

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2012
УДК -616.155

**ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ОПОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ
В СЕВЕРНОМ РЕГИОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Н.Б. Булиева, В.Ф. Ушаков, Т.В. Шашкова

ГОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,
г. Ханты-Мансийск

Иммунопатологические процессы при онкологических заболеваниях крови интенсивно изучаются в настоящее время, как отечественными, так и зарубежными исследователями. Спектр возможных направлений исследований в данной области достаточно широк. Тем не менее, имеющиеся в литературе сообщения по данной тематике не касаются специфики отдельных заболеваний и лишь ограниченно характеризуют отдельные иммунологические параметры.

Ключевые слова: гемобластозы, оппортунистические инфекции, вирусы, бактерии, грибы, сепсис.

Как известно, у больных гемобласто-зами (ГБЛ) имеются все необходимые условия для развития оппортунистических инфекций (ОИ): дефицит иммунореактивности и воздействие иммунодепрессивных методов лечения [4,5,9]. У этих пациентов инфекции, нередко, имеют нозокомиальную («госпитальную») природу, протекают крайне тяжело, и плохо поддаются терапии, в связи с высокой резистентностью возбудителей [1,2,12]. В роли возбудителей оппортунистической инфекции, в данном случае, выступает широкий спектр бактерий, вирусов, грибов и простейших, способных проявлять свои патогенные свойства на фоне нарушения механизмов иммунореактивности [6,8].

Целью настоящего исследования было изучить этиологическую характеристику оппортунистической инфекции у больных лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), проживающих в условиях Севера.

Задачей исследования было оценить частоту возникновения ОИ среди больных ГБЛ. В эпидемиологии данный показатель представляется как инцидентность

(incidence), т.е. результат измерения частоты возникновения случаев заболевания в популяции риска, а именно среди тех лиц, у которых существует вероятность возникновения данного заболевания. Мы рассчитывали только *кумулятивную инцидентность* – отношение количества случаев заболевания за определенный период времени, к численности популяции риска.

Материалы и методы

Для выяснения этиологической структуры инфекционных осложнений за пятилетний период с 2006 г. по 2010 г. было обследовано 260 больных ЛПЗ, которые проживали на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры: неходжкинские лимфомы (НХЛ) – 109 чел., лимфома Ходжкина (ЛХ) – 30 чел., хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – 69 чел., множественная миелома (ММ) – 51 чел. Для реализации данного исследования проводилось микробиологическое исследование материала больных, с последующим выделением и идентификацией чистой культуры возбудителя посредством коммерческих тест-систем, для вирусных инфекций – с использованием ИФА и ПЦР.

Спектр и разнообразие ОИ, выявленных как результат исследования, был представлен всеми группами инфекций по таксономической классификации.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований у большинства пациентов, проживающих в северном регионе, выявлены инфекции, в этиологии которых фигурировали бактериальные возбудители (рис. 1). Ведущее место в структуре бактери-

альных инфекций занимали представители родов *H. influenzae* (НХЛ – 35,8%, ЛХ – 26,7%, ХЛЛ – 37,7%, ММ – 29,4%) и *Mycoplasma* (НХЛ – 29,4%, ЛХ – 30,0%, ХЛЛ – 39,1%, ММ – 19,4%), а также грамположительной микрофлоры родов *Streptococcus* (НХЛ – 20,2%, ЛХ – 13,3%, ХЛЛ – 17,4%, ММ – 15,7%) и *Staphylococcus* (НХЛ – 14,7%, ЛХ – 13,3%, ХЛЛ – 13,0%, ММ – 15,7%).

