

Клинико-микробиологическая характеристика инфекций кровотока у онкогематологических больных

В.Н. Чеботкевич, С.С. Бессмельцев, Е.Е. Киселева,
Н.П. Стижак, Е.И. Кайтанджан, В.В. Бурyleв

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., 16

Контакты: Виталий Николаевич Чеботкевич vitnikcheb@mail.ru

Введение. Инфекции кровотока являются опасными для жизни осложнениями у пациентов с гемобластами.

Цель работы — изучение клинико-микробиологической характеристики бактериемий и фунгемий у иммуносупрессированных онкогематологических больных, а также уточнение роли герпес-вирусных инфекций в их развитии.

Материалы и методы. Изучено 438 штаммов бактерий, выделенных из крови 360 больных различными формами гемобластозов за период 1991–2013 гг. Бактериологические анализы проводили по единой методике в течение всего периода исследования, в соответствии с действующей нормативной документацией. Для выявления в крови геномов вирусов группы герпеса (вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа) использовали полимеразную цепную реакцию в мультипраймерном формате с детекцией в режиме реального времени. Представлены результаты обследования 64 онкогематологических больных с инфекционными осложнениями, с выявленными эпизодами бактериальных и грибковых инфекций кровотока. Все пациенты получили эмпирическую противомикробную терапию с последующей коррекцией на основании результатов бактериологических, вирусологических и микологических анализов.

Результаты и обсуждение. В общей сложности грамположительные микробы выявлены в 69,2 % гемокультур, грамотрицательные — в 30,8 %. Среди грамположительных бактерий наиболее частыми патогенами были коагулазонегативные стафилококки и золотистый стафилококк (58,8 %), среди грамотрицательных — кишечная палочка (13,0 %). Показано, что развитие бактериемии у больных достоверно чаще возникает на фоне обнаружения геномов ЦМВ и ВЭБ в крови.

Заключение. Обоснована необходимость постоянного мониторинга возбудителей инфекций у онкогематологических больных при назначении эмпирической и этиотропной терапии. Развитие сепсиса достоверно чаще происходит на фоне обнаружения геномов вирусов группы герпеса в крови и присоединения грибковых инфекций, что увеличивает тяжесть течения основного заболевания.

Ключевые слова: инфекционные осложнения, сепсис, бактериемия, гемобласты

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-58-67

Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections in hematological cancer patients

V.N. Chebotkevich, S.S. Bessmel'tsev, E.E. Kiseleva, N.P. Stizhak, E.I. Kaytandzhan, V.V. Burylev

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency;
16 2nd Sovetskaya St., Saint-Petersburg, 191024, Russia

Introduction. Bloodstream infections (BSI) are life-threatening illness for immunocompromised patients with hematological malignancies. **The aim** of the study was to compare epidemiology, causative pathogens and outcome of hospital-acquired BSI and clarifying the role of herpes group of viruses in their development.

Materials and methods. During the period 1991–2013 438 bacterial strains obtained from 360 patients (pts) with hematological malignancies were studied. All blood cultures were incubated in the continuous monitoring system for 7 days before discard. The real-time PCR was used for human herpesviruses DNA detection: Herpes simplex viruses types 1 and 2 (HSV 1, 2), Cytomegalovirus (CMV), Epstein–Barr virus (EBV) and Herpesvirus 6 (HHV-6). In this study 64 hematological cancer patients with infectious complications who fulfilled criteria of systemic inflammatory response syndrome with positive peripheral blood cultures were investigated. All pts received empirical anti-infectious therapy with subsequent correction based on the bacteriological, virological and mycological analyses.

Results and discussion. A total Gram-positive (G+) accounted for 69.2 % of BSI, Gram-negative (G–) for 30.8 %. Among G+ BSI Coagulase Negative Staphylococci and Staphylococcus aureus were the most frequent pathogens (58.8 %), among G– BSI Escherichia coli (13.0 %) was predominant. It is shown that the development of bacteremia were significantly more frequently occurs in the case of cytomegalovirus and the Epstein–Barr virus detection.

Conclusion. Further epidemiological surveillance is warranted in order emerging resistant strains and related mortality. Reactivation of CMV and EBV is significantly associated with higher incidence of bacterial BSI.

Key words: infectious complications, sepsis, bacteremia, hemoblastosis

Введение

Использование современных стратегий лечения больных гемобластозами, таких как высокодозная химиотерапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, широкое применение новых лекарственных препаратов, обладающих целенаправленным воздействием на опухолевые клетки, привело к значительному увеличению частоты полных ремиссий и повышению общей выживаемости больных. При этом применение современных методов лечения сопряжено с возникновением побочных эффектов, в частности гранулоцитопении, нарушением клеточного и гуморального иммунитета и поражением барьерных тканей, практически всегда повышенным риском развития инфекционных осложнений, важнейшими из которых являются инфекции кровотока, приводящие к развитию сепсиса. В последние десятилетия спектр микроорганизмов-возбудителей инфекций кровотока периодически изменялся. В 90-х годах прошлого века преобладали грамположительные микроорганизмы, частота выявления которых доходила до 70 % [1]. Однако в последние годы отмечена тенденция к повышению частоты выявления грамотрицательных бактерий. Недостаточно изучена роль вирусов, в частности вирусов группы герпеса, в развитии инфекций кровотока [2].

По современным представлениям сепсис определяют как патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы: бактериальную, грибковую, паразитарную и вирусную. Критерии диагностики сепсиса, впервые принятые в 1992 г. [3], хорошо известны и используются как зарубежными, так и отечественными исследователями [4]. В соответствии с этими критериями сепсис — синдром системной воспалительной реакции в ответ на инфекцию.

В работе была поставлена **цель** изучить клинкомикробиологическую характеристику бактериемий и фунгемий у иммуносупрессированных онкогематологических больных, а также уточнить роль герпес-вирусных инфекций в их развитии.

