

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-108-117>

Коагулазонегативные стафилококки из гемокультуры – инфекция или контаминация?

А.А. Новикова, Г.А. Клясова, А.В. Фёдорова, Л.Л. Сперанская, З.Т. Фидарова, Л.А. Кузьмина, Е.О. Грибанова, Е.Е. Звонков, А.У. Магомедова, М.В. Соловьев, Е.Н. Паровичникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Анна Александровна Новикова annanovikova11@mail.ru

Введение. Коагулазонегативные стафилококки (CoNS) входят в число ведущих возбудителей инфекций кровотока, но в то же время являются представителями нормальной микрофлоры кожи и могут контаминировать образцы гемокультур от больных.

Цель исследования – представить характеристику эпизодов инфекции, вызванной CoNS, и контаминации гемокультуры CoNS у пациентов с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Проанализирована частота детекции CoNS из гемокультуры у больных, получавших стационарное лечение в НИИЦ гематологии с 01.01.2022 по 31.12.2022. Кровь для микробиологического исследования брали при температуре ≥ 38 °C в 2 флакона (аэробный/анаэробный) одновременно из вены и центрального венозного катетера или только из вены. Флаконы с кровью инкубировали в автоматическом анализаторе для гемокультур (BD BACTEC FX, Becton Dickinson). Выделение CoNS только из 1 образца с гемокультурой расценивали как контаминацию.

Результаты. Выделение CoNS из гемокультуры зарегистрировано у 90 больных (48 мужчин и 42 женщины; медиана возраста 45,5 года). Всего зафиксирован 101 эпизод выделения CoNS из гемокультуры, из них инфекция определена в 32 (31,7 %) эпизодах, включая 20 (62,5 %) инфекций кровотока и 12 (37,5 %) катетер-ассоциированных инфекций кровотока, а контаминация – в 69 (68,3 %). Контаминация гемокультуры CoNS значимо реже, чем инфекция, отмечена у больных с лейкопенией (50,7 % против 78,1 %; $p = 0,03$). Медиана длительности непрерывной госпитализации больных с инфекцией была значимо выше, чем больных с контаминацией (40,5 дня против 16 дней; $p = 0,02$). Всего выделено 102 штамма CoNS, причем более редкие виды, такие как *Staphylococcus capitis*, *S. caprae*, *S. warneri*, выделяли только при контаминации образцов. Медиана времени от постановки флакона в автоматический анализатор до получения сигнала о положительной гемокультуре была значимо меньше при инфекции, чем при контаминации CoNS (14 ч 25 мин против 22 ч 10 мин; $p < 0,0001$). Большинству (75 %) больных назначали ванкомицин. Не выявлено случаев атрибутивной летальности.

Заключение. Определена высокая частота контаминации гемокультуры CoNS (68,3 %), в связи с чем крайне важно соблюдение техники взятия крови для микробиологического исследования. При контаминации CoNS, в отличие от инфекции, значимыми факторами были более продолжительный период пребывания флаконов в автоматическом анализаторе, выделение вне лейкопении, более короткий период госпитализации больных.

Ключевые слова: коагулазонегативный стафилококк, инфекция кровотока, контаминация гемокультуры, заболевание системы крови

Для цитирования: Новикова А.А., Клясова Г.А., Фёдорова А.В. и др. Коагулазонегативные стафилококки из гемокультуры – инфекция или контаминация? Онкогематология 2025;20(4):108–17.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-108-117>

Coagulase-negative staphylococci from blood cultures – infection or contamination?

A.A. Novikova, G.A. Klyasova, A.V. Fedorova, L.L. Speranskaya, Z.T. Fidarova, L.A. Kuzmina, E.O. Gribanova, E.E. Zvonkov, A.U. Magomedova, M.V. Solovjev, E.N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Anna Aleksandrovna Novikova annanovikova11@mail.ru

Background. Coagulase-negative staphylococci (CoNS) are one of the leading causative agents of bloodstream infections. At the same time, CoNS are part of the normal skin flora and can contaminate blood culture samples taken from patients.

Aim. To characterize episodes of bloodstream infection and blood culture contamination caused by CoNS in patients with hematological diseases.

Materials and methods. The frequency of CoNS detection from blood cultures was analyzed in patients hospitalized at the National Medical Research Center for Hematology in Moscow from January 1, 2022 to December 31, 2022. Blood for microbiology testing was taken from a patient with fever ≥ 38 °C into two bottles (aerobic/anaerobic) simultaneously from a vein and a central venous catheter or only from a vein. Blood bottles were incubated in an automatic blood culture analyzer (BD BACTEC FX, Becton Dickinson). Isolation of CoNS from only one of two blood culture samples was considered contamination.

Results. CoNS were isolated from blood cultures in 90 patients (48 men and 42 women, median age 45.5 years). A total of 101 episodes of CoNS isolation were recorded, of which infection was diagnosed in 32 (31.7 %) cases, including 20 (62.5 %) bloodstream infections and 12 (37.5 %) catheter-associated bloodstream infections, while contamination was identified in 69 (68.3 %) cases. CoNS blood culture contamination was significantly less frequent than infection in patients with leukopenia (50.7 % vs 78.1 %; $p = 0.03$). The median duration of continuous hospitalization was significantly longer in patients with infection than in those with contamination (40.5 vs 16 days; $p = 0.02$). A total of 102 CoNS strains were isolated; rarer species such as *Staphylococcus capitis*, *S. caprae*, and *S. warneri* were isolated only in contamination cases. The median time to the positive blood culture signal was significantly shorter in infections than in CoNS contamination (14 hours 25 minutes vs 22 hours 10 minutes; $p < 0.0001$). Most patients (75 %) received vancomycin. No cases of attributable mortality were identified.