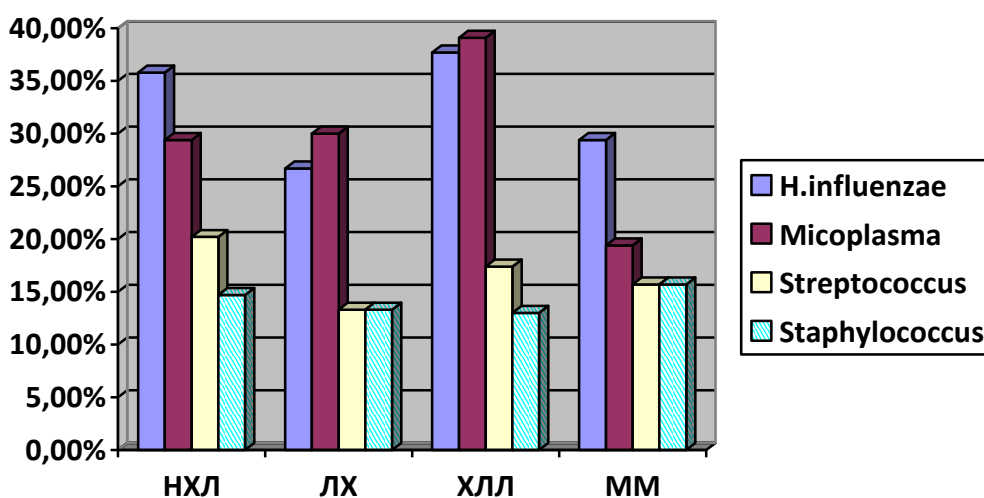


Рис. 1

Частота выделения грамотрицательной микрофлоры была несколько меньше, чем грамположительной. При эпидемиологическом анализе выявлена тенденция к преобладанию представителей родов *Escherichia* (НХЛ – 10,1%, ЛХ – 6,7%, ХЛЛ – 11,6%, ММ – 7,8%), *Acinetobacter* (НХЛ – 10,1%, ЛХ – 6,7%, ХЛЛ – 10,1%, ММ – 5,9%), *Enterococcus* (НХЛ – 8,3%, ЛХ – 3,3%, ХЛЛ – 14,5%, ММ – 7,8%), *Klebsiella* (НХЛ – 4,6%, ЛХ – 3,3%, ХЛЛ – 11,6%, ММ – 5,9%), *Pseudomonas* (НХЛ – 5,5%, ЛХ – 3,3%, ХЛЛ – 11,6%, ММ – 7,8%). Следует отметить, что инфекции бактериальной природы у больных ЛХ, как грамположительная, так и грамотрицательная флора выявлялись достоверно меньше, чем при других формах ГБЛ (табл. 1).

При анализе распространенности грибковых инфекций у больных ГБЛ Ханты-Мансийского автономного округа, распределение не имело выраженных различий среди ХЛЛ и ММ. В то же время, отмечена тенденция к более частой выявляемости микотических инфекций рода *Candida* у пациентов с НХЛ. Представители рода *Aspergillus* идентифицированы в 5,5% среди пациентов с НХЛ, 7,2% – среди ХЛЛ, 3,9% – при наличии ММ. При ЛХ в группе проспективного наблюдения данный возбудитель установлен не был. Соотношение *A. fumigatus* против *A. flavus* в изучаемых группах можно представить как: НХЛ – 3,7%, ХЛЛ – 5,8%, ММ – 2,0% (*A. fumigatus*) против 1,8% (НХЛ), 1,4% (ХЛЛ), 2,0% (ММ) – *A.*

flavus. Распространенность представителей рода *Candida* была достоверно выше у больных НХЛ (17,4%), чем при других формах ГБЛ (ЛХ – 13,3%, ХЛЛ – 10,1%, ММ – 5,9%). Представители *C. albicans* идентифицированы в 11,0% (НХЛ), 3,3% (ЛХ), 7,2% (ХЛЛ), 5,9% (ММ), а соотно-

шение *C. tropicalis* можно представить как 2,7% (НХЛ), 3,3% (ЛХ), 1,4% (ХЛЛ). Интересным является тот факт, что представители *C. tropicalis* и *grabrata* не выявлялись при ММ, *C. grabrata* – при ЛХ, *C. krusei* – при ХЛЛ. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 1

Этиологическая характеристика оппортунистической инфекции у больных неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина Ханты-Мансийского автономного округа

	Неходжкинские лимфомы n=109	Лимфома Ходжкина n=30
<i>Бактериальные инфекции</i>		
Streptococcus spp.	22 (20,2%)	4 (13,3%)
• Str. viridans	16 (14,7%)	2 (6,65%)
• Str. pyogenes	6 (5,5%)	2 (6,65%)
Enterococcus spp.	9 (8,3%)	1 (3,3%)
• Enterococcus faecalis	9 (8,3%)	1 (3,3%)
Ps. aeruginosa	6 (5,5%)	1 (3,3%)
H. influenzae	39 (35,8%)	8 (26,7%)
M. pneumoniae	32 (29,4%)	9 (30,0%)
Klebsiella spp.	5 (4,6%)	1 (3,3%)
• Klebsiella pneumoniae	5 (4,6%)	1 (3,3%)
Staphylococcus spp.	16 (14,7%)	4 (13,3%)
• Staph. epidermidis	11 (10,1%)	3 (10,0%)
• Staph. aureus	5 (4,6%)	1 (3,3%)
E. coli	10 (10,1%)	2 (6,7%)
Acinetobacter	10 (10,1%)	2 (6,7%)

% – процент случаев высева групп возбудителей или отдельных их видов от общего количества больных.