Материалы и методы

Проанализированы результаты бактериологического исследования 5112 посевов крови больных с различными онкогематологическими заболеваниями (острые и хронические лейкозы, множественная миелома, неходжкинские лимфомы, миелодиспластический синдром и др.) с постцитостатической нейтропенией и лихорадкой, находившихся на лечении в гематологическом отделении ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» в период с 1991 по 2013 г. Забор крови для проведения бактериологического исследования выполнялся до начала противомикробного лечения. У большинства больных образцы крови для бактериологического исследования

забирали 2–3 и более раз за период нахождения на стационарном лечении. Всего было изучено 438 штаммов микроорганизмов, полученных из гемокультур 360 больных. Для анализа этиологической структуры регистрировали первый бактериальный штамм, выделенный из гемокультуры. Данные о пациентах были собраны в результате анализа записей в рабочем журнале, где фиксировались все положительные гемокультуры и другие микробиологические исследования.

Бактериологические анализы проводили по единой методике в течение всего периода исследования, в соответствии с действующей нормативной документацией [5]. Определение чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам осуществляли диско-диффузионным методом [6]. Для определения минимальной ингибирующей концентрации использовали Е-тест. Исследование проводили с использованием набора фирмы АВ Biodisk (Швеция) [7]. Идентификацию культур микромицетов проводили по их морфобиологическим свойствам. Оценивали характер роста культуры гриба на агаровых (с использованием хром-агара) и жидких средах. Так как чаще всего обнаруживали дрожжеподобные грибы, определяли ферментативную активность и филаментацию [8]. Для определения галактоманна в сыворотке крови использовали метод одностадийного иммуноферментного анализа с помощью диагностической тест-системы Platelia Aspergillus (Bio-Rad Laboratories, США). Диагностически значимым считали индекс $> 0,5$.

Для выявления в крови геномов вирусов группы герпеса: вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, 2), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) — использовали полимеразную цепную реакцию в мультипраймерном формате с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Применяли наборы производства ООО «ИнтерЛабСервис». Заявленная аналитическая чувствительность тест-систем для выявления ВПГ-1, 2 составляла $5,0 \times 10^2 - 1,0 \times 10^3$ ГЭ/мл. Для ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-6 — 5 копий ДНК на 10^5 клеток крови. Исследование проводили в соответствии с инструкциями производителя. Для изучения роли вирусов в развитии бактериемий были выделены 2 группы больных с различными формами гемобластозов с постцитостатической нейтропенией и лихорадкой: в 1-ю группу вошли пациенты, у которых бактерии в крови выявлены не были; 2-ю группу составили больные с подтвержденными бактериальными инфекциями кровотока. В обеих группах проведено сравнительное исследование частоты выявления вирусов группы герпеса в крови.

Инфекционные осложнения диагностировали на основании клинических и лабораторных исследований. В период нейтропении IV степени (содержание нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9$ /л) инфекционные осложнения устанавливали на основании однократного повышения температуры тела более

38,0 °С или повторного повышения более 38,5 °С в течение 24 ч, не объясняемых течением основного заболевания и проводимой терапией.

Синдром системной воспалительной реакции диагностировали при регистрации по крайней мере 2 из 4 указанных ниже клинико-лабораторных признаков [4]:

- температура тела > 38 °С или < 36 °С;
- частота сердечных сокращений > 90/мин;
- частота дыхания > 20/мин или гипервентиляция (PaCO₂ < 32 мм рт. ст.);
- лейкоциты крови > 12 × 10⁹/л или < 4 × 10⁹/л, или незрелых форм > 10 %.

Диагностика сепсиса основывалась на клинических данных и подтверждалась выявлением культуры возбудителя в крови и других биосубстратах.

При выявлении инфекционных осложнений немедленно начинали антибактериальную терапию. Выбор первого препарата, как правило, осуществляли эмпирически в зависимости от клинической и эпидемиологической ситуации, в соответствии с общепринятой методикой, в среднетерапевтических дозах [9]. После получения результатов бактериологического исследования и определения чувствительности к антибиотикам проводили коррекцию антибиотикотерапии.

Для изучения частоты клинических проявлений и исходов бактериальных инфекций кровотока, а также выявления роли вирусов группы герпеса в их развитии обследовали 64 пациента с различными онкогематологическими заболеваниями с выявленными эпизодами обнаружения патогенов в крови (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Клинический диагноз	Число больных, n	Мужчины	Женщины	Средний возраст, лет
ММ	6	3	3	58,0 (44–79)
ОЛЛ	8	3	5	34,0 (19–65)
ОМЛ	27	11	16	52,4 (22–74)
ХЛЛ	8	7	1	55,8 (46–72)
ХМЛ	5	4	1	44,8 (42–66)
НХЛ	8	7	1	44,9 (18–71)
МДС	2	1	1	61,5 (56–67)
Всего	64	36	28	

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: ММ – множественная миелома; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; ХМЛ – хронический миелолейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; НХЛ – неходжкинские лимфомы.

Диагноз подтверждали результатами исследования периферической крови, пунктата костного мозга, трепанобиоптата подвздошной кости, цитогенетических, молекулярно-биологических, биохимических и имму-

нологических показателей крови и костного мозга. Все пациенты получали специфическую противоопухолевую терапию соответственно основному заболеванию. У 5 больных острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) был диагностирован впервые, они находились на этапе индукции (получили 1–2 цикла лечения). Трем больным осуществлялся этап интенсификации/консолидации (1–2 цикла высокодозной химиотерапии) и 2 получали поддерживающую терапию в течение 1 года. У остальных 17 установлен рецидив либо химиорезистентность. Среди больных острым лимфобластным лейкозом 3 пациента находились на этапе индукционной терапии, 2 – интенсификации/консолидации, остальные получали лечение в связи с рецидивом/химиорезистентностью. Два пациента с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и 3 с неходжкинской лимфомой обследованы на этапе индукционной терапии (1–4 цикла), 1 больной неходжкинской лимфомой – на этапе консолидации. У 1 больного ХЛЛ была установлена трансформация в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, что послужило основанием для смены химиотерапии. Остальные получали лечение в связи с рецидивом/химиорезистентностью. Среди больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) у 2 выявлен бластный криз, у остальных – хроническая фаза. Все больные множественной миеломой и миелодиспластическим синдромом находились на лечении в связи с прогрессированием заболевания.

Статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel.

