

DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2025.1.020>**ONKOLOJİ XƏSTƏLƏRDƏ İNFEKSİON AĞIRLAŞMALARIN ETİOLOJİ STRUKTURU****M.H.Əliyev¹, F.F.Xəlilov², A.A.Bəydəmirova³***Azərbaycan Tibb Universitetinin Mikrobiologiya və İmmunologiya kafedrası¹, Ailə təbabəti kafedrası³,
Odlar Yurdu Universitetinin Təbiət elmləri kafedrası², Bakı, Azərbaycan*

Məqalədə süd vəzisi xərçəngi olan xəstələrdə törənən iltihabi ağırlaşmaların mikrobioloji monitorinqi ilə bağlı məlumat təqdim edilir. Süd vəzisinin xərçəngi zamanı infeksiyon ağırlaşmaların törədicilərinin etioloji strukturunun öyrənilməsi məqsədilə bu diaqnozla müalicə edilən 40 qadının (əsas qrup) və 10 praktik sağlam şəxsin (kontrol qrupu) bioloji nümunələrində bakterioloji müayinələr aparılmışdır. Xərçəng xəstələrinin bioloji mayələrində *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, və s. kimi mikroorqanizm növləri aşkar edilmiş və mümkün ağırlaşmalar üçün xarakterik ola biləcək markerlərin müəyyənləşdirilməsi istiqamətində araşdırmalar həyata keçirilmişdir. Əsas tədqiqat qrupunda *Klebsiella* spp. və *Staphylococcus* spp. kimi mikroorqanizmlərin assosiasiyası aşkar edilmişdir, həmçinin eyni qrupda 5,0% hallarda *Escherichia coli* ilə / *Klebsiella* spp. mikrob assosiasiyaları müşahidə edilmişdir. Assosiasiya halında olan başqa mikroorqanizmlər 5%-dən çox olmamışdır, məsələn, *Pseudomonas* spp. / *Enterococcus* spp. assosiasiyası daha az, yalnız 2,5% hallarda müşahidə edilmişdir. Müəlliflərin fikrincə kimyəvi müalicə alan pasiyentlərdə infeksiyon ağırlaşmaları müəyyənləşdirilməsi və profilaktikası, həmçinin bağırsağın mikrobiosenozu və selikli qışasına sitostatiklərin toksik təsirlərinin zəiflədilməsi üçün mədə-bağırsaq traktının mikrobiosenozunun tərkib dəyişikliklərinin qiymətləndirilməsi məqsəda uyğun hesab edilə bilər.

Açar sözlər: süd vəzisi xərçəngi, enterobakteriyalar, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, infeksiyon ağırlaşmalar

Ключевые слова: рак молочной железы, энтеробактерии, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, инфекционные осложнения

Key words: breast cancer, enterobacteria, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, infectious complications

**ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ****М.Г.Алиев¹, Ф.Ф.Халилов², А.А.Бегдамирова***Кафедры микробиологии и иммунологии¹ и Семейной медицины³ Азербайджанского медицинского университета, Кафедра естественных наук Университета Оdlар Юрду², Баку, Азербайджан*