Таблица 2

Этиологическая характеристика оппортунистической инфекции у больных хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой Ханты-Мансийского автономного округа

	Хронический лимфолейкоз n=69	Множественная миелома n=51
<i>Грибковые инфекции</i>		
Aspergillus spp.	5 (7,2%)	2 (3,9%)
• Aspergillus fumigatus	4 (5,8%)	1 (2,0%)
• Aspergillus flavus	1 (1,4%)	1 (2,0%)
Candida spp.	7 (10,1%)	5 (5,9%)
• C. albicans	5 (7,2%)	3 (5,9%)
• C. tropicalis	1 (1,4%)	-
• C. grabrata	1 (1,4%)	-
• C. krusei	-	2 (3,9%)

% – процент случаев высева групп возбудителей или отдельных их видов от общего количества больных.

Результаты собственных исследований также свидетельствовали о том, что, в целом, в структуре инфекционных осложнений при НХЛ и ХЛЛ преобладали вирусные инфекции (108 положительных результатов – антител-маркеров активного процесса – на 109 пациентов с НХЛ и 68 положительных результатов на 69 больных с ХЛЛ). В этиологической структуре инфекционных осложнений доминировали положительные результаты иммунологических исследований на Epstein-Barr virus (НХЛ – 65,1%, ХЛЛ – 76,8%,

при ЛХ и ММ всего 10,0 и 5,9%), результаты анализов на Cytomegalovirus можно представить как – 11,0% (НХЛ), 5,8% (ХЛЛ), 7,8% (ММ), далее – Н. virus (НХЛ – 12,8%, ЛХ – 3,3%, ХЛЛ – 5,8%, ММ – 5,9%). Случаи положительных результатов на Н. simplex virus составили – 9,2% (НХЛ), 4,3% (ХЛЛ), 3,9% (ММ), Н. zoster – 3,7% (НХЛ), 3,3% (ЛХ), 1,4% (ХЛЛ), 2,0% (ММ). Маркеры репликации Hepatitis B Virus верифицированы у 10,1% НХЛ, 3,3% ЛХ, 10,1% ХЛЛ, 7,8% ММ (рис. 2).