Результаты

Грампринадлежность и видовой состав микроорганизмов, выделенных из крови при инфекциях кровотока у больных гемобластами, наблюдавшихся в период 1991–2013 гг., представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, обнаружено преобладание грамположительных микробов над грамотрицательными (69,2 % против 30,8 %). Однако тщательный анализ частоты выделенных микроорганизмов показал, что в отдельные годы (1993, 2004 и 2005 гг.) число грамотрицательных бактерий превышало число грамположительных. В период 2002–2013 гг. частота выявления грамотрицательных бактерий увеличилась с 23,1 до 40,2 % ($p < 0,05$).

Среди грамположительных микробов преобладали коагулазонегативные стафилококки (КНС), а среди них – *Staphylococcus epidermidis* и золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), среди грамотрицательных – представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности *Escherichia coli*. Количество бактерий *Pseudomonas* spp. и *Klebsiella* spp. достоверно снизилось во 2-м исследуемом десятилетии.

Как указывалось выше, для уточнения роли вирусов группы герпеса в развитии бактериемий у больных гемобластами выделены 2 группы пациентов

(табл. 3). В обеих группах проведено сравнительное исследование частоты выявления вирусов группы герпеса в крови.

Таблица 2. Микроорганизмы, выделенные из кровотока онкогематологических больных

Микроорганизм	Количество	
	абс.	%
Грамотрицательные бактерии	135	30,8
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	108	24,6
В том числе:		
<i>Escherichia coli</i>	57	13,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	1,4
<i>Salmonella</i> spp.	5	1,1
<i>Serratia marcescens</i>	2	0,4
Иные	38	8,7
Грамотрицательные неферментирующие бактерии	27	6,2
В том числе:		
<i>Pseudomonas</i> spp.	3	3,0
<i>Acinetobacter</i> spp.	8	1,9
<i>Alcaligenes</i> spp.	1	0,2
Иные	5	1,1
Грамположительные бактерии	303	69,2
В том числе:		
стафилококки коагулазонегативные	211	48,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	46	10,6
<i>Enterococcus</i> spp.	12	2,7
<i>Streptococcus viridans</i>	8	1,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	0,9
<i>Corynebacterium</i> spp.	22	5,0
Всего	438	100

Таблица 3. Частота выявления геномов герпес-вирусов у больных гемобластомами

Группа обследованных	Выявленный геном, абс. (%)			
	ЦМВ	ВПГ-1, 2	ВГЧ-6	ВЭБ
1-я, n = 437	21 (4,8)	13 (3,0)	48 (11,0)	109 (24,9)
2-я, n = 21	8 (38,1)	1 (4,8)	2 (9,5)	12 (51,1)
p	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01

Примечание. ЦМВ — цитомегаловирус; ВПГ-1, 2 — вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов; ВГЧ-6 — вирус герпеса человека 6-го типа; ВЭБ — вирус Эпштейна—Барр.

Установлено достоверное повышение частоты выявления генома ВЭБ и ЦМВ в крови больных 2-й группы (с бактериемией) по сравнению с больными 1-й группы. Как видно из табл. 2, из грамположительных микробов наиболее часто высевали КНС. Причем у 39 % больных КНС бактериemia развивалась на фоне герпес-вирусных инфекций (геном ВЭБ, ВГЧ-6, ЦМВ и в 1 случае — ВГЧ-6 и ВЭБ одновременно). У 1 пациента мы наблюдали энтерококковую бактерию на фоне смешанной ЦМВ-ВЭБ-инфекции.

Далее были проанализированы особенности течения инфекционного процесса, вызванного грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами, у пациентов с резистентными/рецидивирующими формами гемобластов, получивших несколько линий химиотерапии и высокодозные режимы. Сюда также вошли 2 больных ХМЛ в фазе бластного криза и больной ХЛЛ с трансформацией в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

В табл. 4 представлена характеристика больных с инфекциями кровотока, вызванными грамотрицательными бактериями. Как видно из таблицы, это больные острыми и хроническими лейкозами, неходжкинскими лимфомами, 1 пациент с ХЛЛ с трансформацией в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому. Они получали различные программы химиотерапии. Больные жаловались на одышку и сердцебиение. В периферической крови обнаружена лейкопения и нейтропения IV степени.

В кровотоке, как видно из табл. 4, из грамотрицательных бактерий наиболее часто обнаруживали *E. coli* (9 эпизодов). Из указанного числа эпизодов у 1 пациента выявлено развитие сепсиса на фоне ВЭБ-инфекции, у 1 — на фоне ЦМВ-инфекции. Другие энтеробактерии выявлялись реже (*Pseudomonas aeruginosa* — 1 случай на фоне ВЭБ, ВПГ-1, 2 и ВГЧ-6). В 2 эпизодах в крови была обнаружена *Moraxella catarrhalis*. В обоих случаях инфекция развивалась на фоне герпес-вирусных инфекций. В одном — на фоне ЦМВ-инфекции, причем одновременно с *Moraxella catarrhalis* из крови была высеяна *Candida albicans*. Во втором случае *Moraxella catarrhalis* периодически высевалась из крови в течение 4 мес на фоне одновременного обнаружения геномов ЦМВ, ВПГ-1, 2, ВГЧ-6 и ВЭБ.

Таким образом, у всех больных наблюдалась картина синдрома системной воспалительной реакции с грамотрицательным сепсисом. В таких случаях важным представляется обнаружение первичного очага инфекции, для чего были взяты анализы мочи, определены биохимические показатели, выполнены рентгенография органов грудной клетки и пазух носа, ультразвуковое исследование брюшной полости, компьютерная томография. У 9 (64 %) больных первичный очаг был обнаружен. Во всех случаях первичный очаг локализовался в легких, чаще всего выявлялась пневмония с характерной клинической симптоматикой. Однако в 2 случаях дополнительно были найдены изменения в анализе мочи, в 1 — увеличение общего билирубина за счет непрямой фракции и активности аланинаминотрансферазы, обострение хронического холецистита, в 2 — поражение кожи и мягких тканей (фурункулез, уплотнение с покраснением), в 2 — синуситы и в 1 — нарушения в работе желудочно-кишечного тракта (жидкий стул). В то же время у 5 (36 %) больных источник инфекции выявить не удалось. Учитывая тяжесть состояния больных, обусловленную септическим процессом, стартовая антибактериальная тера-