В статье представлены данные микробиологического мониторинга воспалительных осложнений, развивающихся у больных раком молочной железы. С целью изучения этиологической структуры инфекционных осложнений при раке молочной железы было проведено бактериологическое исследование образцов, взятых у 40 женщин (основная группа) с раком молочной железы и для сравнительной оценки представлены аналогичные данные 10 здоровых людей в контрольной группе. В биологических жидкостях онкологических больных изучены такие виды микроорганизмов, как *K.pneumoniae*, *E.coli* и др. и проведены исследования в направлении выявления маркеров, которые могли бы быть характерны для возможных осложнений. При этом, только в основной группе обследуемых больных встречаются ассоциации микроорганизмов с присутствием *Klebsiella* spp. и *Staphylococcus* spp., и ассоциации, представленные сочетанием *Escherichia coli* с *Klebsiella* spp. Остальные ассоциации микроорганизмов не превышали 5%, например, комбинация *Pseudomonas* spp. – *Enterococcus* spp. чаще определялась только у 2,5% больных. По мнению авторов, с целью выявления и профилактики инфекционных осложнений, а также для ослабления токсического действия цитостатиков на микробиоценоз кишечника и слизистую оболочку можно считать целесообразным оценить изменения состава микробиоценоза желудочно-кишечного тракта у больных, получающих лечение.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), онкологические заболевания, в связи с высоким уровнем распространенности, все еще продолжают оставаться одной из самых актуальных проблем современной практической и научной медицины и продолжают занимать лидирующее положение в качестве одной из основных причин смертельных исходов [1, 2]. При этом, важно отметить высокий риск развития различных инфекций, в частности, нозокомиальных инфекций у данной категории больных, вызывающих снижение иммунологического ответа из-за частого развития сопутствующих заболеваний и нарушение обменных процессов, на фоне длительных и объемных оперативных вмешательств, наличия опухолевой интоксикации, а также проводимой химиотерапии, в той или иной степени влияющей на состояние естественных биологических барьеров макроорганизма [3, 4]. Частота встречаемости инфекционных осложнений среди онкологических больных может варьировать в широких пределах, достигая иногда показателей, превышающих 50 %-й барьер, особенно среди лиц, отягощенных лейкозами. С чем можно связать повышенный интерес к данной проблеме, ассоциированной с серьезными и тяжелыми социально-экономическими последствиями.

Некоторые специалисты говорят о необходимости выделения в отдельную группу исследований бактериальной микрофлоры, выявляемой при инфекционных осложнениях у онкологических больных в процессе хирургического лечения, а также химио- и лучевой терапии, по причине формирования у таких больных особенной, нередко эндемичной нозокомиальной микрофлоры [5, 6]. Например, в качестве наиболее частых возбудителей инфекционных осложнений у больных раком, выделяемых при инфекциях, например, дыхательных путей, мочевыводящих путей и раневой микрофлоры отмечают *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Ac. baumannii*, *E. coli*, *K. Pneumoniae*. При этом, следует отметить, что подобные инфекционные процессы у онкологических больных в большинстве случаев протекают тяжело.

Подавляющее большинство из вышеука-

занного специфического состава грибковой и бактериальной флоры обладают лекарственной устойчивостью и, вследствие высокой резистентности возбудителей к антибиотикам, обеспечивающим определенную устойчивость макроорганизма к инвазии инфекционных агентов [7, 8, 9].

Исследование было проведено с целью микробиологического мониторинга воспалительных осложнений, развивающихся у больных раком молочной железы.

Материалы и методы исследования. Проанализированы данные истории болезни онкологических больных с раком молочной железы и инфекционными осложнениями. В исследовании также проведен анализ частоты осложнений у пациентов, имеющих опухоли молочной железы. Микробиологический анализ инфекционных осложнений проводился в двух группах: 1) в основной группе у 40 больных из общего числа пациентов с раком молочной железы на всех этапах комплексного лечения: послеоперационных больных, получавших химиотерапевтическое лечение и лучевую терапию, 2) вторую (контрольную) группу составили 10 практически здоровых лиц. Культивирование микроорганизмов *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp. проводилось по стандартным, применяемым в клинико-диагностических лабораториях, микробиологическим методикам с применением стандартизированных питательных сред.

Забор материала из дыхательных путей для микробиологического исследования осуществляли натошак на базе поликлиники №3 г. Баку. Биоматериал засеивался на питательные среды: 5% кровяной агар, среды Сабуро, Эндо, стрептококковый селективный агар, желточно-солевой агар, тиогликолевая среда. Принадлежность изолированных бактерий оценивали на основании изучения их морфологических, тинкториальных свойств, способности к росту в аэробных и/или анаэробных условиях, характеру роста на селективных средах. Для каждого рода подсчитывали количество микроорганизмов (lg КОЕ/г).

