3,45 %)	–	–	11 (3,91 %)
<i>Acinetobacter spp.</i>	10 (13,69 %)	10 (18,18 %)	–	–	1 (20,0 %)	–	21 (7,47 %)
Другие/other	1 (1,37 %)	2 (3,64 %)	–	1 (3,45 %)	–	7 (8,75 %)	11 (3,91 %)
Грамположительные бактерии/ Gram-positive	11 (15,07 %)	3 (5,45 %)	18 (46,15 %)	11 (37,93 %)	3 (60,0 %)	27 (35,06 %)	73 (26,09 %)
<i>Enterococcus spp.</i>	1 (1,37 %)	–	16 (41,03 %)	2 (6,89 %)	–	21 (26,25 %)	40 (14,49 %)
Из них ванкомицин- резистентные/ of them vancomycine-resistance	–	–	3 (7,69 %)	–	–	4 (5,0 %)	7 (2,49 %)
<i>Staphylococcus spp.</i>	8 (10,96 %)	2 (3,64 %)	2 (5,13 %)	8 (27,59 %)	3 (60,0 %)	4 (5,0 %)	27 (9,78 %)
Из них коагулазонегативные/ of them Coagulase-negative	1 (1,37 %)	–	2 (5,13 %)	8 (27,59 %)	3 (60,0 %)	1 (1,25 %)	15 (5,34 %)
<i>Streptococcus spp.</i>	2 (2,74 %)	1 (1,82 %)	–	1 (3,45 %)	–	2 (2,50 %)	6 (2,14 %)
Грибы/fungi	14 (19,18 %)	13 (23,64 %)	5 (12,82 %)	1 (3,45 %)	–	6 (7,50 %)	39 (14,13 %)
<i>Candida albicans</i>	11 (15,07 %)	8 (14,55 %)	–	–	–	1 (1,25 %)	20 (7,11 %)
<i>Candida non-albicans</i>	3 (4,11 %)	4 (7,27 %)	5 (12,82 %)	1 (3,45 %)	–	5 (6,25 %)	18 (6,41 %)
<i>Aspergillus spp.</i>	–	1 (7,27 %)	–	–	–	–	1 (7,27 %)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

ментирующие бактерии (15,66 %). Большинство бактерий *Enterobacteriaceae* представлены бактериями рода *Klebsiella spp.* (20,64 %) и *E. Coli* (19,93 %). Распространенность продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) и металло-бета-лактамаз (МБЛ) среди *Klebsiella*

spp составила 8,54 и 6,76 % соответственно и *E. Coli* – 7,47 и 5,69 % соответственно.

Грамположительные микроорганизмы преимущественно являлись причиной развития инфекций мочевыводящих путей (ИМВП, 46,15 %), катетер-ассоциированной инфекции кровотока (60 %).

Наиболее часто выявляемые грамположительные микроорганизмы *Enterococcus spp.* в 2,49 % случаев являлись резистентными к ванкомицину. Неферментирующие бактерии и грибы преимущественно колонизировали слизистую оболочку зева, верхних и нижних дыхательных путей.