Таблица 4. Характеристика пациентов с инфекциями кровотока, вызванными грамотрицательными бактериями

№	Возраст, лет	Пол	Диагноз	Курс химиотерапии	Бактериальная инфекция	Вirusная инфекция	Стартовая антибактериальная терапия	Коррекция антибактериальной терапии	ССВР	Сепсис	Первичный очаг	Мукозит	Исход
1	55	М	ХЛЛ с трансформацией в ДКБЛ	FC, FCR, RCHOP	<i>E. coli</i>	ВЭБ	Фортум, ципрофлоксацин	Цефепим, меропенем	+	+ СШ	Не выявлен	–	Летальный
2	24	Ж	ОЛЛт(9/22)	Дазатииниб, FLAG+	<i>E. coli</i>	ЦМВ	Ципрофлоксацин, бисептол, максипим	Меронем, метронидазол	+	+	Не выявлен	+	Летальный
3	53	М	ХЛЛ	FC, FCR	<i>E. coli</i>	–	Медаксон, бисептол	Медаксон, бисептол	+	+	Не выявлен	–	–
4	22	М	ОМЛ	7 + 3, 7 + 3	<i>E. coli</i>	–	Медаксон, амикацин, метрогил	Мелоцеф, меронем	+	+ СШ	Не выявлен	+	–
5	65	Ж	ОМЛ	5 + 2, децитабин	<i>E. coli</i>	–	Цефепим	Цефепим, левофлоксацин	+	+	Не выявлен	–	–
6	50	Ж	ОЛЛ	ТГСК, МОАД, VRP-prolong	<i>E. coli</i>	–	Ципрофлоксацин, бактисубтил	Цефепим, левофлоксацин	+	+ СШ	Леткие, почки, желчные пути	–	Летальный
7	67	М	МДС	Малые дозы цитозара, децитабин	<i>E. coli</i>	–	Левофлоксацин	Цефепим, левофлоксацин	+	+	Леткие, кожа и мягкие ткани, почки, рото-глотка и синусы	–	Летальный
8	37	Ж	ОМЛ	7 + 3, 7 + 3	<i>E. coli</i>	–	Тиенам	Тиенам, амикацин	+	+	Леткие	–	–
9	48	М	ОМЛ	5 + 2, децитабин	<i>E. coli</i>	–	Ципрофлоксацин, мелоцеф, нетромицин	Тиенам, амикацин	+	+ СШ	Леткие	–	–
10	57	М	ХМЛ, бластный криз	Дазатииниб, 5 + 2	<i>Enterobacter aerogenes</i>	–	Мелоцеф, метронидазол, зивокс	Амоксилав, меронем, левофлоксацин	+	+	Леткие, печень, желчные пути	+	Летальный
11	51	М	ОМЛ	7 + 3, 5 + 2	<i>Enterobacter spp.</i>	–	Тиенам, метронидазол, цефтриаксон	Тиенам, максипим	+	+	Леткие	–	Летальный
12	58	Ж	ОМЛ	7 + 3, 5 + 2 Высокие дозы цитарабина	<i>Moraxella catarrhalis</i>	ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-1, 2, ВГЧ-6	Максипим, цефтриаксон, цефепим, метронидазол	Тиенам, кларитромицин, цефтриаксон	+	+	Леткие	–	Летальный
13	56	М	НХЛ	R-CHOP	<i>Moraxella catarrhalis</i>	ЦМВ, <i>Candida alb.</i>	Меронем, метронидазол, зивокс	Цефтриаксон, хлорамфеникол	+	+	Леткие, кожа и мягкие ткани	–	Летальный
14	72	М	ХЛЛ	FCD, FCR	<i>Pseudomonas</i>	ВЭБ, ВГЧ-1, 2, ВГЧ-6	Фортум, нетромицин, метронидазол	Фортум, нетромицин	+	+	Леткие	–	–

Примечание. ССВР – синдром системной воспалительной реакции; ДКБЛ – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; СШ – септический шок; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; МОАД – метотрексат + винкристин–L-аспарагиназа + дексаметазон.

пия, за исключением 2 случаев, включала 2 антибиотика широкого спектра действия (цефалоспорины 3-го, 4-го поколений, аминогликозиды, фторхинолоны), зачастую вместе с метронидазолом. После получения результатов определения чувствительности к антибиотикам (через 48–72 ч) осуществлялась коррекция антибактериальной терапии, в крайне тяжелых случаях использовали карбапенемы. В контролируемых клинических исследованиях доказана высокая эффективность карбапенемов в монотерапии, однако мы использовали их в комбинации с другими антибактериальными препаратами. Неотъемлемой частью лечения была иммунокорригирующая терапия с помощью препаратов иммуноглобулинов (пентаглобин, октагам). При выявлении геномов герпес-вирусов (ВЭБ, ВПГ-1, 2, ВГЧ-6 и ЦМВ) лечение дополняли противовирусными препаратами. При герпес-вирусной инфекции применяли ацикловир или валацикловир, при ЦМВ — ганцикловир.

Несмотря на использование самых действенных антибиотиков, у 4 больных с грамотрицательным сепсисом (*E. coli*) наблюдался септический шок (в 1 случае — на фоне ВЭБ-инфекции) с полиорганной недостаточностью. Двое больных скончались при явлениях нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности. В целом летальность при грамотрицательном сепсисе составила 57 % (8 больных). В 4 случаях зарегистрирована устойчивость штаммов *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Moraxella catarrhalis* к цефалоспорином III и IV поколений, фторхинолонам, в 4 — к карбапенемам (имипенем, меропенем, дорипенем).