Conclusion. A high frequency of CoNS blood culture contamination (68.3 %) was determined, highlighting the critical importance of proper blood collection technique for microbiological examination. In contrast to infection, longer incubation time in the analyzer, isolation outside leukopenia, and shorter hospitalization duration were associated with CoNS contamination.

Keywords: coagulase-negative staphylococci, bloodstream infection, blood culture contamination, hematological disease

For citation: Novikova A.A., Klyasova G.A., Fedorova A.V. et al. Coagulase-negative staphylococci from blood cultures – infection or contamination? *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(4):108–17. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-108-117>

Введение

Инфекции, вызванные коагулазонегативными стафилококками (CoNS), актуальны в гематологии по причине частого использования центральных венозных катетеров (ЦВК) при интенсивных программах противоопухолевой терапии и увеличения когорты больных, имеющих сосудистые стенты, эндопротезы суставов, которые также могут быть ассоциированы с развитием подобных осложнений.

Инфекции кровотока (ИК) – одни из наиболее тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с заболеваниями системы крови, а CoNS входят в число ведущих возбудителей ИК и катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК). По результатам Российского многоцентрового исследования в период 2003–2008 гг. среди 3584 микроорганизмов, выделенных из гемокультуры, CoNS составили 17,4 % и заняли 2-ю позицию после *Escherichia coli* (17,8 %) в структуре ИК у пациентов с гематологическими заболеваниями [1]. По данным зарубежных авторов, в онкогематологии доля ИК, обусловленных CoNS, варьирует от 7 до 51,1 %, из них 20–30 % – КАИК [2–4]. В НМИЦ гематологии в 2022 г. CoNS заняли 3-ю позицию при анализе возбудителей ИК как среди всех больных гематологического профиля, так и среди пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, составив 14,1 и 11 % соответственно и уступая *Klebsiella* spp. и *E. coli* [5].

CoNS – представители нормальной микрофлоры кожи человека, и в случае нарушения техники взятия

крови для микробиологического исследования возможна контаминация CoNS содержимого флаконов [6]. Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний (США), CoNS можно рассматривать как причину ИК только при их выделении из 2 последовательно взятых образцов крови больного, а их обнаружение в одном флаконе с гемокультурой следует расценивать как контаминацию [7]. Подтверждение в 2 образцах гемокультуры требуется и для таких микроорганизмов, как *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp. (исключение – *B. anthracis*), *Micrococcus* spp., *Cutibacterium acnes*, стрептококков группы *viridans*.

С учетом глобального увеличения антибиотикорезистентности, возможности лекарственных взаимодействий и появления нежелательных явлений при назначении противомикробных препаратов актуальна своевременная и правильная верификация эпизодов инфекции и контаминации, обусловленных CoNS.

Цель исследования – представить характеристику эпизодов инфекции, вызванной CoNS, и контаминации гемокультуры CoNS у пациентов с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с заболеваниями системы крови, которые получали стационарное лечение в НМИЦ гематологии с 1 января по 31 декабря 2022 г.

Кровь для микробиологического исследования брали при впервые возникшей температуре ≥ 38 °C

в 2 флакона (аэробный и анаэробный) одновременно из вены и ЦВК или только из вены (по 10 мл в каждый флакон) [1]. Флаконы с кровью инкубировали в автоматическом анализаторе для гемокультур (BD BACTEC FX, Becton Dickinson, США). Идентификацию микроорганизмов проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия). При подозрении на КАИК удаляли ЦВК и проводили микробиологическое исследование дистального сегмента удаленного ЦВК количественным методом [8].

Выделение CoNS только из 1 образца с гемокультурой расценивали как контаминацию. Инфекции, вызванные CoNS, классифицированы как ИК в случаях выделения CoNS из 2 образцов с гемокультурой или как КАИК при выделении CoNS одновременно из гемокультуры и удаленного ЦВК в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Во всех случаях учитывали время от постановки флакона в автоматический анализатор до получения сигнала о положительной гемокультуре (time to detection, TTD).

Лейкопенией считали количество лейкоцитов $\leq 1,0 \times 10^9$ /л.

Длительность непрерывной госпитализации рассчитывали от даты госпитализации больного в стационар до получения сигнала о положительной гемокультуре.

Оценивали выживаемость больных в течение 30 дней после развития инфекции.

Для проведения исследования создана база данных, включающая демографические, клинические и лабораторные показатели. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS. Для сравнения качественных признаков применяли точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95 % ($p < 0,05$).

Результаты

В исследуемый период выделение CoNS из гемокультуры зарегистрировано у 90 больных: 48 мужчин и 42 женщин в возрасте 18–83 лет (медиана – 45,5 года). Инфекции констатированы у 30 (33,3 %) больных, контаминация гемокультуры – у 60 (66,7 %). У большинства (90 %; $n = 81$) больных отмечен 1 эпизод выделения CoNS из гемокультуры, а у 9 (10 %) CoNS детектировали неоднократно (у 8 больных – 2 эпизода, у 1 – 4). Среди больных с неоднократным выделением CoNS из гемокультуры только у 2 (22,2 %) отмечены 2 последовательных эпизода инфекции с медианой возникновения 26 дней; у 3 (33,3 %) больных один эпизод определен как ИК, а другой – как контаминация; у 4 (44,5 %) больных все эпизоды верифицированы как контаминация гемокультуры CoNS. Медиана времени между повторными эпизодами выделения CoNS из гемокультуры составила 31 (9–204) день.

