

## Клинико-микробиологические характеристики бактериемий, вызванных стрептококками группы “*viridans*” у детей с онкогематологическими заболеваниями

М.В. Панина<sup>1</sup>, Г.А. Клясова<sup>2</sup>, Г.А. Новичкова<sup>1</sup>, Н.В. Мякова<sup>1</sup>,  
Д.В. Литвинов<sup>1</sup>, Д.Д. Байдильдина<sup>1</sup>, М.А. Масчан<sup>1</sup>, А.А. Масчан<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

<sup>2</sup>ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва; 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контакты: Мария Владимировна Панина [paninatv@mail.ru](mailto:paninatv@mail.ru)

Бактериемии, вызываемые стрептококками группы «*viridans*», у пациентов в состоянии нейтропении могут иметь фульминантное течение. Клиническая картина стрептококковой бактериемии у пациентов с нейтропенией яркая, но неспецифичная, и характеризуется лихорадкой, легочными проявлениями (пневмония, респираторный дистресс-синдром (РДС)) в 20–25 % случаев, гемодинамической нестабильностью (около 30 % случаев), сыпью с последующим крупнопластинчатым шелушением и, в редких случаях, — неврологическими нарушениями (энцефалопатия). Пожалуй, главным отличием от бактериемий другой этиологии у иммунокомпрометированных пациентов является примерно десятикратный риск быстрого, в течение первых 2 сут, развития острого легочного повреждения с гипоксемией, требующей дозации кислорода и, нередко, аппаратной респираторной поддержки. Мы провели ретроспективный анализ частоты, клинических характеристик и исходов стрептококковых бактериемий, а также спектра чувствительности к антибиотикам. С 2003 по 2009 г. у детей с различными онкологическими и гематологическими заболеваниями в состоянии фебрильной нейтропении из гемокультур выделено 265 микроорганизмов, из которых грамположительные бактериемии составили 42 % (113 пациентов). В исследование включены штаммы *Streptococcus* группы *viridans*, выделенные, по крайней мере, однократно из крови, взятой из центрального венозного катетера и/или периферической вены. Стрептококки группы «*viridans*» выделены из крови 20 пациентов, составив 7,5 % общего количества бактериемий и 17,7 % всех грамположительных бактериемий. Пациенты с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) составили 45 % всех пациентов со стрептококковыми бактериемиями, однако частота стрептококковых бактериемий в группе пациентов с ОМЛ была 8,7 % и не отличалась от больных с другими диагнозами. На момент бактериемии у 11 (55 %) из 20 пациентов выявляли мукозит, у остальных слизистые были интактны. У 14 (70 %) пациентов предшествующий бактериемии курс химиотерапии включал высокие дозы цитозинарабинозида. У всех больных стрептококковая бактериемия развилась на фоне глубокой нейтропении (медиана — 70 клеток в микролитре) и характеризовалась лихорадкой (100 %), септическим шоком (8 пациентов, 40 %) и РДС (7 пациентов, 35 %), потребовавшим назначения высоких доз глюкокортикостероидов у всех 7 пациентов и искусственной вентиляции легких у 2 (10 %). Все пациенты пережили эпизод бактериемии. У 13 (65 %) больных стартовая эмпирическая терапия содержала антибиотики, эффективные в отношении стрептококков группы «*viridans*». Все штаммы были чувствительны к ванкомицину, линезолиду и левофлоксацину, к цефтриаксону и цефепиму — 90 % и 95 % штаммов соответственно, к пенициллину — 80 % штаммов, к оксациллину — 50 % штаммов, триметоприму/сульфаметоксазолу — 35 %.

**Ключевые слова:** дети, гематологические и онкологические заболевания, фебрильная нейтропения, бактериемия, *Streptococcus* группы “*viridans*”, респираторный дистресс-синдром, «стрептококковый шок», острый миелобластный лейкоз, факторы риска, высокие дозы цитозинарабинозида, фульминантное течение

### Clinical and microbiological characteristics of bacteremia caused by *Streptococcus viridans* in children with hematologic malignancies

M.V. Panina<sup>1</sup>, G.A. Klyasova<sup>2</sup>, G.A. Novichkova<sup>1</sup>, N.V. Myakova<sup>1</sup>, D.V. Litvinov<sup>1</sup>, D.D. Baydildina<sup>1</sup>, M.A. Maschan<sup>1</sup>, A.A. Maschan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Samory Mashela st., Moscow, Russia, 117198;

<sup>2</sup>Hematologic Scientific Center, Ministry of Health of Russia, Moscow; 4a, New Zykovskiy pr., Moscow, Russia, 125167