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Microsoft Excel, Statistica for Windows v. 7.0). Результаты представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Для проверки статистических гипотез была использована t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. В проспективные исследования были включены 40 пациента женского пола с раком груди, средний возраст которых составил $61,2 \pm 0,64$ года. При этом, узловой рак диагностировался в 90,2% случаев, тогда как диффузная форма рака молочной железы была выявлена у 9 обследуемых пациенток, то есть в 9,8% случаев.

Некоторые пациенты с новообразованиями груди имели инфекционные осложнения, которые возникли в процессе лечения в бронхолегочной системе. Большинство составили обследуемые лица, отягощенные осложнениями, которые развивались в пищеварительной системе.

Проведен анализ частоты встречаемости и интенсивности обсеменённости некоторых этиологически значимых возбудителей инфекционных осложнений у женщин с диагностированным узловым раком молочной железы и практически здоровых лиц (табл. 1). По количеству выделенных изолятов можно сказать, что немаловажной причиной выявленных инфекционных осложнений явились *A. baumannii* в 41,0 % случаев, *Klebsiella pneumoniae* – в 57,5%, *P.aeruginosa* – в 19,0 %, бактерии рода *Staphylococcus* – в 5%. Доля *Enterococcus* spp. была также велика и составила в среднем 82,5%. Необходимо отметить тот факт, что зафиксированные нами данные

соответствуют результатам мониторинга возбудителей инфекционного процесса в онкологической клинике, который осуществлялся некоторым зарубежными авторами, и согласно которому причиной подобных осложнений, возникающей на фоне онкологического заболевания, могут служить мульти-резистентные *K. pneumoniae*, *Pseudomonas* spp. и грибы рода *Candida* [14].

Таким образом, в ходе данных исследований особое внимание было уделено наиболее часто выделяемым у больных с раком груди микроорганизмам кишечника и дыхательных путей (патологические материалы в виде мокроты и кала), которые, в свою очередь, являются клинически значимыми в диагностировании и лечении возникающих осложнений воспалительного характера. При этом, важно отметить устойчивость возбудителей к большинству антибактериальных препаратов. Причиной инфекционных осложнений пищеварительной системы в 82,5% случаев являлась *Enterococcus* spp. Число выделенных штаммов *Candida* spp. было также больше в основной группе больных раком, чем в группе контроля. Достоверная разница между группами, в частности, фиксировалась по частоте встречаемости представителей нормальной микрофлоры *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. ($p = 0,001$).

Таблица 1. Частота высокого уровня бактериальной обсемененности кишечника у пациентов основной и контрольной группы

Микроорганизм	Контрольная группа n=10		Основная группа n=40	
	Встречаемость %	lg KOE/г	Встречаемость %	lg KOE/г.
<i>Bifidobacterium</i> spp.	100%	$8,95 \pm 0,01$	100%	$6,28 \pm 0,09$ $p = 0,0001$
<i>Lactobacillus</i> spp.	100%	$6,90 \pm 0,02$	100%	$4,63 \pm 0,07$ $p = 0,0001$
<i>Escherichia coli</i>	20 %	$4,97 \pm 0,41$	22,5%	$7,87 \pm 0,25$ $p = 0,0006$
<i>Enterococcus</i> spp.	70%	$5,69 \pm 0,06$	82,5%	$6,26 \pm 0,08$ $p = 0,0031$
<i>Klebsiella</i> spp.	50%	$6,13 \pm 0,21$	57,5%	$6,53 \pm 0,07$ $p = 0,0370$
<i>Pseudomonas</i> spp.	0%	-	10%	$5,90 \pm 0,03$
<i>Staphylococcus aureus</i>	0%	-	5%	$5,2 \pm 0,92$
<i>Candida</i>	0%	-	15%	$4,86 \pm 0,17$