При анализе таких факторов, как возраст, пол, диагноз, статус основного заболевания, выполнение

трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, не обнаружено статистически значимых различий у больных как с инфекцией и контаминацией, так и с ИК и КАИК (табл. 1, 2). Однако у больных множественной миеломой и апластической анемией, а также при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток несколько чаще регистрировали инфекцию, чем контаминацию гемокультуры (20 % против 6,7 %; 10 % против 3,3 %; 50 % против 35 % соответственно), а у больных острым лимфобластным лейкозом, наоборот, чаще регистрировали контаминацию гемокультуры, чем инфекцию (15 % против 6,7 %; $p = 0,324$) (см. табл. 1).

Распределение по диагнозам при ИК и КАИК статистически значимо не различалось (см. табл. 2). Первую позицию при ИК занимали больные острым миелоидным лейкозом/миелодиспластическим синдромом (38,9 %; $n = 7$), а при КАИК – неходжкинскими лимфомами (33,4 %; $n = 4$); далее следовали при ИК – больные множественной миеломой (22,2 %; $n = 4$) и неходжкинскими лимфомами (16,6 %; $n = 3$), а при КАИК – острым миелоидным лейкозом/миелодиспластическим синдромом (25 %; $n = 3$) и множественной миеломой (16,7 %; $n = 2$). У пациентов с впервые диагностированными заболеваниями системы крови несколько чаще верифицированы КАИК, чем ИК (33,4 % против 11,1 %; $p = 0,184$), а у больных вне ремиссии – ИК, чем КАИК (27,8 % против 8,3 %; $p = 0,35$).

Всего зарегистрирован 101 эпизод выделения CoNS из гемокультуры. Эпизоды расценены как инфекция в 32 (31,7 %) случаях: 20 (62,5 %) эпизодов ИК и 12 (37,5 %) КАИК. Контаминация CoNS образцов крови определена в 69 (68,3 %) случаев.

Сравнительная характеристика эпизодов инфекции и контаминации представлена в табл. 3, эпизодов ИК и КАИК – в табл. 4. Контаминация гемокультуры CoNS значимо реже в сравнении с инфекцией отмечена у больных с лейкопенией (50,7 % против 78,1 %; $p = 0,03$). Регистрация как ИК, так и КАИК, напротив, преобладала в период лейкопении и составляла 80 и 75 % соответственно. Медиана длительности лейкопении на момент положительной гемокультуры при инфекции и контаминации была сопоставимой (5 и 6 дней соответственно), а при КАИК – значимо короче, чем при ИК (1,5 дня против 9,5 дня; $p = 0,015$). Медиана длительности непрерывной госпитализации больных с инфекцией была значимо выше, чем больных с контаминацией гемокультуры CoNS (40,5 дня против 16 дней; $p = 0,02$), а при ИК и КАИК была сопоставима (32,5 дня и 44,5 дня соответственно).

Всего при инфекции и контаминации выделено 102 штамма CoNS. У 1 больного при КАИК определено сочетание 2 видов CoNS – *Staphylococcus epidermidis* и *S. haemolyticus*, остальные эпизоды были мономикробные. Более редкие виды, такие как *S. capitis*, *S. caprae*, *S. warneri*, выделяли только при контаминации

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных с инфекцией и контаминацией гемокультуры, вызванными коагулазонегативными стафилококками, n (%)

Table 1. Comparative characteristics of patients with infection and contamination of blood cultures caused by coagulase-negative staphylococci, n (%)

Показатель Parameter	Инфекция (n = 30) Infection (n = 30)	Контаминация (n = 60) Contamination (n = 60)	Всего (n = 90) Total (n = 90)
Диагноз: Diagnosis:			
острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome	10 (33,3)	19 (31,7)	29 (32,2)
неходжкинская лимфома non-Hodgkin lymphoma	7 (23,3)	18 (30)	25 (27,8)
множественная миелома multiple myeloma	6 (20)	4 (6,7)	10 (11,1)
апластическая анемия aplastic anemia	3 (10)	2 (3,3)	5 (5,6)
острый лимфобластный лейкоз acute lymphoblastic leukemia	2 (6,7)	9 (15)	11 (12,2)
другой other	2 (6,7)	8 (13,3)	10 (11,1)
Статус заболевания: Disease status:			
ремиссия remission	18 (60)	31 (51,7)	49 (54,4)
вне ремиссии not in remission	6 (20)	17 (28,3)	23 (25,6)
de novo	6 (20)	12 (20)	18 (20)
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: Hematopoietic stem cell transplantation:	15 (50)	21 (35)	36 (40)
аллогенная, тип донора: allogeneic, donor type:	10 (66,7)	15 (71,4)	25 (69,4)
гаплоидентичный haploidentical	5 (50)	8 (53,3)	13 (52)
родственный, полностью совместимый HLA-identical sibling	4 (40)	3 (20)	7 (28)
неродственный, частично совместимый partially HLA-compatible unrelated	1 (10)	1 (6,7)	2 (8)
неродственный, полностью совместимый HLA-compatible unrelated	0	3 (20)	3 (12)
аутологичная autologous	5 (33,3)	6 (28,6)	11 (30,6)
первая first transplant	12 (80)	17 (81)	29 (80,6)
повторная repeat transplant	3 (20)	4 (19)	7 (19,4)

образцов. При сравнении видового состава CoNS при инфекции и контаминации ведущую позицию занимали *S. epidermidis* (51,5 и 40,6 % соответственно); далее следовали при инфекции *S. haemolyticus* (30,3 %) и *S. hominis* (15,2 %), а при контаминации, наоборот, — *S. hominis* (34,8 %) и *S. haemolyticus* (18,8 %). Видовой состав CoNS при ИК и КАИК был сходным.