В качестве терапии первой линии в 78,32 % случаев назначался цефалоспориин III поколения с ингибитором бета-лактамаз (цефоперазон/сульбактам) в монотерапии или в комбинации с противогрибковыми препаратами. В 21,62 % случаев при тяжелом течении инфекционного процесса применение цефалоспоринов на догоспитальном этапе инициировалось терапией карбапенемами. Терапия первой линии была эффективна только в 24,32 % случаев. Подавляющее большинство эпизодов инфекционного осложнения потребовали добавления аминогликозидов (44,26 %), антибиотиков, обладающих активностью против грамположительной флоры, – линезолида или ванкомицина (26,23 %), метронидазола (6,56 %) или замены цефалоспоринов на карбапенемы (22,95 %). Несмотря на эскалацию антибактериальной терапии, эффективность 2-й линии не превышала 8,2 %. Выбор препаратов третьей и последующих линий в большинстве случаев осуществлялся с учетом результатов микробиологических изменений, что позволило повысить ее эффективность до 41,54 %. При отсутствии эффекта от первых линий терапии наиболее часто назначались следующие комбинации: карбапенем + аминогликозид + противогрибковый препарат (24,39 %), карбапенем + ванкомицин или линезолид + противогрибковый препарат (21,95 %), комбинация двух карбапенемов (меропенем + эртапенем) + ванкомицин или линезолид + противогрибковый препарат (19,51 %), цефоперазон/сульбактам или карбапенем + ко-тримоксазол + противогрибковый препарат (19,51 %), карбапенем + амикацин + ванкомицин или линезолид + противогрибковый препарат (12,20 %). При этом наибольшей эффективностью обладала комбинация двух карбапенемов (17,07 %), основанная на способности эртапенема потенцировать антимикробную эффективность меропенема и до-рипенема в отношении штаммов, продуцирующих карбапенемазы. Достаточно высокой эффективностью (12,20 %) обладали комбинации цефоперазон/сульбактам или карбапенем + ко-тримоксазол, которые назначались 19,51 % пациентов. Стоит отметить, что терапевтический эффект комбинации карбапенемов с амикацином или ванкомицином/линезолидом не превышал 7 %, что обусловлено высокой распространенностью панрезистентных грамотрицательных микроорганизмов. При лихорадке, сохраняющейся или повторно возникшей на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия, эмпирически назначалась противогрибковая терапия.

Обсуждение

Внедрение современных протоколов химиотерапии и расширение арсенала препаратов для адекватной сопроводительной терапии позволили улучшить результаты лечения больных острыми лейкозами. Начиная с 1992 г. Российской исследовательской группой по лечению больных ОМЛ выполнено 6 рандомизированных многоцентровых исследований, по результатам которых показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) увеличился с 20 до 33 % и 5-летней безрецидивной выживаемости – с 25 до 37 %. У больных ОЛЛ изменение метода цитостатического воздействия с импульсного высокодозного на неинтенсивное, но постоянное непрерывное привело при протоколе ОЛЛ-2009 к 10-летней ОВ, равной 50 %, при протоколе ОЛЛ-2016 – к 4-летней ОВ, равной 58 % [8]. Вместе с тем, частота инфекционных осложнений остается высокой, они занимают лидирующие позиции среди причин летальности на этапе индукционного лечения. Проведенный ретроспективный анализ результатов лечения больных ОЛ в региональной клинике показал, что ранняя летальность пациентов с ОМЛ составляет 20 %, с ОЛЛ – 30 %. Наиболее высокая вероятность летального исхода наблюдается при развитии инфекций кровотока, общая частота которых в нашем исследовании составила 16,43 %. Обращает на себя внимание крайне высокая летальность при развитии септического шока (83,3 %). По результатам различных исследований частота инфекций кровотока у онкогематологических пациентов, получавших лечение по различным протоколам, варьирует от 10 до 38 %, летальность при развитии септического шока достигает 55 % [1]. При этом наиболее часто инфекции кровотока регистрируются у больных ОМЛ [9].

Внедрение протоколов лечения на основе гипометилирующих агентов (5-азациитидина) позволило уменьшить частоту инфекционных осложнений за счет сокращения периода миелотоксического агранулоцитоза, о чем свидетельствуют результаты настоящего исследования, показавшие достоверно меньшую частоту фебрильной нейтропении, некротической энтеропатии и сепсиса у больных, получавших курсы с 5-азациитидином, по сравнению с больными, получавшими курс ХТ «7 + 3», у которых медиана продолжительности агранулоцитоза была достоверно выше (9 vs 0 дней, $p < 0,001$). В проанализированной выборке длительность миелотоксического агранулоцитоза была значимо выше после первого индукционного курса по сравнению с курсами консолидации, что объясняет высокий показатель ранней летальности (20 %) при общей летальности, равной 36,67 %.