Примечание: p – статистическая значимость различия относительно нормы

Исследование микрофлоры ротоглотки и кишечника показало их диагностические возможности и некоторые различия в показателях, обусловленные, по нашему мнению, и данным других авторов, различной доступностью микроорганизмов их метаболитов в подходах к оценке их состояния [10, 11]. В ходе исследований также был проведен сравнительный анализ выявления у больных раком груди и осложнениями желудочно-кишечного тракта в микробиоценозе ротоглотки резистентных штаммов *E. coli* и *Staphylococcus aureus*. По полученным данным, можно сказать, что *E. coli* и *Staphylococcus aureus*, выявленные в дыхательной системе у обследуемого контингента больных, могут сыграть определенную роль в возникновении и развитии воспалительных осложнений, так как в частоте их высеваемости наблюдается статистически значимая разница между основной и контрольной группами (табл. 2). Так, если у больных раком и кишечными осложнениями встречаемость *Staphylococcus aureus* составляла 27,5%, то в группе контроля здоровых лиц показатель был ниже и определялся в значении 20,0% ($p=0,0001$). То есть в первом начальном звене пищеварительного тракта существуют некоторые неблагоприятные факторы, которые способствуют формированию в ротоглотке и в дыхательной системе микробного сообщества с агрессивными вирулентными видами микроорганизмов. Таким образом, с позиции информативности некоторые штаммы из микрофлоры

ротоглотки могут быть диагностически важными и доступными для распознавания инфекционных осложнений и степени микробиологических нарушений в ЖКТ, часто характерных для больных с онкологическими заболеваниями.

Изучение частоты встречаемости ассоциаций различных микроорганизмов, которые могли бы служить маркерами, определяющими степень микробиологических нарушений и патологических осложнений воспалительного характера у больных раком груди, проводилось с исключением *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.*, которые встречаются постоянно и практически во всех ассоциациях (табл. 3). По частоте выявления ассоциации бактерий фиксировались некоторые различия при сравнении показателей основной и контрольной групп, в частности, ассоциации *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* чаще всего высевались в контрольной группе, как и ассоциация в виде *Escherichia coli* / *Enterococcus spp.* А ассоциации *Pseudomonas spp.* / *Enterococcus spp.*; *Klebsiella spp.* / *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* / *Klebsiella spp.* наблюдались только у женщин основной группы.

При лабораторном анализе кишечной флоры, чаще других встречаются ассоциации двух видов микроорганизмов *Klebsiella spp.* / *Enterococcus* и *Escherichia coli* / *Enterococcus spp.* При этом, в частоте встречаемости указанных микроорганизмов и их ассоциаций не фиксировались статистически значимые отличия между группой

Таблица 2. Уровень высеваемости некоторых микроорганизмов в верхних дыхательных путях у больных с раком груди, получавших химиотерапию

Микроорганизмы	Контрольная группа n=10		Основная группа n=40	
	Встречаемость %	lg КОЕ/г	Встречаемость %	lg КОЕ/г
<i>Staphylococcus aureus</i>	20,0	4,84 ± 0,09	27,5	4,27 ± 0,04 p= 0,0001
<i>Klebsiella spp</i>	0	-	5,0	5,83 ± 0,11
<i>Escherichia coli</i>	0	-	5,0	3,74 ± 0,11
<i>Candida spp.</i>	20,0	2,75 ± 0,21	12,5	4,57 ± 0,15 p= 0,0012
<i>Proteus spp.</i>	0	-	5,0	5,11 ± 0,24

Примечание: p – статистическая значимость различия относительно нормы

Таблица 3. Частоты встречаемости ассоциаций микроорганизмов в кишечнике у больных основной и контрольной групп