Медиана TTD была значимо меньше при инфекции, чем при контаминации CoNS, и составила 14 ч 25 мин против 22 ч 10 мин ($p < 0,0001$) (рис. 1, а). При сравнении TTD при ИК и КАИК получены небольшие временные различия (13 ч 31 мин против 15 ч 25 мин; $p = 0,59$).

В зависимости от видовой принадлежности CoNS также выявлены статистически значимые различия

по медиане TTD при инфекции и контаминации (рис. 1, б). Так, при выделении из гемокультуры всех 3 основных видов CoNS этот показатель был значимо меньше при инфекции, чем при контаминации, и составил в случае детекции *S. epidermidis* 16 ч 29 мин против 23 ч 38 мин ($p = 0,015$), *S. haemolyticus* — 11 ч 49 мин против 17 ч 56 мин ($p = 0,0214$), *S. hominis* — 17 ч 35 мин против 22 ч 11 мин ($p = 0,033$).

Данные о применении антибиотиков при инфекциях, вызванных CoNS, представлены в табл. 5. Большинству (75 %) больных назначали ванкомицин, даптомицин назначен 3 больным, линезолид — 2 по причине наличия сопутствующей тяжелой инфекции кожи и мягких тканей. Медиана длительности применения антибиотиков составила 11 дней.

Таблица 2. Характеристика больных с инфекцией, вызванной коагулазонегативными стафилококками, n (%)

Table 2. Characteristics of patients with infection caused by coagulase-negative staphylococci, n (%)

Показатель Parameter	ИК (n = 18) BSI (n = 18)	КАИК (n = 12) CRBSI (n = 12)	Всего (n = 30) Total (n = 30)
Диагноз: Diagnosis:			
острый миелоидный лейкоз/миелодиспластический синдром acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome	7 (38,9)	3 (25)	10 (33,3)
множественная миелома multiple myeloma	4 (22,2)	2 (16,7)	6 (20)
неходжкинская лимфома non-Hodgkin lymphoma	3 (16,6)	4 (33,4)	7 (23,3)
апластическая анемия aplastic anemia	2 (11,1)	1 (8,3)	3 (10)
острый лимфобластный лейкоз acute lymphoblastic leukemia	1 (5,6)	1 (8,3)	2 (6,7)
другой other	1 (5,6)	1 (8,3)	2 (6,7)
Статус заболевания: Disease status:			
ремиссия remission	11 (61,1)	7 (58,3)	18 (60)
вне ремиссии not in remission	5 (27,8)	1 (8,3)	6 (20)
de novo	2 (11,1)	4 (33,4)	6 (20)
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: Hematopoietic stem cell transplantation:	10 (55,6)	5 (41,7)	15 (50)
аллогенная, тип донора: allogeneic, donor type:	6 (60)	4 (80)	10 (66,7)
гаплоидентичный haploidentical	4 (66,7)	1 (25)	5 (50)
родственный, полностью совместимый HLA-identical sibling	2 (33,3)	2 (50)	4 (40)
неродственный, частично совместимый partially HLA-compatible unrelated	0	1 (25)	1 (10)
неродственный, полностью совместимый HLA-compatible unrelated	0	0	0
аутологичная autologous	4 (40)	1 (20)	5 (33,3)
первая first transplant	7 (70)	5 (100)	12 (80)
повторная repeat transplant	3 (30)	0	3 (20)

Примечание. Здесь и в табл. 4: ИК – инфекция кровотока; КАИК – катетер-ассоциированная инфекция кровотока.

Note. Here and in table 4: BSI – bloodstream infection; CRBSI – catheter-related bloodstream infection.

Выживаемость в течение 30 дней при инфекциях, вызванных CoNS, у пациентов с заболеваниями системы крови составила 96,9 % (рис. 2). Не выявлено случаев атрибутивной летальности. Летальный исход зафиксирован у 1 (3 %) из 32 больных вследствие ИК, вызванной *K. pneumoniae* с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра, на фоне резистентного течения острого миелоидного лейкоза.

Обсуждение

В нашем исследовании представлена характеристика эпизодов инфекции и контаминации при выделении CoNS из гемокультуры от пациентов с заболеваниями системы крови. По результатам работы можно представить основные выводы:

- 1) отмечена высокая частота контаминации гемокультуры CoNS (68,3 %). Инфекция, вызванная CoNS, определена только в 31,7 % случаев и классифицирована как ИК в 62,5 % эпизодов и КАИК – в 37,5 %;
- 2) в случаях контаминации при сравнении с инфекцией значимо чаще выявлено выделение CoNS из гемокультуры вне лейкопении, отмечены более продолжительное TTD и более короткий период госпитализации больных;
- 3) при контаминации гемокультуры спектр CoNS был шире, чем при инфекции, и представлен видами, которые встречаются более редко;
- 4) не зарегистрировано случаев атрибутивной летальности при инфекции, вызванной CoNS.