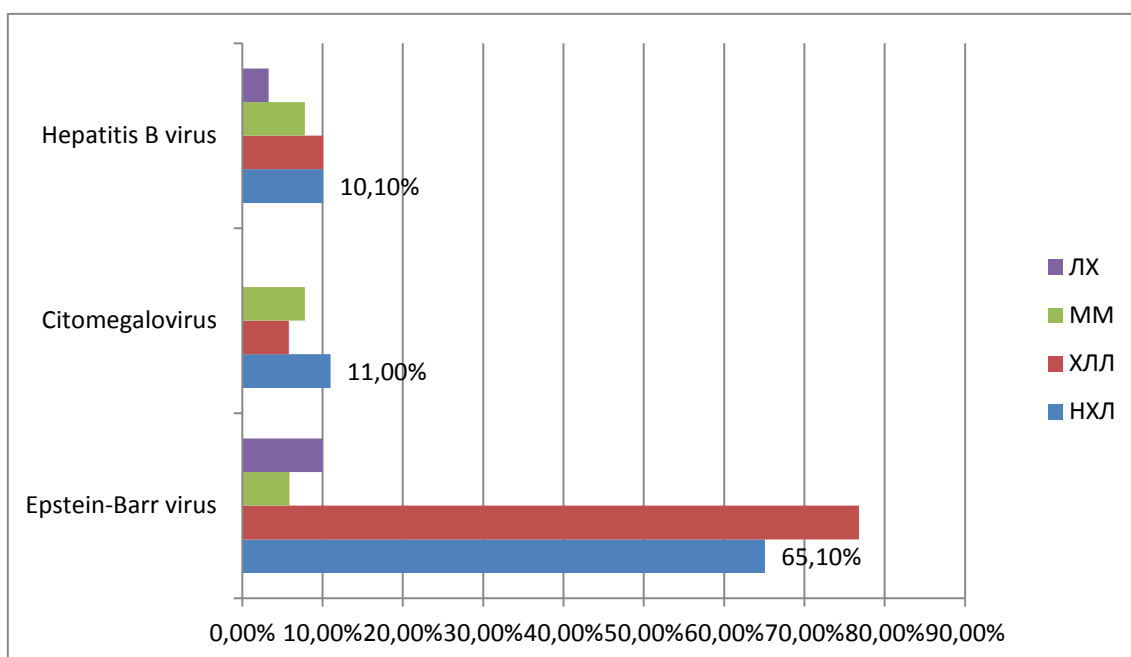


Рис. 2. Частота встречаемости вирусной инфекции при лимфопролиферативных заболеваниях

Следует также обратить внимание, что ведущее место в этиологической структуре инфекционных осложнений занимали микст-инфекции: 58,7% при НХЛ, 23,3% при ЛХ, 68,1% у больных с ХЛЛ, 29,4% – в случае ММ. Распределение характера инфекционных осложнений, в зависимости от локализации процесса и формы ГБЛ, у больных, включенных в проспективное наблюдение, представлено в таблице 3.

Следует отметить преобладание инфекций ДС при всех формах ГБЛ, из которых соотношение бронхитов можно представить как 38,5% (НХЛ), 30,0% (ЛХ), 34,8% (ХЛЛ), 21,6% (ММ), пневмоний – 16,5% (НХЛ), 6,7% (ЛХ), 11,6% (ХЛЛ), 15,7% (ММ), фарингитов – 12,8% (НХЛ), 16,7% (ЛХ), 18,8% (ХЛЛ), 19,6% (ММ), синуситов – 13,8% (НХЛ), 6,7% (ЛХ), 7,2% (ХЛЛ), 11,8% (ММ). Инфекции МПС составили следующее: пиело-

нефриты – 10,1% (НХЛ), 6,7% (ЛХ), 11,6% (ХЛЛ), 21,6% (ММ), циститы/уретриты – 6,4% (НХЛ), 3,3% (ЛХ), 7,2% (ХЛЛ), 11,8% (ММ), вагиниты/вульвовагиниты (среди женщин) – 35,6% (НХЛ), 33,3% (ЛХ), 31,2% (ХЛЛ), 27,8% (ММ).

Инфекционные поражения ЖКТ бы-

ли представлены стоматитами – 7,3% (НХЛ), 3,3% (ЛХ), 7,2% (ХЛЛ), 9,8% (ММ), энтеритами – 6,4% (НХЛ), 6,7% (ЛХ), 13,0% (ХЛЛ), 7,8% (ММ), язвенно-некротическим колитом – 11,0% (НХЛ), 3,3% (ЛХ), 7,2% (ХЛЛ), 5,8% (ММ) и вирусным гепатитом В – 10,1% (НХЛ), 3,3% (ЛХ), 10,1% (ХЛЛ), 7,8% (ММ).

Таблица 3

Характеристика инфекционных осложнений у больных, включенных в проспективное исследование

	НХЛ n=109	ЛХ n=30	ХЛЛ n=69	ММ n=51
<i>Инфекции дыхательной системы</i>				
Бронхиты	42 (38,5%)	9 (30,0%)	24 (34,8%)	11 (21,6%)
Пневмонии	18 (16,5%)	2 (6,7%)	8 (11,6%)	8 (15,7%)
Фарингиты	14 (12,8%)	5 (16,7%)	13 (18,8%)	10 (19,6%)
Синуситы	15 (13,8%)	2 (6,7%)	5 (7,2%)	6 (11,8%)
<i>Инфекции мочеполовой системы</i>				
Пиелонефриты	11 (10,1%)	2 (6,7%)	8 (11,6%)	11 (21,6%)
Циститы/уретриты	7 (6,4%)	1 (3,3%)	5 (7,2%)	6 (11,8%)
Вагиниты/ вульвовагиниты	16 (35,6%) п.женщин=45	3 (33,3%) п.женщин=9	5 (31,2%) п.женщин=16	5 (27,8%) п.женщин=18
<i>Инфекции желудочно-кишечного тракта</i>				
Стоматиты	8 (7,3%)	1 (3,3%)	5 (7,2%)	5 (9,8%)
Энтериты	7 (6,4%)	2 (6,7%)	9 (13,0%)	4 (7,8%)
Язвенно-некротический колит	12 (11,0%)	1 (3,3%)	5 (7,2%)	3 (5,8%)
Гепатит В	11 (10,1%)	1 (3,3%)	7 (10,1%)	4 (7,8%)
Сепсис	5 (4,6%)	-	7 (10,1%)	1 (1,9%)

% – процент случаев высева групп возбудителей или отдельных их видов от общего количества больных.