При выявлении КНС для правильной интерпретации результатов микробиологического исследования рекомендуют многократный посев крови (по крайней мере 2 раза в течение суток при каждом эпизоде лихорадки). Если рост такого микроорганизма получен не менее чем в 2 образцах крови в течение суток, вероятность того, что он может быть возбудителем из очага инфекции, возрастает. Однако эта рекомендация далеко не всегда может быть осуществлена на практике из-за необходимости забора большого объема крови. Кроме того, значительно удлиняются сроки исследования. Другая рекомендация учитывает сроки появления роста бактериальной культуры. Если рост микробов получен после длительной инкубации (> 3–5 дней), то наиболее вероятно, что это следствие контаминации [19]. Если наряду с КНС был высеван другой микроорганизм, удовлетворяющий критериям оценки клинической значимости, то его и следует считать источником инфекции.

Исходя из этих критериев и учитывая клинические данные, вероятная роль КНС в развитии синдрома системной воспалительной реакции была установлена нами у 11 пациентов с различными формами гематологических опухолей (табл. 5). У 4 пациентов КНС выявлены на фоне различных вирусов группы герпеса. У больных наблюдались высокая температура (> 38 °C),

озноб, одышка, учащенное сердцебиение, в периферической крови — нейтропения IV степени. У всех 11 больных диагностирован сепсис, в 1 случае с развитием септического шока. При обследовании больных, включающем рентгенографию органов брюшной полости и компьютерную томографию, только в 4 (36 %) случаях удалось выявить первичный очаг инфекции (пневмония, центральный венозный катетер).

Стартовая антибактериальная терапия, так же как и при грамотрицательных инфекциях, обычно включала комбинацию β-лактамов антибиотиков с фторхинолонами, аминогликозидами, ко-тримоксазолом. Аналогичные комбинации использовались и после получения результатов определения чувствительности к антибиотикам. Препаратом выбора во многих случаях был ванкомицин. Для профилактики грибковых инфекций использовали флуконазол, мефлюкон и дифлюкан. Сопроводительная терапия включала в том числе препараты иммуноглобулинов (пентаглобин, октагам).

Благодаря своевременному назначению антибактериальной терапии только в 2 (18 %) случаях наблюдался летальный исход. В 1 случае это был больной, длительно страдавший ХЛЛ, многократно получавший различные программы химиотерапии, содержащие хлорамбуцил, флударабин, ритуксимаб, высокие дозы дексаметазона, с установленной химиорезистентностью. В другом случае наряду с КНС в крови больного выявлен дрожжевой гриб *Rhodotorula*. Больной после определения чувствительности к антибиотикам получал меронем, линезолид и дополнительно противогрибковый препарат орунгал. Однако терапия была безуспешной.

Еще у 7 пациентов с синдромом системной воспалительной реакции в кровотоке выявлен *Staphylococcus aureus*, в 1 случае в комбинации с ВГЧ-6 и ВЭБ. У 1 пациентки, много лет страдавшей фолликулярной лимфомой, в крови обнаружены *Enterococcus* spp., ЦМВ, ВЭБ. У больных был верифицирован сепсис, с выявлением очага инфекции в 2 случаях. Лечение этих больных было успешным, все живы.

В настоящем исследовании выполняли также идентификацию культур микромицетов, которые были выделены из крови у 10 больных. В основном регистрировали грибы рода *Candida* (6 эпизодов: *Candida albicans* — 3, *Candida krusei* — 1, *Candida* spp. — 2). Кандидоз относится к наиболее частым микозам. У наших больных наблюдались повышение температуры тела (> 38 °C), резистентность к антибиотикам широкого спектра действия, в 4 случаях — нарушение функции почек (снижение клиренса креатинина), кандидурия и другие признаки системной воспалительной реакции, а при посеве крови были выявлены грибы рода *Candida*, что свидетельствовало о кандидемии, а в 6 случаях — остром диссеминированном кандидозе. В лечении больных использовались флуконазол, вориконазол, в тяжелых случаях — каспофунгин. Однако инфекции

Таблица 5. Характеристика пациентов с инфекциями кровотока, вызванными грамположительными бактериями

№	Возраст, лет	Пол	Диагноз	Курс химиотерапии	Бактериальная инфекция	Вirusная инфекция	Стартовая антибактериальная терапия	Коррекция антибактериальной терапии	ССВР	Сепсис	Первичный очаг	Мукозит	Исход
1	18	М	НХЛ	MTX/HD AraC	КНС	ВЭБ	Ципрофлоксацин, меронем	—	+	+	Не выявлен	—	—
2	46	М	ОМЛ	7 + 3	КНС	ВЭБ	Мелахсон	Максипим, амиксин, кларитромицин	+	+	Не выявлен	—	—
3	71	Ж	НХЛ	R-CHOP	КНС	ЦМВ	Норбактин, максипим	—	+	+	Не выявлен	—	—
4	21	Ж	ОМЛ	7 + 3	КНС	ВГЧ-6, ВЭБ	Максипим, селемицин	Тиенам	+	+	Не выявлен	+	—
5	19	М	ОЛЛ	VRP-prolong	КНС	—	Меронем, мелахсон, линезолид	Меронем, линезолид	+	+	Не выявлен	—	—
6	52	Ж	ОЛЛ	МОАД	КНС	—	Ципрофлоксацин	Дорипенем	+	+	Не выявлен	+	—
7	60	М	ОПМЛ	5 + 2 + ATRA	КНС	—	Бисептол, ципрофлоксацин, линезолид	Ванкомицин, форгум	+	+	Внутривенный катетер	—	—
8	49	М	ХЛЛ	COD	КНС	—	Линезолид, бисептол	Форгум, ванкомицин	+	+	Не выявлен	—	Летальный
9	30	М	НХЛ	R-ICE	КНС	—	Линезолид, ципрофлоксацин	—	+	+	Внутривенный катетер	—	—
10	19	Ж	ОЛЛ	МОАД, VRP-prolong	КНС	—	Ципрофлоксацин, цефтриаксон	Форгум, селемицин, орунгал	+	+	Леткие	—	—
11	64	М	ОМЛ	7 + 3	КНС + Rhodotor.	—	Ванкомицин	Меронем, линезолид, орунгал	+	+	Леткие	+	Летальный
12	56	Ж	ОМЛ	LDA + кладрибин	S. aureus	—	Цефран, бисептол, зивокс	Дорипрекс	+	+	Внутривенный катетер	—	—
13	29	Ж	ОМЛ	7 + 3	S. aureus	ВГЧ-6, ВЭБ	Меронем, ванкомицин	Ванкомицин	+	+	Не выявлен	—	—
14	66	М	ХМЛ, бластный криз	Иматиниб, 7 + 3	S. aureus	—	Медоцеф, селемицин, амоксицилин	Ванкомицин	+	+	Не выявлен	—	—
15	55	Ж	ОПМЛ	7 + 3, ATRA	S. aureus	—	Бисептол	Ванкомицин	+	+	Не выявлен	—	—
16	56	Ж	МДС	Децитабин	S. aureus	—	Меропенем	Линезолид, панклав	+	+	Не выявлен	—	—
17	62	Ж	ХМЛ	Гидреа, цитозар	S. aureus	—	Тиенам	—	+	+	Не выявлен	—	—
18	43	М	ММ	CVAD	S. aureus	—	Мелахсон, ципрофлоксацин	Ванкомицин	+	+	Не выявлен	—	—
19	53	М	НХЛ	R-CHOP	Enterococcus spp.	ЦМВ, ВЭБ	Селемицин, мелахсон	Максипим, ванкомицин	+	+	Ротоглотка	—	—