Таблица 3. Сравнительная характеристика инфекции и контаминации, вызванных коагулазонегативными стафилококками

Table 3. Comparative characteristics of infections and contaminations caused by coagulase-negative staphylococci

Показатель Parameter	Инфекция (n = 32) Infection (n = 32)	Контаминация (n = 69) Contamination (n = 69)	Всего (n = 101) Total (n = 101)
Лейкопения (количество лейкоцитов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$), n (%) Leukopenia (white blood cell count $\leq 1.0 \times 10^9/\text{L}$), n (%)	25 (78,1)*	35 (50,7)*	60 (59,4)
Медиана длительности лейкопении (диапазон), дней Median duration of leukopenia (range), days	5 (1–56)	6 (1–110)	6 (1–110)
Медиана длительности госпитализации (диапазон), дней Median duration of hospitalization (range), days	40,5 (1–95)*	16 (1–208)*	20 (1–208)
Всего микроорганизмов, из них, n (%): Total microorganisms, including, n (%):	33	69	102
<i>S. epidermidis</i>	17 (51,5)	28 (40,6)	45 (44,1)
<i>S. haemolyticus</i>	10 (30,3)	13 (18,8)	23 (22,5)
<i>S. hominis</i>	5 (15,2)	24 (34,8)	29 (28,4)
<i>S. lugdunensis</i>	1 (3)	0	1 (1)
<i>S. capitis</i>	0	2 (3)	2 (2)
<i>S. caprae</i>	0	1 (1,4)	1 (1)
<i>S. warneri</i>	0	1 (1,4)	1 (1)

* $p < 0,05$.

Таблица 4. Сравнительная характеристика инфекций кровотока и катетер-ассоциированных инфекций кровотока, вызванных коагулазонегативными стафилококками

Table 4. Comparative characteristics of bloodstream infection and catheter-related bloodstream infection caused by coagulase-negative staphylococci

Показатель Parameter	ИК (n = 20) BSI (n = 20)	КАИК (n = 12) CRBSI (n = 12)	Всего (n = 32) Total (n = 32)
Лейкопения (количество лейкоцитов $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$), n (%) Leukopenia (white blood cell count $\leq 1.0 \times 10^9/\text{L}$), n (%)	16 (80)	9 (75)	25 (78,1)
Медиана длительности лейкопении (диапазон), дней Median duration of leukopenia (range), days	9,5 (1–56)*	1,5 (1–38)*	5 (1–56)
Медиана длительности госпитализации (диапазон), дней Median duration of hospitalization (range), days	32,5 (1–95)	44,5 (9–84)	40,5 (1–95)
Всего микроорганизмов, из них, n (%): Total microorganisms, including, n (%):	20	13	33
<i>S. epidermidis</i>	10 (50)	7 (53,8)	17 (51,5)
<i>S. haemolyticus</i>	7 (35)	3 (23,1)	10 (30,3)
<i>S. hominis</i>	3 (15)	2 (15,4)	5 (15,2)
<i>S. lugdunensis</i>	0	0	0
<i>S. capitis</i>	0	1 (7,7)	1 (3)
<i>S. caprae</i>	0	0	0
<i>S. warneri</i>	0	0	0

* $p = 0,015$.

Нами определен высокий процент контаминации гемокультуры CoNS (68,3 %), но аналогичные результаты представлены и другими исследователями. Так, в многопрофильном стационаре США при анализе 405 случаев выделения CoNS из гемокультуры от иммунокомпрометированных больных контаминация составила 78 % (n = 316), а ИК – только 22 % (n = 89) [9]. В проспективном исследовании из Испании среди 269 эпизодов частота контаминации гемокультуры CoNS также была высокой и достигала 64 % (n = 172), а ИК – всего 36 % (n = 97) [10].

В нашем исследовании продемонстрирован более широкий видовой состав CoNS при контаминации гемокультуры, чем при инфекции, – 6 видов. Реже встречающиеся виды, такие как *S. capitis*, *S. caprae*, *S. warneri*, зарегистрированы только при контаминации, а ведущую позицию занимали *S. epidermidis* как при инфекции, так и при контаминации гемокультуры. По результатам других исследований наиболее часто детектируемым из гемокультуры видом также является *S. epidermidis*, что может быть обусловлено его наибольшей распространенностью. *S. epidermidis* колонизирует

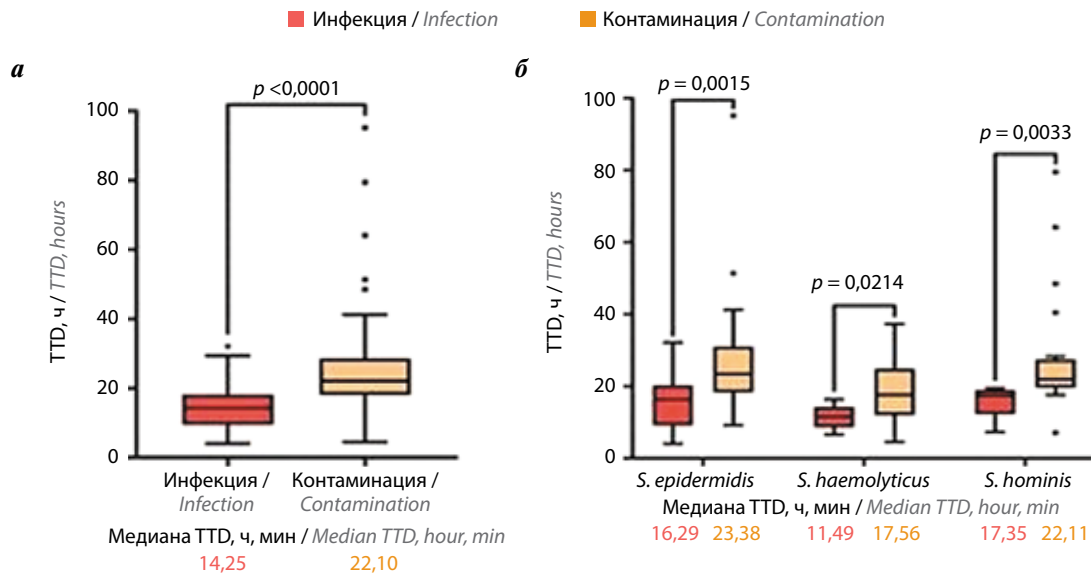


Рис. 1. Время от постановки флакона в автоматический анализатор до получения сигнала о положительной гемокультуре (time to detection, TTD) при инфекции и контаминации (а) и выделения разных видов коагулазонегативных стафилококков (б)

