

© Коллектив авторов, 2007

Ю.В. Румянцева¹, Е.Г. Мансурова¹, С.Р. Варфоломеева¹, В.Н. Тимофеева²,
Л.Г. Фечина³, Н.Б. Югина⁴, Г.М. Сычева⁵, Д.В. Литвинов^{1,6}, Н.В. Мякова^{1,6},
Т.В. Шаманская^{1,7}, Е.В. Инюшкина⁷, В.А. Ясковец⁸, С.А. Дугкин⁹, М.Ю. Горошкова⁹,
Г.В. Быкова¹⁰, А.И. Карачунский¹

ЗНАЧИМОСТЬ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И СПЕКТР ВЫСЕВАЕМЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ

¹ФГУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва;

²Ульяновская областная детская клиническая больница, г. Ульяновск, РФ;

³Центр детской онкологии и гематологии областной детской клинической больницы, г. Екатеринбург, РФ;

⁴Городская детская клиническая больница, г. Воронеж, РФ; ⁵Областная детская клиническая больница, г. Курск, РФ;

⁶Российская детская клиническая больница, Москва; ⁷Московский областной онкологический диспансер,

г. Балашиха, РФ; ⁸Могилевская областная детская больница, г. Могилев, Беларусь;

⁹Городская детская клиническая больница №4, г. Новокузнецк, РФ;

¹⁰Краевая детская клиническая больница, г. Ставрополь, РФ

С целью оценки частоты использования микробиологических исследований в диагностике инфекций и спектра преобладающих в настоящее время микроорганизмов проведено мультицентровое исследование, в котором участвовали 10 клиник России. Проводилась проспективная регистрация лечащим врачом инфекционных эпизодов (ИЭ) с помощью специально составленной анкеты в период с ноября 2003 г. по август 2004 г. В анализ вошли данные о 435 ИЭ у 229 пациентов. Из 435 проанализированных ИЭ микробиологические исследования проводились в 270 (62,1%). В 45% ИЭ проводилось только одно исследование. При отсутствии видимого очага инфекции частота произведения посевов уменьшается до 42%. Также количество произведенных посевов достоверно меньше при отсутствии нейтропении (54,9% против 66,1% при нейтрофилах $>0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) и предшествующем амбулаторном лечении (54,9% против 67,3% при стационарном лечении). В посевах преобладала грамположительная флора (49%). Грибковая флора высевалась в 13,7% случаев, грамотрицательная – в 19,5%, смешанная флора – в 16,8% случаев. Среди комбинаций преобладало сочетание грамположительных кокков и грибов рода *Candida*. При наличии агранулоцитоза (особенно при длительности его более 7 дней) частота выделения грибковой и смешанной флоры еще более увеличивается и достигает 22% и 28% соответственно. Среди высевов смешанной флоры значительно увеличивается количество высевов комбинаций грамотрицательной флоры и грибов. При проведении терапии основного заболевания амбулаторно непосредственно перед развитием ИЭ грамположительная флора доминирует в посевах (53%), и ее идентификация снижается до 35% при длительном нахождении пациента в стационаре. Результаты данной работы могут помочь в определении схем эмпирической антибактериальной терапии у таких больных и выработать единые подходы к назначению антимикробной терапии у детей, получающих полихимиотерапию по современным протоколам.

We performed microbiologic identification of infections in children treated with chemotherapy. The aim of the study was to evaluate the efficacy of microbiologic identification and trends in the spectrum of pathogens. Ten hospitals in Russia participated in the study from November 2003 until August 2004. The infection registrations were conducted using questionnaire. Analysis included the data on 435 infection episodes (IE) in 229 patients. Microbiologic evaluation was performed in 270 of 435 IE (62,1%). Repeated tests were done in 55% of cases. Microbiologic tests were performed only in 42% of patients with infection of unknown origin. Significantly lower number of tests were done in patients without neutropenia (54,9% vs 66,1%) and with preceding outpatient treatment (54,9% vs 67,3%). Gram-positive bacteria accounted for 49% of isolated pathogens followed by Gram-negative bacteria (19,5%), mixed flora (16,8%) and fungi (13,7%). The combination of gram-positive cocci and *Candida spp.* prevailed in mixed flora isolates. In neutropenic patients (notably, if neutropenia duration exceeded 7 days) fungi and mixed flora were isolated in 22% and 28% of cases, respectively. The frequency of gram-negative bacteria and fungal isolates considerably increased by prolonged hospitalization. The Gram-positive bacteria were more predominant in outpatients on chemotherapy in comparison to inpatients (53% and 35% of isolates, respectively). The results of this study can be helpful in definition of empirical antibacterial therapy and provide the unified approach to this therapy in children with malignancies treated with chemotherapy.