Bacteremia caused by *Streptococcus viridans* may be fulminant in neutropenic patients. The clinical signs of streptococcal bacteremia in neutropenic patients are obvious, but non-specific, and are characterized by fever, pulmonary symptoms (pneumonia, respiratory distress syndrome) in 20–25 % of cases, hemodynamic instability (about 30 % of cases), rash and followed desquamation, in rare cases — neurological disorders (encephalopathy). Perhaps the main difference from other bacteremia in immunocompromised patients is approximately 10 times higher risk of rapid (during the first two days) development of acute lung injury with hypoxemia often requiring oxygen subsidies and respiratory support. Frequency, clinical characteristics and outcomes of streptococcal bacteremia, as well as the spectrum of antibiotics sensitivity was retrospective analyzed in this study. From 2003 to 2009 in children with various oncological and hematological diseases and febrile neutropenia 265 microorganisms were isolated from blood cultures, including Gram-positive in 113 (42 %) patients. Strains of *Streptococcus viridans*, isolated at least once from blood (central venous catheter and/or peripheral veins), are included in analysis. *Streptococcus viridans* were isolated from the blood of 20 patients, accounting for 7.5 % of the total number of bacteremia and 17.7 % of gram-positive bacteremia. Patients with acute myeloid leukemia (AML) accounted for 45 % of all patients with streptococcal bacteremia, but the incidence

of streptococcal bacteremia in AML patients was 8.7 % and did not differ from patients with other diagnoses. 11 (55 %) from 20 patients have mucositis at diagnosis of bacteremia, in 14 patients (70 %) prior chemotherapy included high dose of cytosine arabinoside. All patients with streptococcal bacteremia have severe neutropenia (median 70 cells/ml) and characterized by fever (100 %), septic shock (8 patients, 40 %) and RDS (7 patients, 35 %) required high doses of steroids (7 patients; 100 %) and ALV (2 patients; 10 %). All patients survived. In 13 (65 %) patients primary empirical therapy contained antibiotics effective against *Streptococcus viridans*. All strains were susceptible to vancomycin, linezolid and levofloxacin; 90 % and 95 % of strains — to ceftriaxone and cefepime, respectively; 80 % — to penicillin; 50 % — to oxacillin and 35 % — to trimethoprim/sulfomethoxazol.

**Key words:** children, hematological and oncological diseases, febrile neutropenia, bacteremia, *Streptococcus viridans*, respiratory distress, “streptococcal shock”, AML, risk factors, cytosine arabinoside high dose

### Введение

Все успешные современные стратегии лечения онкогематологических заболеваний у детей основаны на применении интенсивной цитотоксической терапии, закономерным и неизбежным осложнением которой являются гранулоцитопения, клеточный иммунодефицит и поражение барьерных тканей — кожи и слизистых оболочек. Выпадение нескольких естественных факторов противоинфекционной защиты, даже относительно кратковременное, сопряжено с высоким риском тяжелых инфекционных осложнений [1, 2].

Хотя наибольшую непосредственную угрозу жизни пациентов представляют грамотрицательные (грам (–) микроорганизмы: энтеробактерии (*E. coli*, *K. pneumoniae*) и неферментирующие бактерии (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*)), инфекции и особенно бактериемии, вызванные грамположительными (грам (+)) микроорганизмами также могут протекать стремительно быстро, в форме фульминантного септического шока. К таким «опасным» грамположительным (+) бактериям, прежде всего, относятся зеленящие стрептококки.

Впервые бактериемии, вызванные зеленящими стрептококками, у онкогематологических больных были описаны в 1978 г. (29 эпизодов у взрослых и детей в Национальном онкологическом центре Мэриленда и 6 эпизодов у детей в Онкологическом центре MD Anderson в Хьюстоне), когда впервые предположили, что эти микроорганизмы не являются случайными контаминантами гемокультур у фебрильных пациентов с нейтропенией. Авторы особо подчеркнули, что лишь у 2 больных развитию бактериемии предшествовали стоматологические манипуляции и ни у одного пациента не развился эндокардит. В дальнейшем стрептококковым бактериемиям у пациентов с нейтропенией было посвящено немало публикаций [3–6]. Стрептококки группы «*viridans*» входят в состав нормальной микрофлоры ротоглотки, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), микрофлоры дыхательных путей человека, женских половых органов. У иммунокомпетентных пациентов зеленящие стрептококки вызывают бессимптомные бактериемии, чаще всего после стоматологических манипуляций, причем частота транзиторных бактериемий как у взрослых, так и у детей в течение первых 30 мин после удаления зубов со-

ставляет 36–84 % при использовании для обнаружения метода культивирования и приближается к 100 % при использовании методов амплификации бактериальной РНК. Кроме того, стрептококковая бактериемия является важным медицинским осложнением интубации трахеи [7–9]. В то же время вероятность развития эндокардита при интактных сердечных клапанах является низкой даже при развитии транзиторной бактериемии [10].

Клиническая картина стрептококковой бактериемии у пациентов с нейтропенией яркая, но неспецифичная, и характеризуется лихорадкой, легочными проявлениями (пневмония, респираторный дистресс-синдром (РДС)) в 20–25 % случаев, гемодинамической нестабильностью (около 30 % случаев), сыпью с последующим крупнопластинчатым шелушением и, в редких случаях, — неврологическими нарушениями (энцефалопатия). Пожалуй, главным отличием от бактериемий другой этиологии у иммунокомпрометированных пациентов является примерно десятикратный риск быстрого, в течение первых 2 сут, развития острого легочного повреждения с гипоксемией, требующей дотации кислорода и, нередко, аппаратной респираторной поддержки. Чаще всего развитие «стрептококкового шока» вызывает *S. mitis* [11–13].