Fig. 1. Time to receiving a signal about a positive blood culture bottle (time to detection, TTD) in infection and contamination (a) and detection of different species of coagulase-negative staphylococci (b)

Таблица 5. Применение антибиотиков при инфекциях, вызванных коагулазонегативными стафилококками

Table 5. Treatment of infections caused by coagulase-negative staphylococci

Антибиотик Antibiotic	Эпизоды инфекции, n (%) Infection, n (%)	Медиана длительности применения антибиотика (диапазон), дней Median duration of antibiotic use (range), days
Ванкомицин Vancomycin	24 (75)	9 (6–16)
Даптомицин Daptomycin	3 (9,4)	13 (11–14)
Пиперациллин/тазобактам или цефоперазон/ сульбактам Piperacillin/tazobactam or cefoperazone/sulbactam	3 (9,4)	8 (7–13)
Линезолид Linezolid	2 (6,2)	11,5 (11–12)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	32	11 (6–16)

в норме до 98 % поверхности кожных покровов, в то время как *S. haemolyticus* и *S. hominis* наиболее часто определяются на коже подмышечных и паховых складок, а *S. capitis* — преимущественно на волосистой части головы [11]. В исследовании из Италии среди 89 эпизодов ИК также наиболее распространен *S. epidermidis* (62,9 %), 2-ю позицию занимали *S. haemolyticus* (14,6 %) и *S. hominis* (14,6 %), реже — *S. capitis* (6 %) и *S. lugdunensis* (2,2 %) [12]. В работе S. Osaki и соавт., как и в проведенной нами, в качестве контаминанта гемокультуры чаще определяли *S. hominis* в сравнении с *S. haemolyticus* и *S. capitis* [13].

Немецкой группой исследователей изучен видовой состав CoNS, выделенных из гемокультуры, за исклю-

чением *S. epidermidis* [14]. Наиболее часто из гемокультуры при ИК детектировали *S. haemolyticus* (50 %; $n = 28$), далее следовали *S. hominis* (23,2 %; $n = 13$), *S. capitis* (21,4 %; $n = 12$) и *S. lugdunensis* (5,4 %; $n = 3$). Только при контаминации гемокультуры выделяли такие редкие виды, как *S. auricularis*, *S. caprae*, *S. schleiferi*, *S. pettenkoferi*, *S. saccharolyticus* и *S. simulans*. Кроме того, при контаминации гемокультуры определено продолжительное TTD — более 36 ч. В этом исследовании контаминация гемокультуры CoNS отмечена у 77 % (194 из 252) больных.

В одноцентровом исследовании из Испании предложены следующие критерии различий между ИК и контаминацией гемокультуры CoNS: оценка состояния

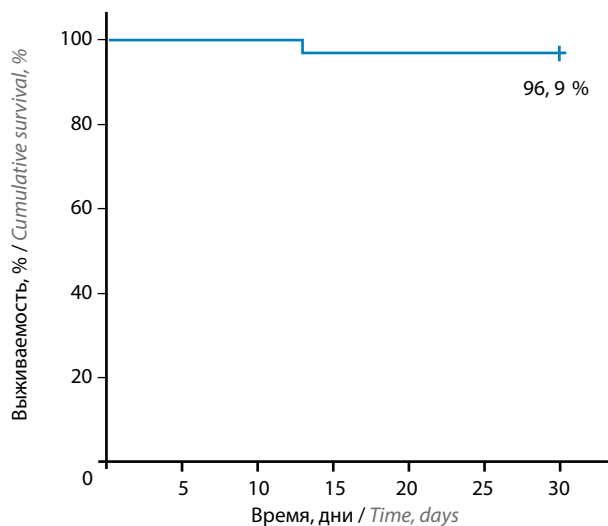


Рис. 2. Выживаемость при инфекциях, вызванных коагулазонегативными стафилококками, у пациентов с заболеваниями системы крови
Fig. 2. Survival in infections caused by coagulase-negative staphylococci in patients with blood diseases

больного по шкале Чарлсона ≥ 3 баллов, нейтропения (число нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$), наличие ЦВК, выделение из гемокультуры *S. epidermidis* и ТТД менее 16 ч. Положительная прогностическая ценность составляла 83 % [10]. В нашем исследовании также получены значимые различия по медиане ТТД при сравнении инфекции и контаминации: этот показатель был значимо меньше при инфекции (14 ч 25 мин), чем при контаминации (22 ч 10 мин). Также нами продемонстрировано, что большинство ИК и КАИК (80 и 75 % соответственно) развились в период лейкопении, в отличие от контаминации гемокультуры, которую значимо чаще, чем инфекцию, регистрировали вне лейкопении. Кроме того, при анализе длительности лейкопении нами показано, что при КАИК ее продолжительность значимо меньше, чем при ИК (1,5 дня против 9 дней; $p = 0,015$).