В исследовании C.D. Dinardo et al. показано, что частота нейтропении III степени (< 1000 – 500 в 1 мкл) у больных ОМЛ, получавших терапию по протоколу азациитидин и венетоклакс, составляет 42 %, при этом частота фебрильной нейтропении –

30 %, пневмонии – 17 %, сепсиса – 6 % [10]. В исследовании A.H. Wei et al. показатель летальности в первые 30 дней при применении этого протокола лечения составил 6 % [11]. Анализ исходов лечения впервые диагностированных больных ОМЛ 60–75 лет показал, что применение протокола азациитидин и венетоклакс в качестве индукционной терапии в данной когорте, несмотря на достоверно меньшую частоту развития фебрильной нейтропении и инфекционных осложнений, сопровождается статистически меньшей медианой ОБ – 10 vs 22 мес при применении стандартного протокола 7 + 3 [12].

Широкое применение этого протокола у лиц моложе 60 лет в нашем исследовании было обусловлено пандемией COVID-19, при котором для минимизации риска осложнений и сокращения нахождения в стационаре рекомендовались режимы низкой интенсивности [13]. Однако влияние такого подхода на долгосрочный прогноз остается неясным и требует дополнительных исследований при более длительных сроках наблюдения.

Среди этиологических факторов у больных с эпизодами инфекционных осложнений наиболее часто регистрировались грамотрицательные микроорганизмы (60,14 %), в частности бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, что согласуется с данными как отечественных, так и зарубежных исследователей [14–16]. Частота детекции изолятов *Klebsiella spp.* и *Escherichia coli*, продуцирующих БЛРС и МБЛ, которые являются глобальной проблемой здравоохранения, в нашем исследовании составила 16,01 и 12,45 %. По результатам Российского крупного многоцентрового исследования у больных с гематологическими заболеваниями отмечено значимое увеличение частоты выявления *Klebsiella pneumoniae* с продукцией карбапенемаз с 2 до 27,1 % ($p < 0,001$) при сравнении данных 2003–10 и 2011–18 гг. [17]. Возможности терапии инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией карбапенемаз, весьма ограничены. Результаты исследований, ранее проведенных у онкогематологических больных, свидетельствуют о высокой степени резистентности этих микроорганизмов к имипенему (40 %), меропенему (68,3 %), колистину (38 %), амикацину (46,7 %). По нашим данным, комбинация карбапенемов с амикацином была эффективна у 7 % больных, что позволяет предположить недостаточную диагностику карбапенемустойчивых микроорганизмов. Наибольшей эффективностью обладали схемы, включающие два карбапенема и ко-тримоксазол. Достижение клинического эффекта зафиксировано в 17,7 и 12,2 % случаев соответственно. До широкого внедрения в клиническую практику таких препаратов, как цефтазидим/авибактам, считалось допустимым назначение двух карбапенемов, при котором эртапенем первым подвергается гидролизу вследствие большей аффинности к карбапенемазам [17].

Лабораторное подтверждение диагноза грибковой инфекции нередко затруднено. В нашем

исследовании частота детекции грибов *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* из посевов слизистых оболочек носа, желудочно-кишечного тракта и мочи не превышала 10 % в общей структуре микробиологических исследований. Данные литературы свидетельствуют о том, что колонизация слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта является ведущим фактором риска кандидемии, для которой характерны высокие показатели летальности [18]. В нашем исследовании верифицирован один случай кандидемии, успешно разрешившейся при назначении амфотерицина В.

