

## **ЭТИОЛОГИЯ БАКТЕРИЕМИЙ И СЕПСИСА У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ**

Щетинкина Е.Е., Бурылев В.В., Кайтанджан Е.И., Стижак Н.П., Бессмельцев С.С.,  
Чеботкевич В.Н.,

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства»

Санкт-Петербург, 2-я Советская улица, д. 16

телефон: (812)717-29-58, email: vitnikcheb@mail.ru

### **Резюме**

В статье представлены результаты исследования этиологии бактериемий у больных гемобластозами за период 1991-2012 гг. На основании изучения 4742 образцов крови показано, что частота выявления бактерий составляет 10,4%. Установлено преобладание грамположительных бактерий среди возбудителей, выявляемых из кровяного русла. Показано, что развитие бактериемий достоверно чаще происходит на фоне обнаружения геномов цитомегаловируса и вируса Эпштейна-Барр. В последние годы отмечено повышение частоты выявления микромицетов в крови больных гемобластозами. Указывается на необходимость разработки ускоренных молекулярно-биологических методов диагностики бактериальных инфекций кровяного русла.

**Ключевые слова:** инфекционные осложнения, сепсис, бактериемия, гемобласты

## **Etiology of bacteremia and sepsis in patients with hematological malignancies**

Schetinkina E.E., Burylev V.V., Kaytandzhan E.I., Stizhak N.P., Bessmeltsev S.S., Chebotkevich V.N.

*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia*

### **Abstract**

The article presents the results of a study of etiology bacteremia in patients with hematological malignancies during the period 1991-2012. Based on the study 4742 blood samples it was shown that the frequency of detection of bacteria is 10.4%. The predominance of Gram-positive bacteria was demonstrated among pathogens detected in the bloodstream. It is

shown that the development of bacteremia were significantly more frequently occurs on the background of the detection of cytomegalovirus and the Epstein-Barr virus genomes. In recent years there has been increase the frequency of micromycetes detection in the blood of patients with hematological malignancies. The authors indicate the need of development molecular biological methods for earlier diagnosis of bloodstream bacterial infections.

**Key words:** infectious complications, sepsis, bacteremia, hemoblastosis

### **Введение**

Современное лечение больных с различными формами гемобластозов основано на применении цитостатических препаратов, высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Их использование позволило добиться значительных успехов в лечении онкогематологических больных, однако привело к возникновению ряда побочных эффектов, связанных в первую очередь с развитием тяжелых инфекционных осложнений.

Инфекции стали наиболее трудноразрешимой терапевтической задачей и являются одной из наиболее частых причин гибели онкогематологических больных. Лечение инфекционных осложнений требует постоянного изучения этиологии бактериемий и контроля чувствительности к антибиотикам.

### **Цель работы**

Изучить этиологию инфекционных осложнений у больных гемобластомами и исследовать частоту выявления бактерий и грибов при инфекциях кровяного русла за период с 1991 по 2013 год.

### **Материалы и методы**

Инфекционные осложнения диагностировали на основании клинических и лабораторных данных. В период глубокой нейтропении 4 степени (содержание нейтрофилов в периферической крови менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) инфекционные осложнения клинически диагностировали на основании однократного повышения температуры тела более  $38,0^\circ\text{C}$  или повторного повышения более  $38,5^\circ\text{C}$  в течение 24 часов, не объяснимых течением основного заболевания и проводимой терапией. Диагностику инфекций кровяного русла проводили в соответствии с Международной классификацией заболеваний (9-е издание) [1]. Были включены следующие нозологические формы: 038 –

септицемия, 790.7 – бактериемия, 117.9 – диссеминированная фунгемия, 112.5 – диссеминированная кандидозная инфекция.

Для установления этиологии инфекционных осложнений использовали комплекс молекулярно-биологических, бактериологических и микологических методов. Для обнаружения геномов возбудителей респираторных инфекций в мазках из зева и носа применяли ПЦР в мультипраймерном формате с детекцией в режиме реального времени. Также с помощью ПЦР в клинических образцах (крови, мазках из зева) проводили определение вирусов группы герпеса (вирусы герпеса простого 1 и 2 типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и вирус герпеса 6 типа). Бактериологические исследования проводили в соответствии с действующей нормативной документацией [2]. Идентификацию культур микромицетов проводили по их морфофизиологическим свойствам. Оценивали характер роста культуры гриба на агаровых (с использованием хромагара) и жидких средах. Определяли ферментативную активность, филаментацию, т.к. чаще всего обнаруживали дрожжеподобные грибы рода *Candida* [3].