Дополнительно в нашем исследовании выделен такой критерий, как медиана длительности непрерывной госпитализации больных, и этот показатель был значимо больше при инфекции CoNS (40,5 дня против 16 дней; $p = 0,02$), особенно при КАИК (44,5 дня против 16 дней; $p = 0,028$), чем при контаминации. При длительном пребывании больных в стационаре и наличии ЦВК увеличивается вероятность колонизации поверхности катетера CoNS, происходит образование биопленок и возрастает риск развития инфекции [15]. По результатам исследования М.В. Спирина и соавт. показано, что риск развития КАИК при использовании туннелируемых ЦВК был выше после 150-го дня эксплуатации [16].

В связи с резистентностью CoNS к бета-лактамам антибиотикам, составляющей до 95 %, для лечения инфекции необходимы ванкомицин, даптомицин, линезолид [3, 4, 17, 18]. По данным российского многоцентрового исследования (2003–2005), среди CoNS,

выделенных из гемокультуры от больных гемобластомами, устойчивыми к оксацилину, отмечены 75 % (89 из 118) штаммов [19]. В проведенном нами исследовании в 75 % случаев инфекции отмечено излечение при назначении ванкомицина; медиана длительности терапии составила 9 дней.

Согласно рекомендациям Американского общества инфекционных заболеваний, антибактериальную терапию при КАИК, вызванных CoNS, следует проводить в течение 5–7 дней после удаления ЦВК [20]. В ретроспективном когортном исследовании (2008–2016) проанализированы 184 эпизода КАИК, вызванных CoNS, включая пациентов с заболеваниями системы крови [21]. Антибиотики получали 76 % больных; медиана длительности антимикробной терапии составляла 10 (5–15) дней; преобладало назначение ванкомицина (73 %). Второй группе больных (24 %) противомикробную терапию не проводили, и их излечение достигнуто после удаления ЦВК. В обеих группах сравнения не получено статистически значимой разницы в излечении. Однако в группе пациентов с антимикробной терапией преобладали больные гемобластомами (49 % против 6 %; $p < 0,001$). Авторы подчеркивают, что полученные результаты могут быть неприменимы у больных с глубокой нейтропенией (количество лейкоцитов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) [21]. Основными при лечении инфекций в онкогематологии являются рекомендации Европейской конференции по инфекциям при лейкемии, согласно которым при клинически и микробиологически доказанной инфекции длительность применения антибиотиков должна составлять не менее 7 дней, включая длительность нормальной температуры не менее 96 ч и полную регрессию очагов инфекции [22]. В связи с тем что CoNS не вызывают пневмонии, критерием излечения является нормализация температуры.

Летальность при инфекциях, вызванных CoNS, невысокая. В нашем исследовании атрибутивная летальность отсутствовала. В проспективном когортном исследовании (2009–2011) у 78 больных гемобластомами и нейтропенией зарегистрировано 29,4 % ($n = 23$) ИК, вызванных CoNS. Летальность в течение 28 дней при ИК, вызванных CoNS, в сравнении с ИК, обусловленными другими возбудителями, составила 4,3 % против 32,7 % соответственно ($p = 0,009$; отношение рисков 0,09; 95 % доверительный интервал 0,01–0,74). В группе больных с летальным исходом при всех ИК статистически значимо чаще отмечены рецидивирующее течение основного заболевания и применение программ высокодозной химиотерапии ($p = 0,01$) [23].

Заключение

Определена высокая частота контаминации гемокультуры CoNS, в связи с чем крайне важно соблюдение техники взятия крови для микробиологического исследования. Необходимо проводить взятие крови от больного одновременно в несколько флаконов,

оптимально – в 4. Контаминация образцов крови, в отличие от инфекции, характеризуется выделением из гемокультуры CoNS, включая более редкие виды, у больных без лейкопении, более длительным TTD и более коротким периодом госпитализации больных. При контаминации гемокультуры не следует проводить лечение