Важнейшей с практической точки зрения клинической особенностью бактериемий, вызванных стрептококками группы «*viridans*», отличающих их от других бактериемий, является то, что медиана длительности фебрилитета составляет 9–15 дней, несмотря на то что «микробный клиренс» достигается в 100 % случаев в течение первых же суток адекватной антимикробной терапии [14, 15].

Кроме того, очень важно, что упреждающее применение высоких доз глюкокортикостероидов при первых же клинико-лабораторных признаках легочного повреждения с высокой эффективностью предупреждает развитие РДС и «обрывает» течение лихорадочной реакции [16].

Развитие бактериемии и РДС, вызванных зеленящими стрептококками как у взрослых, так и детей, тесно связано с использованием высоких доз цитозинарабинозида (HD AraC) [14, 15, 17–20].

Причина такой связи неясна — ранее предполагалось, что главную роль играет повреждение слизистой

ротоглотки вследствие воздействия HD AgaC, однако другие виды химиотерапии (ХТ), также вызывающие тяжелые некротические поражения полости рта, например, высокие дозы метотрексата, не ассоциированы с высокой частотой стрептококковой бактериемии [14, 20–22].

Более того, в одной из последних работ, где анализировались стрептококковые бактериемии у детей с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), ассоциации последних с HD AgaC не выявлено [23].

Другими идентифицированными факторами риска развития стрептококковой бактериемии у иммунокомпрометированных пациентов являются: глубокая и длительная нейтропения (абсолютное количество гранулоцитов в периферической крови менее 500 клеток в мкл в течение более чем 10 дней), профилактическая терапия триметопримом (ТМП) / сульфаметоксазолом (СМЗ) и фторхинолонами, диагноз «острый миелобластный лейкоз», использование центрального венозного катетера, прием антацидных средств и H<sub>2</sub>-блокаторов, трансплантация костного мозга с кондиционированием, включающим высокие дозы циклофосфида, применение антилимфоцитарных моноклональных антител, менструация и парентеральное питание [24–29].

Чувствительность стрептококков группы «*viridans*» к антибиотикам претерпела за последние три десятилетия существенные, клинически важные изменения: резко снизилась чувствительность к пенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам и клиндамицину, при сохранении 100 % чувствительности к гликопептидам [30–34]. Изменение спектра чувствительности патогенов, наиболее часто являющихся причиной тяжелых инфекций у пациентов с фебрильной нейтропенией, является серьезной проблемой в аспекте назначения стартовой антибактериальной терапии, выбор которой всегда останется эмпирическим.

Мы провели ретроспективное исследование частоты, клинических характеристик и исходов стрептококковой бактериемии у детей с онкогематологическими заболеваниями и депрессиями кроветворения в состоянии фебрильной нейтропении, а также выполнили анализ данных чувствительности зеленящих стрептококков к антибиотикам с целью оценки адекватности выбора препаратов первой линии эмпирической антибактериальной терапии.

### Пациенты и методы

Материалом для исследования явились микроорганизмы, выделенные из гемокультур детей, находившихся на стационарном лечении в отделениях Российской детской клинической больницы (РДКБ) Минздрава России (Москва) с 2003 по 2009 г. в 3 отделениях гематологии/онкогематологии и отделении трансплантации костного мозга. Бактериемия, вызванная зеленящими стрептококками, была документирована у 20 пациентов.

В исследование включены штаммы *Streptococcus* группы «*viridans*», выделенные по крайней мере однократно из крови, взятой из центрального венозного катетера и/или периферической вены. При одновременном выделении нескольких микроорганизмов, относящихся к разным видам, все штаммы включали в исследование. Повторно выделенные в течение 1 эпизода фебрильной нейтропении аналогичные штаммы были исключены из исследования.

Забор крови для микробиологического исследования осуществлялся из центрального венозного катетера / периферической вены во флаконы со средой для культивирования аэробных микроорганизмов, при подъеме аксиллярной температуры тела выше 37,8 °С. Инкубирование флаконов с гемокультурой проводилось в автоматическом анализаторе для гемокультур «ВАСТЕС» (Becton Dickinson, США) в лаборатории РДКБ. При автоматической регистрации роста микроорганизма флакон направлялся в микробиологическую лабораторию для дальнейшего культивирования и идентификации возбудителя. Реидентификацию микроорганизмов и исследование чувствительности к антибиотикам проводили в лаборатории Гематологического научного центра (ГНЦ) на коммерческих тест-системах (bioMérieux, Франция и Becton Dickinson, США).