Ассоциация микроорганизмов	Встречаемость ассоциаций микроорганизмов, %	
	Контрольная группа n=10	Основная группа n=40
<i>Klebsiella spp</i> / <i>Enterococcus spp.</i>	30,0	27,5
<i>Escherichia coli</i> / <i>Enterococcus spp.</i>	10,0	5,0
<i>Pseudomonas spp.</i> / <i>Enterococcus spp.</i>	0	2,5
<i>Klebsiella spp</i> / <i>Staphylococcus aureus.</i>	0	5,0
<i>Escherichia coli</i> / <i>Klebsiella spp</i>	0	5,0

контроля и основной группой больных раком ($p=0,875$; $p=0,552$, соответственно).

При этом, только в основной группе обследуемых больных встречаются ассоциации микроорганизмов с присутствием *Klebsiella spp.* и *Staphylococcus spp.*, также в 5,0% случаев в этой же группе другие выявленные ассоциации представлены сочетанием *Escherichia coli* / *Klebsiella spp.* Остальные ассоциации микроорганизмов не превышали 5% встречаемости, а фиксировались, как, например, комбинация *Pseudomonas spp.* / *Enterococcus spp.* только в 2,5% случаев.

Заключение. Воспалительные осложнения, чаще всего вызванные резистентными видами патогенной и условно-патогенной микрофлоры, у онкологических больных могут развиваться как до, так и на различных этапах противоопухолевого лечения. Результаты настоящих исследований показали, что инфекционные осложнения наиболее часто развиваются после проведения оперативного вмешательства и до начала комплексной терапии, что находит

подтверждение и в результатах некоторых зарубежных авторов [12, 13]. Непосредственно после завершения химиотерапевтических мероприятий у пациентов с раком, получивших химио- и лучевую терапию, инфекции выявлялись значительно реже. По данным микробиологических исследований, в целом этиологическими микробными агентами, то есть основными причинами, осложнений воспалительного генеза, выявленных в желудочно-кишечном тракте, явились бактерии группы *A. baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *P.aeruginosa*, а также бактерии рода *Staphylococcus*. Максимальной среди всех выявленных микроорганизмов оказалась доля *Enterococcus spp.*, что аналогично данным исследований других авторов [14, 15, 16]. Таким образом, увеличение доли условно-патогенной микрофлоры, в определенной степени соответствующее дисбиозу кишечника, коррелирует у пациентов онкологической клиники с проявлением патологических нарушений чаще нозокомиальной природы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA // Cancer J Clin. 2024; 74(1): 12-49. doi:10.3322/caac.21820
3. Delgado A., Guddati A.K. Infections in Hospitalized Cancer Patients. World // J Oncol. 2021 Dec;12(6):195-205. doi: 10.14740/wjon1410.
4. Safdar A., Bodey G., Armstrong D. Infections in Patients with Cancer: Overview // Principles and Practice of Cancer