антибиотиками, так как их необоснованное назначение может вызывать развитие нежелательных явлений и лекарственного взаимодействия, а неправильная диагностика затруднит поиск истинной этиологии инфекционного процесса у больного. При инфекции, вызванной CoNS, атрибутивная летальность отсутствовала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. Т. 2. С. 1067–1114.
2. Klyasova G.A., Okhmat V.A. Antimicrobial therapy. In: Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Vol. 2. Pp. 1067–1114. (In Russ.).
3. Becker K., Both A., Weißberg S. et al. Emergence of coagulase-negative staphylococci. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020;18(4):349–66. DOI: 10.1080/14787210.2020.1730813
4. Michels R., Last K., Becker S.L. et al. Update on coagulase-negative staphylococci – what the clinician should know. *Microorganisms* 2021;9(4):830. DOI: 10.3390/microorganisms9040830
5. Becker K., Heilmann C., Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(4):870–926. DOI: 10.1128/CMR.00109-13
6. Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекции кровотока в разные фазы реконституции у больных после первой трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология* 2022;17(1):121–34. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134
7. Akhmedov M.I., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Bloodstream infections in different stage of reconstitution after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Oncohematology* 2022;17(1):121–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-121-134
8. Wilson M., Kirm T., Antonara S. et al. CLSI. Principles and procedures for blood cultures. 2nd edn. CLSI guideline M47. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2022.
9. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Centers for disease control and prevention, 2013. Available at: <https://www.socinorte.com/wp-content/uploads/2013/03/Criterios-de-IN-2013.pdf>
10. Brun-Buisson C., Abrouk F., Legrand P. et al. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. *Critical level of quantitative tip cultures*. *Arch Intern Med* 1987;147(5):873–7.
11. Beekmann S., Diekema D., Doern G. Determining the clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(6):559–66. DOI: 10.1086/502584
12. García-Vázquez E., Fernández-Rufete A., Hernández-Torres A. et al. When is coagulase-negative *Staphylococcus* bacteraemia clinically significant? *Scand J Infect Dis* 2013;45(9):664–71. DOI: 10.3109/00365548.2013.797599
13. Strasheim W., Kock M., Dreyer A.W. et al. Molecular markers of resistance in coagulase-negative staphylococci implicated in catheter-related bloodstream infections. In: *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education*. Ed.: A. Méndez-Vilas. Microbiology Book Series. Vol. 2, no. 4. Badajoz: Formatex Research Center, 2013. Pp. 238–247.
14. Grassia G., Bagnarino J., Siciliano M. et al. Phenotypic and genotypic assays to evaluate coagulase-negative *Staphylococcus* biofilm production in bloodstream infections. *Microorganisms* 2024;12(1):126. DOI: 10.3390/microorganisms12010126
15. Osaki S., Kikuchi K., Moritoki Y. et al. Distinguishing coagulase-negative *Staphylococcus* bacteremia from contamination using blood-culture positive bottle detection pattern and time to positivity. *J Infect Chemother* 2020;26(7):672–5. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.02.004
16. Hitzenbichler F., Simon M., Salzberger B. et al. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci other than *S. epidermidis* blood stream isolates at a tertiary care hospital. *Infection* 2017;45(2):179–86. DOI: 10.1007/s15010-016-0945-4
17. Zhao A., Sun J., Liu Y. Understanding bacterial biofilms: from definition to treatment strategies. *Front Cell Infect Microbiol* 2023;13:1137947. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1137947
18. Спиринов М.В., Галстян Г.М., Дроков М.Ю. и др. Обеспечение центрального венозного доступа при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология* 2019;64(4):396–411. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-396-411
19. Spirin M.V., Galstyan G.M., Drokov M.Yu. et al. Provision of central venous access during allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2019;64(4):396–411. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-396-411
20. Kleinschmidt S., Huygens F., Faoagali J. et al. *Staphylococcus epidermidis* as a cause of bacteremia. *Future Microbiol* 2015;10(11):1859–79. DOI: 10.2217/fmb.15.98
21. Lisowska-Łysiak K., Lauterbach R., Międzobrodzki J. et al. Epidemiology and pathogenesis of *Staphylococcus* bloodstream infections in humans: a review. *Pol J Microbiol* 2021;70(1):13–23. DOI: 10.33073/pjm-2021-005
22. Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). *Гематология и трансфузиология* 2007;52(1):11–8.
23. Klyasova G.A., Speranskaya L.L., Mironova A.V. et al. The pathogens causing sepsis in immunocompromized patients: structure and problems of antibiotic resistance. Results of a multi-center cooperative study. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2007;52(1):11–8.
24. Mermel L.A., Allon M., Bouza E. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49(1):1–45. DOI: 10.1086/599376
25. Hebeisen U.P., Atkinson A., Marschall J., Buetti N. Catheter-related bloodstream infections with coagulase-negative staphylococci: are antibiotics necessary if the catheter is removed? *Antimicrob Resist Infect Control* 2019;8:21. DOI: 10.1186/s13756-019-0474-x
26. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98(12):1826–35. DOI: 10.3324/haematol.2013.091025
27. Rosa R.G., Dos Santos R.P., Goldani L.Z. Mortality related to coagulase-negative staphylococcal bacteremia in febrile neutropenia: a cohort study. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014;25(1):e14–7. DOI: 10.1155/2014/702621

Вклад авторов

А.А. Новикова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;

Г.А. Клясова: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание и окончательное утверждение статьи;

А.В. Фёдорова, Л.Л. Сперанская: получение данных для анализа;

З.Т. Фидарова, Л.А. Кузьмина, Е.О. Грибанова, Е.Е. Звонков, А.У. Магомедова, М.В. Соловьев: предоставление материалов исследования;

Е.Н. Паровичникова: предоставление материалов исследования, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

A.A. Novikova: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;

G.A. Klyasova: concept and design development, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

A.V. Fedorova, L.L. Speranskaya: obtaining data for analysis;

Z.T. Fidarova, L.A. Kuzmina, E.O. Gribanova, E.E. Zvonkov, A.U. Magomedova, M.V. Solovjev: providing research materials;

E.N. Parovichnikova: providing research materials, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Новикова / A.A. Novikova: <https://orcid.org/0000-0001-5339-2675>

Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

А.В. Фёдорова / A.V. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0003-3919-1150>

З.Т. Фидарова / Z.T. Fidarova: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Л.А. Кузьмина / L.A. Kuzmina: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Е.О. Грибанова / E.O. Gribanova: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>

Е.Е. Звонков / E.E. Zvonkov: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

А.У. Магомедова / A.U. Magomedova: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

М.В. Соловьев / M.V. Solovjev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Результаты исследования получены на основании стандартного обследования больных, госпитализированных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, согласно принятому протоколу диагностики.

Все пациенты подписали информированное согласие на обследование, проведение диагностических манипуляций и лечение.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The results of the study were obtained on the basis of a standard examination of patients hospitalized at the National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russia, according to the accepted diagnostic protocol.

All patients gave written informed consent for examination, diagnostic procedures and treatment.