Спектр чувствительности микроорганизмов к антибиотикам определяли методом серийных микроразведений в бульоне Мюллера–Хинтона (Becton Dickinson, США) с использованием 96-луночных планшетов для иммунологических исследований в соответствии с международной методикой, рекомендованной Институтом клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI [ранее Национальный комитет по клиническим и лабораторным стандартам (National Committee for Clinical Laboratory Standards – NCCLS)]. Полученные данные чувствительности интерпретировали, используя критерии CLSI (Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. Wayne, Pennsylvania, USA: CLSI; 2008).

Для анализа этиологической структуры регистрировали первый бактериальный штамм, выделенный из гемокультуры. Данные о пациентах были собраны в результате анализа записей, произведенных в журнале, где фиксировались все положительные гемокультуры и другие микробиологические исследования. После отбора пациентов были проанализированы истории болезни и выписные эпикризы, соответствующие данному эпизоду бактериемии. Учитывая, что исследование было ретроспективным, данные об одном больном были недоступны.

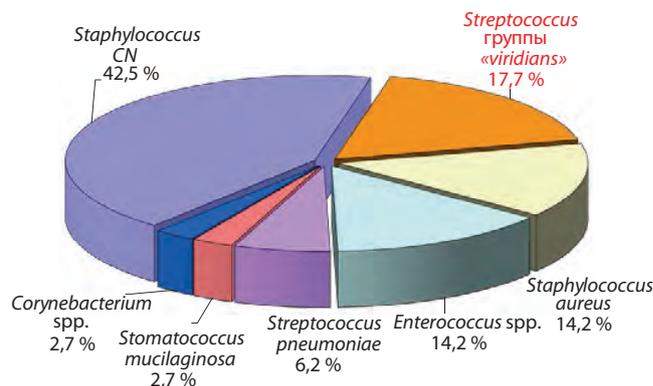
Лечение пациентов проводилось в соответствии с локальными протоколами химио- и иммуносупрессивной терапии: ОМЛ-ММ-2000, ОМЛ-ММ-2006, ALL-MB-2002, ALL-REZ-BFM-2002, NB-2004, SIOP-2001, HLH-2004, AA-96. Пациенты, в схемы терапии которых

входили глюкокортикостероидные препараты (суточная доза эквивалентна дозе преднизолона более 0,5 мг/кг), получали профилактику пневмоцистной пневмонии ТМП/СМЗ из расчета 5 мг/кг/сут по ТМП 3 дня в неделю. Всем пациентам в условиях стерильной операционной устанавливали внутривенные катетеры типа хикман (Hickman)/Бровиак (Broviac) (Bard GmbH, Германия) или цертофикс (B. Braun, Германия) согласно рекомендации производителя. Антисептическую обработку места выхода катетеров типа цертофикс осуществляли не реже 2 раз в неделю официальными антисептиками на основе 70 % алкоголя или хлоргексидина. Место выхода катетера закрывали стерильными самоклеящимися повязками типа курапор (Lohman & Rausher, Германия), после чего сверху накладывали дополнительные фиксирующие повязки типа курафикс (Lohman & Rausher, Германия) или 3М. Непосредственно канюлю катетера не использовали ни для введений, ни для забора крови – с этой целью использовали канюлю удлинителя.

Пациентам, у которых в дебюте фебрильного эпизода была гипотензия или уменьшение сердечного выброса, проводились вolemическая нагрузка и инотропная поддержка. При развитии дыхательной недостаточности / РДС проводили «пульс-терапию» высокими дозами глюкокортикостероидов (10–30 мг/кг/сут внутривенно) и при необходимости искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Также при развитии симптоматики дыхательной недостаточности нами было оценено наличие предикторов развития РДС. В момент получения положительной гемокультуры анализировалось наличие и длительность нейтропении, выраженность мукозита. Также анализировалась максимальная температура тела в момент презентации эпизода бактериемии до начала антибиотикотерапии.

### Результаты и обсуждение

В течение 7 лет (2003–2009 гг.) у пациентов с фебрильной нейтропенией и/или симптомами сепсиса выделено 265 микроорганизмов из гемокультур. У 57,4 % этиологическими агентами бактериемии бы-



Грамм (+) бактерии

ли грамм (–) микроорганизмы, у 42 % грамм (+). Из 113 пациентов с грамм (+) бактериемией у 24 (17,7 %) было выделено 27 стрептококков различных видов, из них – 20 изолятов *Streptococcus* группы «viridians» (74 %) и 7 – *Str. pneumoniae* (26 %) (рисунок).

Бактериemia, вызванная стрептококками группы «viridians», зафиксирована у 20 пациентов (8 мальчиков, 12 девочек) с медианой возраста 7,5 года (разброс 15 мес – 16 лет), составив 7,5 % общего количества бактериемий и 17,7 % всех грамм (+) бактериемий. Основную долю составили дети с ОМЛ (9 из 20 пациентов, 45 %), 3 (15 %) пациента были с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), и по 1 (по 5 %) с различными диагнозами: острый бифенотипический лейкоз (ОБЛ), гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ЛЧН), миелодиспластический синдром (МДС), хронический миелоцитарный лейкоз (ХМЛ), ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ), нейробластома (НБ) и приобретенная апластическая анемия (АА). Из 20 штаммов *Streptococcus* группы «viridians» до вида было идентифицировано 13 штаммов: у 7 больных – *S. mitis*, у 3 – *S. acidominimus*, у 2 – *S. oralis* и у 1 – *S. salivaris*. Три (15 %) из 20 пациентов имели микст-инфекцию в сочетании с *K. pneumoniae*, *B. cepacia* и фунгемией неуточненной этиологии.