При анализе структуры инфекционных осложнений показано, что некротическая энтеропатия и стоматит достоверно чаще встречаются среди больных ОМЛ по сравнению с больными ОЛЛ, что также обусловлено более длительным периодом миелотоксического агранулоцитоза. Известно, что источником многих грамотрицательных патогенов является желудочно-кишечный тракт, а нейтропения, как правило, ассоциируется с инфекцией, вызываемой грамотрицательными палочками и грамположительными кокками [19]. Одним из факторов риска, повышающих вероятность развития инфекционных осложнений, обусловленных грамотрицательными бактериями, являются повреждения кожи и слизистых оболочек ротоглотки и желудочно-кишечного тракта, которые возникают на фоне нейтропении [20]. Мукозит и некротическая энтеропатия, развившиеся вследствие химиотерапии, могут способствовать аспирации содержимого ротоглотки и транслокации бактерий через поврежденную слизистую кишечника [21].

Заключение

По результатам проведенного исследования показана высокая распространенность грамотрицательных бактериальных инфекций у больных острыми лейкозами, получающих программное лечение в условиях многопрофильного стационара. Обращает на себя внимание недостаточная эффективность терапии карбапенемами как в монорежиме, так и в комбинации с аминогликозидными препаратами, что обусловлено селекцией полирезистентных штаммов нозокомиальных микроорганизмов. Тяжелое течение данных инфекционных осложнений является основной причиной летальности больных ОМЛ в период индукции ремиссии. Установлено, что развитие септического шока в 80 % приводит к летальному исходу, что, вероятно, требует ранней интенсификации антибактериальной терапии. Применение низкоинтенсивных протоколов, содержащих комбинацию гипометилирующих препаратов и венетоклакса, позволяет снизить частоту развития инфекционных осложнений и связанной с ними летальности, однако долгосрочные прогнозы выбора такой тактики в отношении молодых пациентов остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cordonnier C., Ljungman P., Cesaro S., Hirsch H.H., Maschmeyer G., von Lilienfeld-Toal M., Vehreschild M., Mikulska M., Emonts M., Genery A.R., Neofytos D., Bochud P.Y., Einsele H., Maertens J. The EHA Research Roadmap: Infections in Hematology. *Hemasphere*. 2021; 5(12). doi: 10.1097/HS9.0000000000000662.
2. Torres-Flores J., Espinoza-Zamora R., Garcia-Mendez J., Cervera-Ceballos E., Sosa-Espinoza A., Zapata-Canto N. Treatment-Related Mortality From Infectious Complications in an Acute Leukemia Clinic. *J Hematol*. 2020; 9(4): 123–31. doi: 10.14740/jh751.
3. Righi E., Peri A.M., Harris P.N., Wailan A.M., Liborio M., Lane S.W., Paterson D.L. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72(3): 668–77. doi: 10.1093/jac/dkw459.
4. De Angelis G., Fiori B., Menchinelli G., D'Inzeo T., Liotti F.M., Morandotti G.A., Sanguineti M., Posteraro B., Spanu T. Incidence and antimicrobial resistance trends in bloodstream infections caused by ESKAPE and *Escherichia coli* at a large teaching hospital in Rome, a 9-year analysis (2007–2015). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37(9): 1627–36. doi: 10.1007/s10096-018-3292-9.
5. Pouch S.M., Satlin M.J. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies. *Virulence*. 2017; 8(4): 391–402. doi: 10.1080/21505594.2016.1213472.
6. Абрамова А.В., Абдуллаев А.О., Азимова М.Х. и др.; под ред. академика РАН В.Г. Савченко Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови (Клясова Г.А. Антимикробная терапия; Том 2. М., 2018. С. 1067–113. [Abramova A.V., Abdullaev A.O., Azimova M.Kh., et al.; edited by prof. V.G. Savchenko. Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases (Klyasova G. A. Antimicrobial therapy; Vol. 2. Moscow, 2018. P. 1067–113. (in Russian)]. ISBN: 978-5-89816-166-8. EDN: YXMBHJ.
7. Острые миелоидные лейкозы: клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2024. [Acute myeloid leukemia: clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024. (in Russian)]. [Internet]. [cited 14.04.2025]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/131_2.
8. Паровичникова Е.Н., Гармаева Т.Ц., Лазарева О.В., Лукина К.А., Чабаяева Ю.А., Куликов С.М., Троицкая В.В., Гапонова Т.В., Меньшикова Л.И., Савченко В.Г. Обоснование нового оперативного интегрального показателя для оценки качества и эффективности работы гематологической службы в субъектах Российской Федерации. *Клиническая онкогематология*. 2022; 15(1): 1–15. [Parovichnikova E.N., Garmayeva T.T., Lazareva O., Lukina K., Chabayeva Yu., Kulikov S., Troitskaya V., Gaponova T.V., Menshikova L.I., Savchenko V.G. A Rationale for a New Operational Integrated Quality and Efficiency Index for Assessing the Performance of Hematological Services in Constituent Entities of the Russian Federation. *Clinical Oncohematology*. 2022; 15(1): 1–15. (in Russian)]. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-1-15. EDN: WHISRL.