### Результаты

В первой серии исследований была проанализирована частота выявления бактерий у больных гемобластозами, госпитализированных в клиники института за период с 1991 по 2012 гг. (рис.1).

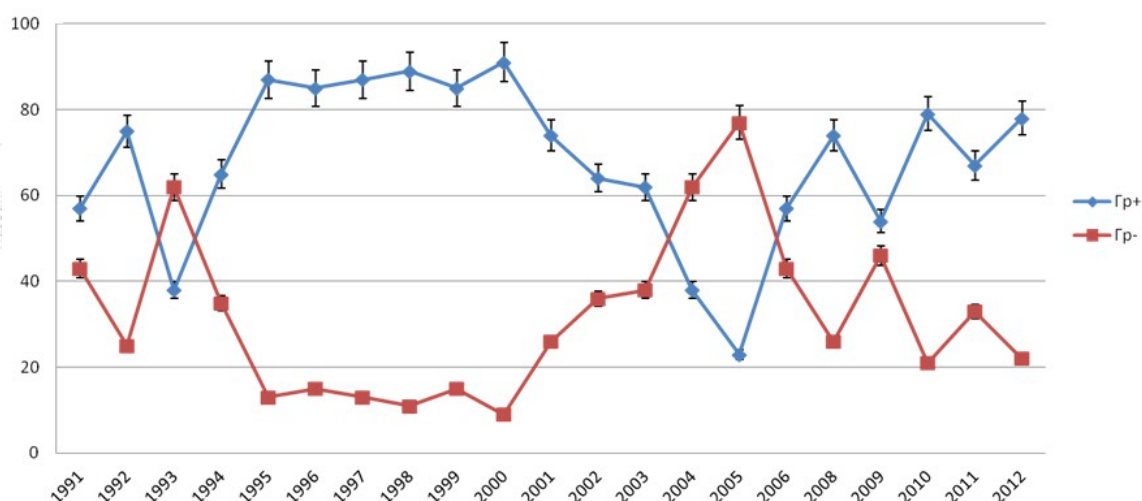


Рис.1. Частота выявления грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов в разные годы наблюдения.

Всего было исследовано 4742 проб крови, из которых 495 оказались положительными (10,4%). Такой сравнительно низкий процент выявления возбудителей частично объясняется, по нашему мнению, трудностями выделения бактерий в связи с проводимой антибактериальной терапией. Кроме того, результаты исследований указывают на значительную роль небактериальных агентов, в частности, вирусов в развитии инфекционных осложнений у больных гемобластозами [4]. Наконец следует помнить, что лихорадка у больных лейкозами в период постцитостатической нейтропении может быть связана как с агранулоцитозом, так и с побочным действием специфической химиотерапии.

Изучение частоты выявленных микроорганизмов показало, что среди выделенных культур преобладают грамположительные микробы. Только в 1993 и 2005 годах число грамотрицательных культур несколько превысило число грамположительных. В период с 1995 по 2003 год число грамположительных микробов составляло 85-91% от общего числа выделенных культур. Полученные данные соответствуют результатам других исследователей, также указывающих на повышение доли грамположительных микроорганизмов в этиологии бактериемий в 90-е годы [5].

Для изучения динамики изменения видового состава возбудителей инфекций кровяного русла был проведен ретроспективный анализ частоты выявления бактерий в последнее десятилетие XX века (1991-2001 гг.) и первое десятилетие XXI века (2002-2012 гг.). Как видно из таблицы 1, во второй период количество грамположительных микробов несколько снизилось, а грамотрицательных – повысилось. Однако в оба периода грамположительные микробы составляли большинство, причем **среди** последних преобладал *S. epidermidis*. Среди грамотрицательных микробов преобладали представители сем. Enterobacteriaceae, в частности *E. coli*. Количество бактерий *Pseudomonas* spp. и *Klebsiella* spp. достоверно снизилось во второе исследуемое десятилетие. Это, по нашему мнению, частично связано с использованием эффективной антибиотикотерапии.