У всех пациентов на момент положительной гемокультуры стрептококков группы «viridians» была зарегистрирована глубокая нейтропения (медиана абсо-

Таблица 1. Характеристика пациентов с бактериемией, вызванной стрептококками группы «viridians»

Пациент/возраст	Диагноз	Курс ХТ*	Мукозит	Стартовая антибактериальная терапия	Коррекция антибактериальной терапии	РДС
Г-к, 2 года	НБ	CADO (7)	+	Меропенем, ципрофлоксацин, амикацин, ванкомицин	Не проводилась	Нет
Р-ва, 2 года	ОЛЛ	Индукция ОЛЛ-МВ-2002	+	Меропенем, амикацин, линезолид	Цефоперазон/сульбактам, таваник, метронидазол	Да
С-ева, 6 лет	МДС	FLAG	+	Максипим, ванкомицин, амикацин	Меропенем	Нет
Л-ин, 15 лет	АА	–	+	Меропенем, ванкомицин		Да

Продолжение табл. 1

Пациент/возраст	Диагноз	Курс ХТ*	Мукозит	Стартовая антибактериальная терапия	Коррекция антибактериальной терапии	РДС
Ч-ва, 11 лет	ОМЛ, рецидив	FLAG + VP	+	Максипим, амикацин		–
К-ова, 7 лет	ХМЛ	AraC 100 мг/м <sup>2</sup> + Mit	+	Меропенем, амикацин, ванкомицин		Да
С-ова, 4 года	ОМЛ	Capizzi + Vp + Mit	–	Меропенем, амикацин, ванкомицин		Да
С-ва, 5 лет	ОЛЛ, рефрактерный	R2	+	Максипим, линезолид, метронидазол	Меропенем, таваник	–
Б-ва, 15 месяцев	ОМЛ	Capizzi	–	Максипим, амикацин		–
К-ев, 15 лет	ОМЛ	FLAG	–	Цефоперазон/сульбактам, ванкомицин, амикацин	Меропенем	Да
Н-ль, 8 лет	ОБЛ, рецидив	FLAGM	–	Меропенем, ванкомицин, амикацин		–
А-кин, 13 лет	ОМЛ, рефрактерный	(7 + 3)	+	Максипим, амикацин		Да
К-цев, 9 лет	ОМЛ	CLAE	–	Меропенем, ванкомицин, амикацин		–
Р-ко, 15 лет	ОЛЛ	н. д.	+	Максипим, ванкомицин, амикацин, метронидазол	Меропенем, линезолид	–
М-ева, 4 года	ОМЛ	ADE-HAM	–	Максипим, ванкомицин, амикацин	Меропенем	–
К-ну, 16 лет	ОМЛ	HAM	+	Меропенем, ванкомицин, амикацин		–
К-ун, 2 года	LCH	CLA	–	Максипим, амикацин, ванкомицин		–
А-аева, 6 лет	ЮММЛ	FLAM	+	Меропенем, ванкомицин, амикацин		Да
А-ич, 3 года	ОМЛ	AME-H	–	Максипим, амикацин, ванкомицин		Да

\*Курс ХТ, предшествовавший данному эпизоду бактериемии.

FLAG: филграстим 200 мг/м<sup>2</sup>, флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> сут, AraC – 2000 мг/м<sup>2</sup> сут, дни 1–5.

FLAM: флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> сут, AraC 2000 мг/м<sup>2</sup> сут, дни 1–5, митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> сут, дни 1, 3, 5.

FLAGM: филграстим 200 мг/м<sup>2</sup>, флударабин 30 мг/м<sup>2</sup> сут, AraC 2000 мг/м<sup>2</sup> сут, дни 1–5, митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> сут дни 1, 3, 5.

AME-H: AraC 1000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч, дни 1–4, митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> сут дни 1, 2, 3; этопозид 500 мг/м<sup>2</sup> день 4.

(7 + 3): AraC 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч, дни 1–7, даунорубицин 60 мг/м<sup>2</sup>, дни 1–3.

CLA: кладрибин 6 мг/м<sup>2</sup>, AraC 2000 мг/м<sup>2</sup>, дни 1–5.

HAM: AraC 1000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч, митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> сут, дни 1–5.

Capizzi: AraC 1000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч, дни 1, 2, 8, 9; L-аспарагиназа 6000 ЕД/м<sup>2</sup>, дни 2, 9.