Примечание. СШ – септический шок; ОПМЛ – острый промиелоцитарный лейкоз; 7 + 3, 5 + 2 – цитарабин + доксорубин; FC – флуарабин + циклофосфамид; FCR – флуарабин + циклофосфамид + ритуксимаб; R-CHOP – ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубин + преднизолон; FLAG – флуарабин + флуарабин + цитарабин; TCSK – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; МОАД – метотрексат + винкристин-L-аспарагиназа + дексаметазон; VRP – винкристин + доксорубин + преднизолон; FCD – флуарабин + циклофосфамид + дексаметазон; MTX/HD AraC – метотрексат + высокие дозы цитарабина; COD – циклофосфамид + винкристин + дексаметазон; R-ICE – ритуксимаб + ифосфамид + карбоплатин + этопозид; CVAD – циклофосфамид + винкристин + доксорубин + дексаметазон; ССВР – синдром системной воспалительной реакции; КНС – коагулопатические стафилококки.

протекали тяжело, и частота летальности при диссеминированном кандидозе достигла 50 % (3 из 6 больных).

В 4 случаях выявлен инвазивный аспергиллез. Диагноз во всех случаях основывался на клинической картине, данных компьютерной томографии легких и определении аспергиллезного антигена — галактоманна в сыворотке крови. Важной представляется ранняя эмпирическая терапия, что существенно снижает смертность от грибковых инфекций. Следует отметить, что всем больным, получающим антибактериальную терапию, мы проводили антифунгальную профилактику (флуконазол 400 мг/сут). У всех 4 больных были выявлены факторы высокого риска: нейтропения ($0,1-0,5 \times 10^9/\text{л}$), в течение 2–3 нед, применение высокодозных режимов химиотерапии, резистентность к антибиотикам широкого спектра действия, используемым для лечения тяжелой пневмонии. На этом фоне и наблюдалось развитие инвазивного аспергиллеза. Лечение больных начинали с вориконазола, однако в последующем 2 больным в связи с ухудшением общего состояния терапия была изменена на каспофунгин. Это позволило у всех больных добиться выздоровления, т. е. эффективность лечения составила 100 %, что согласуется с данными литературы [22].

Обсуждение

Таким образом, в развитии инфекций кровотока у больных различными формами гемобластозов принимают участие как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы. При этом в период с 1991 по 2013 г. преобладали грамположительные микроорганизмы, частота выявления которых составила 69,2 %. Наиболее частыми патогенами были КНС и золотистый стафилококк (58,8 %).

Важным представляется тот факт, что при изучении вирусов группы герпеса установлено достоверное повышение частоты выявления генома ВЭБ и ЦМВ в крови больных с бактериальными инфекциями. Известно, что ЦМВ и ВЭБ обладают способностью вызывать иммуносупрессию [10]. На наш взгляд, наряду с гранулоцитопенией, развитию бактериальных осложнений способствовала иммуносупрессия, вызванная ЦМВ и ВЭБ.

При анализе особенностей течения инфекционного процесса у пациентов с резистентными/рецидивирующими формами гемобластозов в кровотоке были обнаружены грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы. Среди грамотрицательных бактерий наиболее часто обнаруживали *E. coli*. Другие энтеробактерии выявлялись реже. Представляют интерес 2 эпизода обнаружения в крови *Moraxella catarrhalis*. В обоих случаях инфекция развивалась на фоне герпес-вирусных инфекций. В одном — на фоне ЦМВ-инфекции, причем одновременно с *Moraxella catarrhalis* из крови была высеяна *Candida albicans*. *Moraxella catarrhalis* — это инфекционный агент, который ранее был известен как *Micrococcus catarrhalis* и *Branhamella*

catarrhalis и рассматривался как возбудитель ограниченного круга инфекций: отитов у детей, синуситов и конъюнктивитов. Позднее была показана роль этого микроорганизма в развитии септицемий у больных острым лейкозом [11, 12]. На наш взгляд, *Moraxella catarrhalis* является патогеном, играющим определенную роль в развитии инфекций, особенно у иммуносупрессированных онкогематологических больных, что согласуется с данными литературы [13, 14].