- Infectious Diseases. 2011 Jan 4;3–15. doi: 10.1007/978-1-60761-644-3_1.
5. Peng X., Li Z., Pei Y., Zheng S., Liu J., Wang J., Li R., Xu X. Streptococcus salivarius K12 Alleviates Oral Mucositis in Patients Undergoing Radiotherapy for Malignant Head and Neck Tumors: A Randomized Controlled Trial // J Clin Oncol. 2024 Apr 20;42(12):1426-1435. doi: 10.1200/JCO.23.00837.
6. Zhao L.Y., Mei J.X., Yu, G. et al. Role of the gut microbiota in anticancer therapy: from molecular mechanisms to clinical applications // Sig Transduct Target Ther. 2023; 8: 201. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01406-7>
7. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // The Lancet; 2022. 399(10325): P629-655. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
8. Gao Y., Shang Q., Li W., Guo W., Stojadinovic A., Mannion C., Man Y.G., Chen T. Antibiotics for cancer treatment: A double-edged sword // J Cancer. 2020 Jun 28;11(17):5135-5149. doi: 10.7150/jca.47470.
9. Shrestha G., Wei X., Hann K., Soe K.T., Satyanarayana S., Siwakoti B., Bastakoti S., Mulmi R., Rana K., Lamichhane N. Bacterial Profile and Antibiotic Resistance among Cancer Patients with Urinary Tract Infection in a National Tertiary Cancer Hospital of Nepal // Tropical Medicine and Infectious Disease. 2021; 6(2):49. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6020049>
10. Seo S.K., Liu C., Dadwal S.S. Infectious Disease Complications in Patients with Cancer // Crit Care Clin. 2021 Jan;37(1):69-84. doi: 10.1016/j.ccc.2020.09.001.
11. Deo P.N., Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals // J Oral Maxillofac Pathol. 2019 Jan-Apr;23(1):122-128. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_304_18.
12. Wei Y., Yu W., Zhang Z., Liu S., Xue J., Wu C., Gao Z., Guo S. (2024) Comparative analysis of oropharyngeal microbiota in healthcare workers post-COVID-19 // Front. Cell. Infect. Microbiol. 14:1347345. doi: 10.3389/fcimb.2024.1347345
13. Pilmis B., Kherabi Y., Huriez P., Zahar J-R., Mokart D. Infectious Complications of Targeted Therapies for Solid Cancers or Leukemias/Lymphomas // Cancers. 2023; 15(7):1989. <https://doi.org/10.3390/cancers15071989>
14. Yusuf K., Sampath V., Umar S. Bacterial Infections and Cancer: Exploring This Association And Its Implications for Cancer Patients // Int J Mol Sci. 2023 Feb 4;24(4):3110. doi: 10.3390/ijms24043110.
15. Sangiorgio G., Calvo M., Migliorisi G., Campanile F., Stefani S. The Impact of Enterococcus spp. in the Immunocompromised Host: A Comprehensive Review // Pathogens. 2024; 13(5):409. <https://doi.org/10.3390/pathogens13050409>
16. Sun J., Chen F., Wu G. Potential effects of gut microbiota on host cancers: focus on immunity, DNA damage, cellular pathways, and anticancer therapy // ISME J 17, 1535–1551 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41396-023-01483-0>

ETIOLOGICAL STRUCTURE OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN CANCER PATIENTS

M.H.Aliyev¹, F.F.Khalilov², A.A.Baydamirova³

*Departments of Azerbaijan Medical University: Microbiology and Immunology¹, Family Medicine³,
Baku, Azerbaijan*

Department of Natural Sciences, Odar Yurdu University², Baku, Azerbaijan

Summary. The article presents data on microbiological monitoring of inflammatory complications developing in patients with breast cancer. In order to study the etiological structure of infectious complications in breast cancer, a bacteriological study of samples taken from 40 woman with breast cancer was conducted, and similar data from 10 healthy people in the control group were presented for comparative assessment. In biological fluids of cancer patients, such types of microorganisms as K.pneumoniae, E.coli, etc. were studied and studies were conducted in the direction of identifying markers that could be characteristic of possible complications. At the same time, only in the main group of examined patients there are associations of microorganisms with the presence of Klebsiella spp and Staphylococcus spp., and associations represented by a combination of Escherichia coli / Klebsiella spp. The remaining associations of microorganisms did not exceed 5%, for example, a combination of Pseudomonas spp. / Enterococcus spp. more often it was determined only in 2.5% of patients. In order to identify and prevent infectious complications, as well as to reduce the toxic effect of cytostatics on the intestinal microbiocenosis and mucous membrane, it may be considered appropriate to evaluate changes in the composition of the gastrointestinal tract microbiocenosis in patients receiving treatment.

Автор для корреспонденции:

Мехман Габиб оглы Алиев – Кафедра микробиологии и иммунологии Азербайджанского медицинского университета

E-mail: mehman_aliyev_1970@mail.ru