ADE-HAM: AraC 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч, дни 1–7, этопозид 100 мг/м<sup>2</sup>, дни 1–3, даунорубицин 45 мг/м<sup>2</sup>, дни 4–6, AraC 1000 мг/м<sup>2</sup> каждые 12 ч, дни 15, 16; митоксантрон 10 мг/м<sup>2</sup> сут, дни 15, 16.

ОЛЛ-MB-2002 – метилпреднизолон 60 мг/м<sup>2</sup>, даунорубицин 45 мг/м<sup>2</sup>, дни 1, 15; винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup>, дни 8, 15, 22, 29, 36; L-аспарагиназа 1000 ЕД/м<sup>2</sup>, день 3.

SADO: циклофосфамид по 300 мг/м<sup>2</sup>, дни 1–5, доксорубицин 30 мг/м<sup>2</sup> в/в, дни 4–5 и винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup>, дни 1 и 5.

Блок R2: дексаметазон 20 мг/м<sup>2</sup>, дни 1–5, тиогуанин 100 мг/м<sup>2</sup>, дни 1–5, винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup>, день 1, метотрексат 1 г/м<sup>2</sup>, 24-часовая инфузия, день 1, ифосфамид 400 мг/м<sup>2</sup>, дни 1–5, рубомицин 35 мг/м<sup>2</sup> за 6 ч, день 5, L-аспарагиназа 10000 Ед/м<sup>2</sup>.

лютного количества нейтрофилов – 70 клеток в мкл). Достоверно чаще стрептококковая бактериемия фиксировалась у детей, получавших полиХТ, в состав которой входили высокие дозы цитозара (14 из 20 пациентов, 70 %) (табл. 1).

Клиническая картина бактериемии, вызванной зелеными стрептококками, характеризовалась лихорадкой у 100 % пациентов. Септический шок, т.е. гипотензия, резистентная к волемической нагрузке, потребовавший инотропной и вазопрессорной под-

держки, развился у 8 (40 %) из 20 больных. Респираторные нарушения – гипоксемия и повышение «работы дыхания», потребовавшие назначения высоких доз глюкокортикостероидов, доминировали в клинической картине у 7 (35 %) пациентов из 20, однако непродолжительная ИВЛ потребовалась лишь двоим (10 %) из них. На момент бактериемии у 11 (55 %) больных из 20 выявлено нарушение целостности слизистой ЖКТ (мукозит, гингивит, эзофагит, энтероколит), в то время как у остальных пациентов слизистые были клинически интактны.

При исследовании спектра чувствительности стрептококков группы «*viridans*» было выявлено, что выделенные в исследуемой группе штаммы были абсолютно чувствительны к ванкомицину, линезолиду и левофлоксацину. К цефтриаксону и цефепиму проявили чувствительность 90 % и 95 % штаммов соответственно, к пенициллину – 80 %, а к оксациллину – 50 %, к ТМП/СМЗ – 35 % (табл. 2).

Всем пациентам исследуемой группы была назначена эмпирическая антибактериальная терапия в первый же день фебрильного эпизода. У 13 (65 %) больных стрептококки группы «*viridans*» были чувствительны к назначенным препаратам, у 7 (35 %) – резистентны. В первой линии терапии, которая оказалась эффективной, использовалась комбинация цефепима (у 5 (26,3 %) пациентов из 19) или меропенема (у 8 (42,1 %) из 19), ванкомицина (у 10 (52,6 %) из 19) и амикацина (у 11 (57,9 %) из 19 больных). Шести пациентам проводилась коррекция терапии: у 5 больных произведена смена бета-лактама на меропенем, у 1 – на цефоперазон/сульбактам, однако мотивом для коррекции был персистирующий фебрилитет, а не результаты микробиологического исследования.

У всех 20 пациентов сепсис разрешился на фоне проводимой антибактериальной и сопроводительной терапии.

**Таблица 2.** Чувствительность к антимикробным препаратам *Streptococcus* группы «*viridans*», выделенных из гемокультур детей с онкогематологическими заболеваниями на фоне фебрильной нейтропении

Антибиотик	Количество тестов	Чувствительные штаммы	
Оксациллин	14	7	50 %
Пенициллин	20	16	80 %
Ванкомицин	20	20	100 %
Линезолид	16	16	100 %
Хлорамфеникол	20	17	85 %
ТМП/СМЗ	20	7	35 %
Левофлоксацин	16	16	100 %
Цефтриаксон	20	18	90 %
Цефепим	20	19	95 %

## Обсуждение

У пациентов в состоянии индуцированной ХТ гранулоцитопении зеленыящие стрептококки являются клинически важными возбудителями, способными вызывать тяжелые осложнения – бактериемии, шок и острое повреждение легких. Хотя в общей структуре бактериемий доля *Streptococcus* группы «*viridans*» незначительна в сравнении с грам (–) бактериями и коагулазонегативными стафилококками, в некоторых группах пациентов зеленыящие стрептококки являются доминирующими возбудителями, формируя наряду с грам (–) бактериями группу наиболее опасных патогенов. В частности, у детей с ОМЛ на долю стрептококков группы «*viridans*» может приходиться до 40 % всех эпизодов бактериемии [15, 32].