Таблица 1.

Сравнительный анализ видового состава микроорганизмов, выделенных из кровяного русла, в периоды 1991-2001 и 2002-2012.

| Годы      | Всего | Гр+            | Гр-           | S. epidermidis     | S. aureus         | Enterobacteriaceae | Pseudomonas spp. | Klebsiella spp. |
|-----------|-------|----------------|---------------|--------------------|-------------------|--------------------|------------------|-----------------|
| 1991-2001 | 234   | 180<br>(70,9%) | 54<br>(23,1%) | 109/180<br>(60,6%) | 29/180<br>(16,1%) | 30/54<br>(55,6%)   | 8/54<br>(14,8%)  | 6/54<br>(11,1%) |
| 2002-2012 | 239   | 143<br>(59,8%) | 96<br>(40,2%) | 102/143<br>(71,3%) | 17/143<br>(11,9%) | 75/96<br>(78,1%)   | 5/96<br>(5,2%)   | 0/96<br>(0%)    |
| p         |       | P>0,05         | P>0,05        | P>0,05             | P>0,05            | P>0,05             | P<0,05           | P<0,05          |

Нас интересовала также роль вирусов группы герпеса в развитии бактериемий у больных гемобластозами. Для изучения этого вопроса было проведено сравнительное исследование частоты выявления различных вирусов герпеса из крови у больных с выявленными бактериальными инфекциями кровяного русла. В группу контроля вошли больные гемобластозами, у которых бактерии в крови выявлены не были (табл. 2).

Таблица 2

Частота выявления геномов герпесвирусов у больных гемобластозами

| Группа обследованных                                                                    | Выявленный геном, абс. % |          |          |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------|----------|-------------|
|                                                                                         | ЦМВ                      | ВПГ 1/2  | ВГЧ-6    | ВЭБ         |
| Больные с гемобластозами n=437                                                          | 21 (4,8%)                | 13 (3%)  | 48 (11%) | 109 (24,9%) |
| Больные с гемобластозами и выявленными бактериальными и инфекциями кровяного русла n=21 | 8 (38,1%)                | 1 (4,8%) | 2 (9,5%) | 12 (51,1%)  |
| P                                                                                       | <0,05                    | >0,05    | >0,05    | <0,05       |

Установлено достоверное ( $p<0,05$ ) повышение частоты выявления генома цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) в крови у больных с бактериемией по сравнению с контрольной группой. Если роль ЦМВ у

онкогематологических больных хорошо изучена, то роль ВЭБ требует дальнейшего углубленного исследования [6].

Наши исследования позволили также показать определенную роль респираторных вирусных инфекций в развитии инфекционных осложнений у онкогематологических больных. Установлено, что респираторные инфекции часто (в 42% случаев) у обследованных больных протекали на фоне выявления геномов герпесвирусов в крови методом полимеразной цепной реакции.

Далее была проанализирована частота выявления микромицетов из крови у обследованных больных за период 2009-2012 гг. (рис.2). Установлена тенденция к увеличению удельного веса микромицетов среди других инфекционных агентов. Так, в 2009 году из крови высевались исключительно бактерии. В тоже время доля микромицетов среди высеваемых возбудителей в 2010, 2011 и 2012 годах составила, соответственно, 3,3, 9,7 и 5,3%. Из пяти положительных случаев выделения микромицетов в двух случаях обнаружена *C. krusei*. Причем у обоих пациентов этот вид был выявлен дважды с интервалом 3-5 дней. Дважды у одного и того же больного были выделены черные дрожжи сем. *Dematiaceae* (*Exophiala* spp.). У одного пациента из крови был однократно высеян *C. albicans*.

Полученные результаты указывают на разнообразие микробиоты, выделяемой у онкогематологических больных. Необходимость доведения идентификации выделенных культур микромицетов до вида важна для правильного подбора антимикотических препаратов.