9. McMahon S., Sahasrabhojane P., Kim J., Franklin S., Chang C.C., Jenq R.R., Hillhouse A.E., Shelburne S.A., Galloway-Peña J. Contribution of the Oral and Gastrointestinal Microbiomes to Bloodstream Infections in Leukemia Patients. *Microbiol Spectr*. 2023; 11(3). doi: 10.1128/spectrum.00415-23.
10. DiNardo C.D., Jonas B.A., Pullarkat V., Thirman M.J., Garcia J.S., Wei A.H., Konopleva M., Döhner H., Letai A., Fenaux P., Koller E., Havelange V., Leber B., Esteve J., Wang J., Pejsa V., Hájek R., Porkka K., Illés A., Lavie D., Lemoli R.M., Yamamoto K., Yoon S.S., Jang J.H., Yeh S.P., Turgut M., Hong W.J., Zhou Y., Potluri J., Pratz K.W. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020; 383(7): 617–29. doi: 10.1056/NEJMoa2012971.
11. Othman T.A., Tenold M.E., Moskoff B.N., Azenkot T., Jonas B.A. An evaluation of venetoclax in combination with azacitidine, decitabine, or low-dose cytarabine as therapy for acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2021; 14(5): 407–17. doi: 10.1080/17474086.2021.1938533.
12. Matthews A. H., Perl A. E., Luger S. M., Gill S. I., Lai C., Porter D.L., Skuli S., Bruno X. J., Carroll M. P., Freyer C. W., Carulli A., Babushok D. V., Frey N. V., Hexner E. O., Martin M. E., McCurdy S. R., Stadtmayer E. A., Loren A. W., Paralkar V. R., Maillard I. P., Pratz K.W. Real-world effectiveness of intensive chemotherapy with 7&3 versus venetoclax and hypomethylating agent in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2023; 98(8): 1254–64. doi: 10.1002/ajh.26991.
13. Поддубная И.В. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19. М., 2022. 140 с. [Poddubnaja I.V. Vedenie pacientov onkogematologicheskogo profilya v period pandemii COVID-19. Moscow, 2022. 140 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-907427-70-9. EDN: LASYOE.
14. Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. Инфекционные осложнения и факторы риска их развития после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(1): 90–107. [Akhmedov M.I., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. Infectious complications and their contributing risk factors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2022; 67(1): 90–107. (in Russian)]. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-90-107. EDN: IEGBWC.
15. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21(2): 147–59. [Suhorukova M.V., Ejdel'shtejn M.V., Ivanchik N.V. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacterales isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study "MARATHON 2015–2016". *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21(2): 147–59. (in Russian)]. doi: 10.36488/cm.2019.2.147-159. EDN: QDARVM.
16. Scheich S., Weber S., Reinheimer C., Wichelhaus T.A., Hogardt M., Kempf V.A.J., Kessel J., Serve H., Steffen B. Bloodstream infections with gram-negative organisms and the impact of multidrug resistance in patients with hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2018; 97(11): 2225–34. doi: 10.1007/s00277-018-3423-5.
17. Клясова Г.А. Современные возможности терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, у больных с опухолями системы крови. *Онкогематология*. 2020; 15(2): 92–107. [Klyasova G.A. Current treatment options for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients with hematological malignancies. *Oncohematology*. 2020; 15(2): 92–107. (in Russian)]. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-92-107. EDN: OHTLXW.
18. Клясова Г.А., Мальчикова А.О., Тандилова К.С., Блохина Е.В., Паровичникова Е.Н., Кравченко С.К., Савченко В.Г. Лечение кандидемий, вызванных *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, у больных с опухолями системы крови. *Терапевтический архив*. 2019; 91(8): 84–92. [Klyasova G.A., Malchikova A.O., Tandilova K.S., Blokhina E.V., Parovichnikova E.N., Kravchenko S.K., Savchenko V.G. Treatment of candidemia caused by *Candida albicans* and *Candida nonalbicans* in patients with hematological malignancies. *Therapeutic Archive*. 2019; 91(8): 84–92. (in Russian)]. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000385. EDN: HAXAUX.
19. Azoulay E., editors. Pulmonary Involvement in Patients with Hematological Malignancies. (Soubani A.O. Respiratory Infections in Patients with Hematological Malignancies. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. P. 9–38. ISBN-10: 3642157416. ISBN-13: 978-3642157417).
20. Nucci M., Spector N., Bueno A.P., Solza C., Perecmanis T., Bacha P.C., Pulcheri W. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(4): 575–79. doi: 10.1093/clind/24.4.575.
21. De Neve N.Y., Benoit D.D., Depuydt P.O., Offner F.C., Nollet J., Noens L.A., Decruyenaere J.M. Aspiration pneumonia: an underestimated cause of severe respiratory failure in patients with haematological malignancies and severe oral mucositis? *Acta Clin Belg*. 2010; 65(6): 416–19. doi: 10.1179/acb.2010.65.6.008.