В отличие от опубликованных данных в нашем исследовании частота стрептококков группы «*viridans*» среди возбудителей всех документированных бактериемий составила 7,5 %, при этом даже среди пациентов с ОМЛ доля бактериемий, вызванных зеленыящими стрептококками, составила лишь 8,7 % (9 эпизодов из 103). Являясь многократно показанной и неоспоримой, предрасположенность пациентов с ОМЛ к развитию стрептококковых бактериемий является фактом необъясненным. Действительно, в течение многих лет считалось, что главными факторами риска развития бактериемии, вызванной стрептококками группы «*viridans*», являются мукозиты, развивающиеся на фоне терапии HD AraC. В то же время частота стрептококковых бактериемий среди детей с ОМЛ является достаточно стабильной величиной, в то время как благодаря тщательной оральной гигиене во время и после проведения ХТ, а также, вероятно, более высоким стандартам стоматологического мониторинга и лечения, частота тяжелых мукозитов после лечения HD AraC драматически снизилась. В нашем исследовании только у половины пациентов, у которых развилась бактериемия, вызванная стрептококками группы «*viridans*», имелись клинически значимые поражения слизистых ЖКТ. Вполне вероятно, что весьма важным фактором риска стрептококковых бактериемий являются изменения микробиома кишечника и слизистых ЖКТ, специфически развивающиеся под влиянием терапии AraC (причем независимо от его суточной и кумулятивной дозы) и антрациклинами [35, 36].

По клиническим характеристикам стрептококковые бактериемии, описываемые нами, в точности соответствовали многократно упоминавшимся в обширной медицинской литературе: высокая лихорадка с частым развитием септического шока (40 %) и РДС (35 %), которые развивались в «низшей точке» глубокой нейтропении (медиана абсолютного числа гранулоцитов – 70 клеток в мкл). В то же время знание клинической картины и готовность к быстрому терапевтическому вмешательству с использованием высоких доз глюкокортикостероидов (у всех 7 пациен-

тов с острым повреждением легких) в режиме «пульс-терапии» позволили добиться благополучного исхода у всех 20 больных, что контрастирует с опубликованными данными о высокой смертности пациентов с бактериемиями, вызванными зелеными стрептококками.

Хотя спектр чувствительности зеленых стрептококков, выделенных из гемокультур наших пациентов, в целом соответствует характеристикам выявляемых в последние годы среди изолятов, выделенных в разных частях света, обращает на себя внимание сохраняющаяся чувствительность к пенициллину (у 85 % изолятов) и левофлоксацину (у 100 % изолятов). С большой долей уверенности можно предположить, что данные различия связаны с радикальными изменениями в подходах к антимикробной профилактике: с 2000 г. мы полностью прекратили профилакти-

ческое применение фторхинолонов, амоксициллина и макролидов у пациентов с ОМЛ.