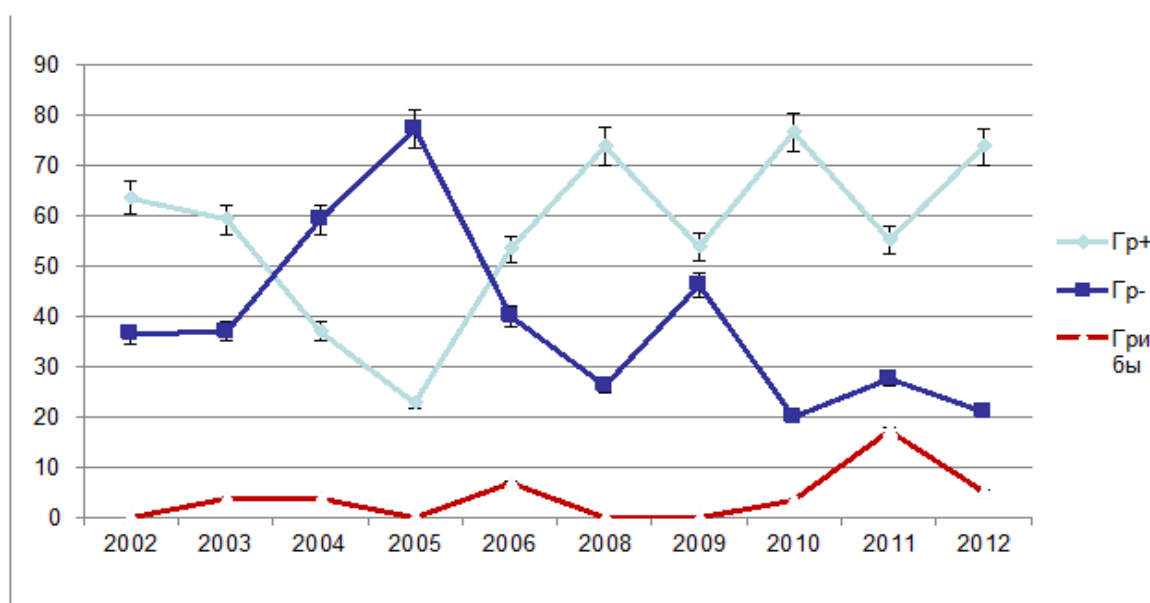


Рис. 2. Частота выявления бактериемий и фунгемий у больных гемобластозами.

Использование комплекса молекулярно-биологических, бактериологических и микологических методов позволяет установить этиологию инфекций у больных с клинически диагностированными инфекционными осложнениями. Этот комплекс используется нами для мониторинга инфекционных осложнений у больных различными формами гемобластозов, что важно для проведения целенаправленной этиотропной терапии.

Поскольку необходима быстрая идентификация возбудителя и его чувствительности к антибиотикам нами совместно с ЦНИИ эпидемиологии начата работа по использованию молекулярно-биологических методов на основе ПЦР для определения видовой принадлежности бактерий, возбудителей инфекций кровяного русла. Предварительные данные свидетельствуют о хорошей корреляции бактериологических и молекулярно-биологических методов [7].

## Литература

1. International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) [Электронный ресурс]// сайт. Режим доступа: <http://icd9cm.chrisendres.com>
2. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Приказ МЗ СССР №535 от 22 апреля 1985 г.
3. Стижак Н.П., Кайтанджан Е.И. Пейзаж микромицетов, выделенных из биоматериалов от больных гематологических клиник РосНИИГТ в период 2009-2011 гг. // Вестник гематологии. – 2012. – № 1. – С.84.
4. Чеботкевич В.Н., Бессмельцев С.С., Бурылев В.В. и др. Этиологические и клинические особенности инфекционных осложнений при гемобластозах // Онкогематология. – 2010. – №4. – С.14-19.
5. Jones R.N. Impact of changing pathogenesis and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients // Amer. J. Med. – 1996. – Vol. 100. – P. – 6A-3S-6A12S.

6. Вирусные инфекции у онкогематологических больных (патогенез, диагностика, клиника, профилактика, лечение) / под ред. В.Н. Чеботкевича, К.М. Абдулкадырова // 2002 – СПб: РОЗА МИРА. – 134 с.
7. Матосова С.В., Савочкина Ю.А., Гаврилов С.Н., Шипулина О.Ю., Бурылев В.В., Бессмельцев С.С., Чеботкевич В. Н., Щетинкина Е.Е., Смирнова М.В. Апробация методики на основе ПЦР в режиме реального времени для расшифровки этиологии септических состояний. // Вестник гематологии. – 2014. – №4. – С. 39-40