Что касается этиологической значимости грамположительных микробов, то ее оценка представляет сложную задачу, требующую комплексного клинкомикробиологического подхода. Эти трудности связаны, в первую очередь, с высокой вероятностью контаминации микроорганизмами кожных покровов при заборе крови. Даже тщательная обработка кожных покровов не гарантирует отсутствия контаминации. По данным некоторых авторов, до 50 % всех микроорганизмов, высеваемых из образцов крови, могут быть следствием контаминации [15]. Еще в начале 1980-х годов были описаны случаи летального сепсиса, обусловленного *Staphylococcus epidermidis*, после трансплантации костного мозга [16]. В дальнейшем J.C. Wade и соавт. [17] подтвердили неслучайность таких эпизодов и отметили значительное увеличение частоты подобных инфекционных осложнений у пациентов с нейтропенией. Также было установлено, что для этих микроорганизмов характерна резистентность ко многим антибиотикам. Основным источником *Staphylococcus epidermidis* является кожа. Бактерии попадают в кровоток с кожи больного или с рук медперсонала, причем в 50 % случаев это происходит через центральный венозный катетер. Центральный венозный катетер рассматривается как основной фактор, способствующий возникновению инфекции, поскольку микроорганизмы способны к адгезии на внутренней поверхности катетера, образованию биопленки и формированию таким образом персистирующего источника инфекции. Следует также учитывать, что у иммуносупрессированных онкогематологических больных наряду с развитием эндогенной инфекции, обусловленной КНС, возможен и гемотрансмиссивный путь передачи. Например, в связи с частым переливанием концентрата тромбоцитов этой группе пациентов риск развития бактериальных гемотрансмиссивных инфекций расценивается как 1 на 150 переливаний. Концентрат тромбоцитов хранится при комнатной температуре в течение 48 ч и более. Поэтому вероятность его бактериальной контаминации достаточно велика. Описаны летальные исходы после переливания онкогематологическим больным контаминированных КНС концентратов тромбоцитов [18]. Необходимо также учитывать, что антибиотикотерапия псевдобактериемий, обусловленных контаминацией, может нанести большой вред, связанный с риском развития резистентности и суперинфекции.

Среди пациентов с выявленной грамположительной флорой вероятная роль КНС в развитии синдрома

системной воспалительной реакции была установлена нами у 57,8 % пациентов с различными формами гематологических опухолей. При этом у 36 % из них КНС выявляли на фоне различных вирусов группы герпеса.

Несмотря на современные возможности антибактериальной терапии, инфекционные осложнения в большинстве случаев имеют тяжелое течение с развитием сепсиса и могут приводить к летальному исходу. При выявлении сепсиса важным представляется обнаружение первичного очага инфекции. Следует отметить, что при грамтрицательном сепсисе первичный очаг был обнаружен у 64 % больных, а при грамположительном — у 32 %. Чаще всего диагностирована пневмония. Однако следует помнить, что первичный очаг выявляется не всегда.

В настоящем исследовании эмпирическую (стартовую) терапию проводили с использованием β -лактамов антибиотиков в комбинации с фторхинолонами, аминогликозидами, метронидазолом. Препаратом выбора при КНС был ванкомицин. В случае необходимости стратегию антимикробного лечения пересматривали через 48–72 ч на основе клинических и микробиологических данных, использовали препараты группы карбапенемов (имипенем, меропенем, дорипенем), причем также в комбинации с другими антибактериальными препаратами. Однако, как показано, терапия не всегда эффективна, возможно развитие резистентности к антибиотикам широкого спектра действия и сепсиса. При присоединении такого тяжелого осложнения увеличивается частота летальных исходов. Так, несмотря на то что мы строго придерживались основных принципов антибактериальной терапии (немедленное начало, эмпирическая антибактериальная терапия, ее коррекция после микробиологической идентификации бактериальной инфекции, использование препаратов, действующих преимущественно на грамположительные и грамтрицательные микробы), летальность при грамтрицательном сепсисе составила 57 %, а при грамположительном — 11 %. Безусловно, речь идет о тяжелых больных: с острым и хроническим лейкозом, лимфомами, причем химиорезистентными формами с большой опухолевой массой и подавленным иммунитетом, с гранулоцитопенией тяжелой степени, обусловленной использованием высокодозных режимов химиотерапии.

Необходимо также помнить о роли грибов и вирусов в развитии инфекционных осложнений, что усложняет лечение. Грибковые инфекции (кандидемия и острый диссеминированный кандидоз, инвазивный аспергиллез) возникают на любом этапе противоопухолевой терапии на фоне снижения резистентности организма. Первой ступенью незащищенности больных от условно-патогенных грибов является нейтропения. К факторам риска относятся также следующие: нарушение целостности кожи, слизистой оболочки желудочно-

кишечного тракта (внутривенный катетер, мукозит, диарея, полное парентеральное питание); применение антибиотиков широкого спектра действия; применение глюкокортикоидов, иммуносупрессоров; распространенная поверхностная колонизация *Candida* spp. (2 локализации и более) [21]. Обращает на себя внимание повышение частоты выявления микромицетов в крови больных в последние годы. Так, в 2012 г. микромицеты составили 5,3 % от общего количества выявленных возбудителей. В лечении таких больных мы использовали флуконазол, вориконазол, в тяжелых случаях — каспофунгин.

Нередко одновременно с бактериемией обнаруживаются ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6, что ухудшает течение инфекционного процесса и требует своевременного назначения противовирусных препаратов. Надо учитывать возможную самостоятельную роль ЦМВ, ВЭБ и других вирусов в развитии инфекционного процесса. Этиология пневмоний у больных гемобластомами часто оставалась неустановленной, и они выделялись в малопонятную и клинически бесполезную категорию «идиопатических пневмоний» или «пневмоний неясной этиологии», поскольку диагностика респираторных вирусов не проводилась и бактериям приписывалась первичная и монопольная роль в возникновении пневмоний. Внедрение молекулярно-биологических методов позволило расширить возможности этиологической диагностики и установить значительную роль респираторных вирусов в этиологии пневмоний у иммуносупрессированных онкогематологических больных. Использование комплекса диагностических тестов на основе метода ПЦР-РВ, позволяющего выявлять основных возбудителей респираторных инфекций, позволило установить этиологию инфекционных осложнений в 62 % случаев [20]. Ранее нами было показано значение респираторных вирусов, хламидий и микоплазм при инфекционных осложнениях у онкогематологических больных. Причем в 42 % случаев респираторные инфекции возникали на фоне выявления геномов ЦМВ и ВЭБ в крови. Профилактику и лечение герпес-вирусных инфекций осуществляли с помощью ацикловира, валацикловира, ганцикловира и зовиракса.