### Выводы

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что бактериемии, вызванные *Streptococcus* группы «*viridans*», продолжают являться важной проблемой в сопроводительной терапии пациентов с тяжелыми онкогематологическими заболеваниями. Высокая вероятность развития септического шока и РДС ставят *Streptococcus* группы «*viridans*» в ряд опасных патогенов. В то же время знание клинического контекста развития стрептококковых бактериемий и простых терапевтических маневров (назначение гликопептидов и упреждающая терапия высокими дозами глюкокортикостероидов) позволяет драматически улучшить прогноз пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328–40.
- Dale D.C., Guerry D. 4th, Wewerka J.R., Chusid M.J. Chronic neutropenia. *Medicine (Baltimore)* 1979;58:128–44.
- Pizzo P.A., Ladisch S., Witebsky F.G. Alpha-hemolytic streptococci: clinical significance in the cancer patient. *Med Pediatr Oncol* 1978;4:367–70.
- Hoecker J.L., Pickering L.K., Groschel D., Kohl S. *Streptococcus salivarius* sepsis in children with malignancies. *J Pediatr* 1978;92:337–8.
- Bochud P.Y., Calandra T., Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994;97:256–64.
- Shenep J.L. Viridans-group streptococcal infections in immunocompromised hosts. *Int J Antimicrob Agents* 2000;14:129–35.
- Benítez-Pérez A., Álvarez M., Belda-Ferre P. et al. Detection of transient bacteraemia following dental extractions by 16S rDNA pyrosequencing: a pilot study. *PLoS One* 2013;8(3):e57782.
- Lockhart P.B., Brennan M.T., Kent M.L. et al. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures. *Circulation* 2004;109(23):2878–84.
- Elliott R.H., Dunbar J.M. Streptococcal bacteraemia in children following dental extractions. *Arch Dis Child* 1968;43(230):451–4.
- Strom B.L., Abrutyn E., Berlin J.A. et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998;129(10):761–9.
- Shelburne S.A., Sahasrabhojane P., Saldana M. et al. *Streptococcus mitis* strains causing severe clinical disease in cancer patients. *Emerg Infect Dis* 2014;20(5):762–71.
- Huang W.T., Chang L.Y., Hsueh P.R. et al. Clinical features and complications of viridans streptococci bloodstream infection in pediatric hemato-oncology patients. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40(4):349–54.
- Sato Y., Okuya M., Hagsiwa S. et al. Viridans streptococcal bacteremia-related encephalopathy in childhood with malignancy. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28(1):24–30.
- Bochud P.Y., Eggiman P., Calandra T. et al. Bacteremia due to viridans streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. *Clin Infect Dis* 1994;18(1):25–31.
- Okamoto Y., Ribeiro R.C., Srivastava D.K. et al. Viridans streptococcal sepsis: clinical features and complications in childhood acute myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(9):696–703.
- Dompeling E.C., Donnelly J.P., Raemaekers J.M., De Pauw B.E. Pre-emptive administration of corticosteroids prevents the development of ARDS associated with *Streptococcus mitis* bacteremia following chemotherapy with high-dose cytarabine. *Ann Hematol* 1994;69(2):69–71.
- Шнейдер М.М., Масчан А.А., Жарикова Л.И. и др. «Цитарабиновое легкое»: осложнение химиотерапии у детей с острым миелолейкозом. *Детская онкология* 2008;2:73–82. [Shneyder M.M., Maschan A.A., Zhariikova L.I. et al. «Cytarabine lung»: complication of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia. *Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology* 2008;2:73–82. (In Russ.)].
- Engelhard D., Elishoov H., Or R. et al. Cytosine arabinoside as a major risk factor for *Streptococcus viridans* septicemia following bone marrow transplantation: a 5-year prospective study. *Bone Marrow Transplant* 1995;16(4):565–70.
- Sotiropoulos S.V., Jackson M.A., Woods G.M. et al. Alpha-streptococcal septicemia in leukemic children treated with continuous or large dosage intermittent cytosine arabinoside. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(11):755–8.
- Kern W., Kurrele E., Schmeiser T. Streptococcal bacteremia in adult patients with leukemia undergoing aggressive chemotherapy. A review of 55 cases. *Infection* 1990;18(3):138–45.
- Rossetti F., Cesaro S., Putti M.C., Zanesco L. High-dose cytosine arabinoside and viridans streptococcus sepsis in children with leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1995;12(4):387–92.
- Burden A.D., Oppenheim B.A., Crowther D. et al. Viridans streptococcal bacteraemia in patients with haematological and solid malignancies. *Eur J Cancer* 1991;27(4):409–11.
- Johannsen K.H., Handrup M.M., Lausen B. et al. High frequency of streptococcal bacteraemia during childhood AML therapy irrespective of dose of cytarabine. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(7):1154–60.
- Tunkel A.R., Sepkowitz K.A. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;34(11):1524–9.
- Reilly A.F., Lange B.J. Infections with viridans group streptococci in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(6):774–80.
- Elting L.S., Bodey G.P., Keefe B.H. Septicemia and shock syndrome due to viridans

- streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992;14:1201–7.
27. Johannsen K.H., Handrup M.M., Lausen B. et al. High frequency of streptococcal bacteraemia during childhood AML therapy irrespective of dose of cytarabine. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1154–60.
28. Ducasse K., Fernández J.P., Salgado C. et al. Characterization of episodes of febrile neutropenia in children with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Rev Chilena Infectol* 2014;31(3):333–8.
29. Cruciani M., Rampazzo R., Malena M. et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a metaanalysis. *Clin Infect Dis* 1996;23:795–805.
30. Graber C.J., de Almeida K.N., Atkinson J.C. et al. Dental health and viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2001;27(5):537–42.
31. Han S.B., Bae E.Y., Lee J.W. et al. Clinical characteristics and antibiotic susceptibility of viridans streptococcal bacteremia in children with febrile neutropenia. *Infection* 2013;41(5):917–24.
32. Husain E., Whitehead S., Castell A. et al. Viridans streptococci bacteremia in children with malignancy: relevance of species identification and penicillin susceptibility. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(6):563–6.
33. Kennedy H.F., Gemmell C.G., Bagg J. et al. Antimicrobial susceptibility of blood culture isolates of viridans streptococci: relationship to a change in empirical antibiotic therapy in febrile neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(5):693–6.
34. Prabhu R.M., Piper K.E., Litzow M.R. et al. Emergence of quinolone resistance among viridans group streptococci isolated from the oropharynx of neutropenic peripheral blood stem cell transplant patients receiving quinolone antimicrobial prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(12):832–8.
35. van Vliet M.J., Tissing W.J., Dun C.A. et al. Chemotherapy treatment in pediatric patients with acute myeloid leukemia receiving antimicrobial prophylaxis leads to a relative increase of colonization with potentially pathogenic bacteria in the gut. *Clin Infect Dis* 2009;49(2):262–70.
36. Zwieler J., Lassl C., Hippe B. et al. Changes in human fecal microbiota due to chemotherapy analyzed by TaqMan-PCR, 454 sequencing and PCR-DGGE fingerprinting. *PLoS One* 2011;6(12):e28654.