Поступила/Received 27.09.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 10.03.2025

Принята к публикации/Accepted 22.04.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Александрова Туйара Никоновна, кандидат медицинских наук, гематолог, отделение гематологии Клинического центра, ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева»; доцент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» медицинского института, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (г. Якутск, Россия). SPIN-код: 6224-8800. Researcher ID (WOS): R-1072-2018. ORCID: 0000-0002-9940-961X.

Ядрихинская Вера Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология» медицинского института, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (г. Якутск, Россия). SPIN-код: 5257-7199.

Мулина Инна Ивановна, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия), заведующая отделением гематологии Клинического центра, ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева» (г. Якутск, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Александрова Туйара Никоновна: обзор публикаций по теме статьи, обработка результатов исследования, статистическая обработка материала, написание текста статьи.

Ядрихинская Вера Николаевна: критический пересмотр и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Мулина Инна Ивановна: разработка дизайна исследования.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Республиканской больницы № 1 (Россия, 677000, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4 км), протокол № 3 от 10.02.23.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Tuiara N. Aleksandrova, MD, PhD, Hematologist, Hematology Department, Republic Hospital No. 1 – M.E. Nikolaev National Center of Medicine; Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Professional Diseases and Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia). Researcher ID (WOS): R-1072-2018. ORCID: 0000-0002-9940-961X.

Vera N. Yadrikhinskaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Professional Diseases and Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University (Yakutsk, Russia).

Inna I. Mulina, Chief Hematologist of the Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia), Head of Hematology Department of the Clinical Center, Republic Hospital No. 1 – M.E. Nikolaev National Center of Medicine (Yakutsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tuiara N. Aleksandrova: review of literature, data analysis, statistical processing of data, drafting of the manuscript.

Vera N. Yadrikhinskaya: critical review, approval of final version of manuscript for publication.

Inna I. Mulina: study conception and design.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of the Republican Hospital No. 1 (4 km Sergelyakhskoye shosse, Yakutsk, 677000, Russia), protocol No. 3 dated February 10, 2023.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.