Следует отметить, что течение лимфопролиферативного заболевания нередко осложняется развитием сепсиса. Это было подтверждено результатами наших исследований. Общее количество случаев сепсиса составило 13 человек, из них с НХЛ – 5 чел., ХЛЛ – 7 чел., ММ – 1 чел.

Выводы

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о полиэтиологичности инфекционных осложнений у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. Учитывая иммунодепрессивное состояние, проблема оппортунистических инфекций у этой категории пациентов остается актуальной и потому представляется актуальной разработка иммунологических, микробиологических и клинических критериев ранней диагно-

стики инфекционно-воспалительных осложнений с целью назначения профилактического лечения.

Литература

1. Алексеева Т.Р. Лучевая диагностика инфекционных поражений легких у больных гемобластозами / Т.Р. Алексеева // Онкогематология. – 2007. – №2. – С. 50-59.
2. Антонов В.Г. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности / В.Г. Антонов, В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, №1. – С. 8-19.
3. Багирова Н.С. Бактериемии у больных гемобластозами / Н.С. Багирова,

- Н.В. Дмитриева // Проблемы гематологии. – 2002. – № 4. – С. 21-33.
4. Бакиров Б.А. Особенности эпидемиологии хронических лейкозов в Республике Башкортостан (1999-2008 гг.) / Б.А. Бакиров, А.В. Варшавский // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: материалы международной конференции. – Ереван; Степанакерт, 2010. – С. 50-51.
 5. Гемобластозы на территории России: распространенность и смертность (1999-2007 гг.) / И.А. Бондаренко [и др.] // Вестник гематологии. – 2010. – Т. 6, №2. – С. 18-19.
 6. Вирусные инфекции у онкологических больных / Г.И. Сторожаков [и др.] // Энциклопедия клинической онкологии / под ред. М.И.Давыдова, Г.Л. Вышковского. – М.:РЛС, 2005. – С. 888-894.
 7. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 240 с.
 8. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитным состоянием / М.Ю. Калугина [и др.] // Журн. микробиол. – 2009. – № 1. – С. 79-80.
 9. Эпидемиологические аспекты онкогематологических заболеваний в регионе Сибири и Дальнего Востока в 1989-1998 гг. / Л.Ф. Писарева [и др.] / Сиб. Онкол. Журн. – 2002. – №3-4. – С. 133-137.
 10. Bell J.M. Development of a Disk Diffusion Method for Testing *Moraxella catarrhalis* Susceptibility Using Clinical and Laboratory Standards Institute Methods: a SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report / M.J. Bell // Journal of Clinical Microbiology. – 2009. – Vol. 47, №7. – P. 2187-2193.
 11. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review / K. Hodgson [et al.] // Haematol. – 2011. – Vol. 96. – P. 752-761.
 12. Morrison V.A. Management of Infectious Complications in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia / V.A. Morrison // Hematology. – 2007. – №1. – P. 332-338.

ETIOLOGIC CHARACTERISTICS OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES IN THE NORTHERN REGION OF THE RUSSIAN FEDERATION

N.B. Bulieva, V.F. Ushakov, T.V. Shashkova

Immunological processes in the blood of cancer are being studied intensively at the present time, both domestic and foreign researchers. The range of possible directions of research in this area is quite wide. However, the published reports on this subject does not relate to the specifics of individual diseases, and only partially characterize some immunological parameters.

Key words: hemoblastoses, opportunistic infections, viruses, bacteria, fungi, sepsis.

Булиева Наталья Борисовна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ХМГМА;

Ушаков Валерий Феофанович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ХМГМА;

Шашкова Татьяна Владимировна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ХМГМА.

628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Энгельса, д. 56, кв. 47.

Тел.: 89129049760.

E-mail: nat-bulieva@yandex.ru.