Заключение

В заключение обращаем внимание на необходимость постоянного мониторинга возбудителей инфекций у онкогематологических больных, которые часто подвержены различным инфекциям. Развитие тяжелых инфекционных осложнений (пневмонии, сепсиса) нередко происходит на фоне присоединения грибковых инфекций. Представленные материалы показывают, что у больных гемобластомами значительную роль играют вирусы, особенно вирусы группы герпеса, вызывающие иммуносупрессию и способствующие развитию инфекционных осложнений.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Щетинкина Е.Е., Бурылев В.В., Кайтанджан Е.И. и др. Этиология бактериемий и сепсиса у больных гемобластами. Биомедицинский журнал Medline.ru 2014;15(41):511–8. [Shchetinkina E.E., Burylev V.V., Kaytandzhan E.I. et al. The etiology of bacteremia and sepsis in patients with hematological malignancies. Biomeditsinskiy zhurnal Medline.ru = Biomedical Journal Medline.ru 2014;15(41):511–518. (In Russ.)].
2. Кайтанджан Е.И., Волкова С.Д., Бурылев В.В. и др. Герпесвирусные инфекции у иммуносупрессивных больных и инфекционная безопасность гемотрансфузий. Вестник гематологии 2012; VIII(1):4–10. [Kaytandzhan E.I., Volkova S.D., Burylev V.V. et al. Herpesvirus infections in immunocompromised patients, and infectious safety of blood transfusions. Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology 2012; VII(1):4–10. (In Russ.)].
3. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med 2013;39(2):165–228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.
4. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 3-е изд. М.: МИА, 2013. 360 с. [Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Practical Guide. Ed. by: V.S. Savel'ev, B.R. Gelfand 3rd edition. Moscow: MIA, 2013. 360 p. (In Russ.)].
5. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Приказ МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. [Unification of microbiological (bacteriological) methods used in clinical diagnostic laboratories of health care institutions. The Order № 535 of Ministry of Health of the USSR, April 22, 1985. (In Russ.)].
6. Поляк М.С. Определение чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам «методом дисков». СПб., 1997. 20 с. [Polyak M.S. Determination of microorganisms sensitivity to antimicrobial drugs by “disk test”. St.-Petersburg, 1997. 20 p. (In Russ.)].
7. Baker C.N., Stocker S.A., Culver D.H. et al. Comparison of E-test to agar dilution broth microdilution and agar diffusion susceptibility testing techniques by using a special challenge set of bacteria. J Clin Microbiol 1991;29:533–8. PMID: 2037671.
8. Стижак Н.П., Кайтанджан Е.И. Пейзаж микромикот, выделенных из биоматериалов от больных гематологических клиник РосНИИГТ в период 2009–2011 гг. Вестник гематологии 2012;VIII(1):84. [Stizhak N.P., Kaytandzhan E.I. Micromycetes isolated from biological materials from patients in RosNIIGT hematological clinics during 2009–2011. Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology 2012;VIII(1):84. (In Russ.)].
9. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: МК, 2016. 504 с. [Bessmel'tsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Multiple myeloma: Physicians Guide. Moscow: MK, 2016. 504 p. (In Russ.)].
10. Meckes D.G., Shaira K.H., Marquiza A.R. et al. Human tumor virus utilizes exosomes for intercellular communication. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107(47):20370–5. DOI: 10.1073/pnas.1014194107.
11. Henny F.C., Mulder C.J., Lampe A.S., van der Meer J.W. et al. *Branhamella catarrhalis* septicemia in a granulocytopenic patient. Infection 1984;12(3):208–9. PMID: 6590467.
12. Saito H., Anaissie E.J., Khardori N. et al. *Branhamella catarrhalis* septicemia in patients with leukemia. Cancer 1988;61(11):2315–7. PMID: 3130177.
13. Sirwar S.B., Indupalli A.S., Pal R. et al. *Moraxella catarrhalis*: An emerging pathogen in bronchopulmonary infections. Ann Trop Med Publ Health 2013;6(1):76–9. DOI: 10.4103/1755-6783.115208.
14. Leszczynska K., Jakoniuk P., Sacha P.T. et al. Susceptibility of *Branhamella catarrhalis* to antibiotics. Med Dosw Mikrobiol 2004;56:231–7. PMID: 15773499.
15. O'Grady N.P., Aleksander M., Burns L.A. et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Am J Infect Control 2011;39 (4 Suppl 1):1–34. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.01.003.
16. Bender J.W., Hughes W.T. Fatal *Staphylococcus epidermidis* sepsis following bone marrow transplantation. Johns Hopkins Med J 1980;146:12–5. PMID: 6986499.
17. Wade J.C., Schimpff S.C., Newman K.A. et al. *Staphylococcus epidermidis*: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. Ann Intern Med 1982;97:503–8. PMID: 7125409.
18. Fuller A.K., Uglik K.M., William J. Savage W.J. et al. Bacterial Culture Reduces but Does Not Eliminate the Risk of Septic Transfusion Reactions to Single Donor. Transfusion 2009;49(12):2588–93. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02348.x.
19. Багирова Н.С. Таксономическая структура и резистентность к антибиотикам возбудителей инфекций кровотока у онкогематологических больных. Клиническая онкогематология 2015;8(2):191–200. [Bagirova N.S. Taxonomic structure and antibiotic resistance of blood pathogens in patients with hematological malignancies. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2015;8(2):191–200. (In Russ.)].
20. Чеботкевич В.Н., Бурылев В.В., Кайтанджан Е.И. и др. Этиологические и клинические особенности инфекционных осложнений при лейкозах. Онкогематология 2010;4:14–9. [Chebotkevich V.N., Burylev V.V., Kaytandzhan E.I. et al. Etiological and clinical features of infection in leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2010;4:14–9. (In Russ.)].
21. Клишко Н.Н. Диагностика и лечение кандидемии и острого диссеминированного кандидоза. Cosilium Medicum 2003;6:342–6. [Klimko N.N. Diagnosis and treatment of candidemia and acute disseminated candidiasis. Cosilium Medicum 2003;6:342–6. (In Russ.)].
22. Клишко Н.Н., Пестова Л.А., Колбин А.С. и др. Эффективность и безопасность применения каспофунгина при инвазивном аспергиллезе у гематологических больных. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2007;9(2):153–61. [Klimko N.N., Pestova L.A., Kolbin A.S. et al. Efficacy and safety of caspofungin in hematological patients with invasive aspergillosis. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Therapy 2007;9(2):153–61. (In Russ.)].