Разнообразные септические осложнения являются ведущей причиной летальности, не связанной с прогрессированием опухоли. Известно, что быстрое развитие инфекции обусловлено нарушениями, вызванными как самим заболеванием, так и иммуносупрессивным действием противоопухолевой терапии. Угнетение костномозгового кроветворения, снижение количества основных клеток-эффекторов иммунной системы, нарушение целостности и функционирования естественных анатомических барьеров вследствие противоопухолевой терапии значительно увеличивают риск проникновения экзогенных инфекционных возбудителей [1–3]. Частота инфекционных осложнений начинает возрастать при снижении уровня гранулоцитов ниже 500 в мм^3 и значительно увеличивается при приближении числа гранулоцитов к нулевому уровню. При этом микроорганизмы, которые в обычных условиях колонизируют слизистые оболочки и не считаются патогенными, могут проникать через нарушенные тканевые барьеры и вызывать инфекции, сопровождающиеся бактериемией. У больных с гранулоцитопенией также существенно возрастает вероятность колонизации и последующего инфицирования грибами рода *Candida* и *Aspergillus* [4, 5]. Практически любой микроорганизм может стать причиной неконтролируемого септического процесса в период интенсивной химиотерапии. Адекватная антибактериальная терапия в первые часы развития инфекционного процесса – очень важный, но не единственный шаг. Мониторинг микрофлоры является важнейшим моментом в лечении инфекционных осложнений у онкологических больных [4–6].

В 2003–2004 гг. нами было организовано проспективное исследование инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Суть работы заключалась в проспективной регистрации инфекционных эпизодов (ИЭ) в

отделениях онкологии и гематологии, произошедших за фиксированный промежуток времени, с помощью специальных анкет. Фрагмент данного исследования, посвященный анализу эффективности микробиологического мониторинга, представлен в данной статье.

Материалы и методы исследования

Основой данного исследования являлась проспективная регистрация врачом отделения-участника ИЭ с помощью специально разработанной анкеты. Регистрацию инфекций проводили в 10 клиниках России и Беларуси в период с ноября 2003 г. по август 2004 г. Продолжительность сбора информации в каждой клинике составила от 4 до 10 мес (медиана – 7 мес). Каждая анкета представляла собой сведения об отдельном ИЭ у конкретного больного и включала как общие данные о пациенте (возраст, пол, диагноз, этап терапии), так и специальную информацию о наличии нейтропении, лихорадки, выявленных очагах инфекции, получаемой антибактериальной терапии, проведенных микробиологических исследованиях и предшествующем инфекционном анамнезе. Основанием для заполнения анкеты являлись критерии включения в исследование:

- 1) диагноз злокачественного заболевания;
- 2) возраст пациента до 18 лет;
- 3) необходимость назначения антибактериальной терапии;
- 4) нахождение пациента в отделении-участнике исследования;
- 5) временные рамки исследования;
- 6) адекватное заполнение анкеты.

Всего получено 450 анкет. В окончательный анализ вошли данные о 435 ИЭ (15 было исключено из-за несоответствия критериям включения в исследование), зарегистрированных у 229 пациентов (120 мальчиков и 109 девочек в возрасте от 3 мес до 18 лет, медиана возраста 7 лет). В табл. 1 представлены данные о распределении пациентов

Таблица 1

Распределение пациентов и ИЭ по клиникам

Клиники/города	Число пациентов	Число ИЭ	Начало регистрации	Окончание регистрации
Балашиха	39	59	Ноябрь 2003	Июнь 2004
Ульяновск	26	57	Ноябрь 2003	Август 2004
Екатеринбург	40	76	Декабрь 2003	Май 2004
Воронеж	17	38	Ноябрь 2003	Август 2004
Ставрополь	7	10	Ноябрь 2003	Февраль 2004
Курск	5	12	Ноябрь 2003	Май 2004
Могилев	19	44	Декабрь 2003	Май 2004
Москва	53	94	Ноябрь 2003	Июль 2004
Новокузнецк	23	45	Ноябрь 2003	Май 2004
Итого	229	435		

и ИЭ по клиникам. Распределение больных по основному диагнозу представлено в табл. 2.

Для оценки возможного влияния предшествующих госпитализаций на частоту проведения посевов и спектр высеваемых микроорганизмов мы разделили все ИЭ на 4 группы: предшествующее лечение проводилось амбулаторно; стационарно менее 1 мес, стационарно 1–3 мес и стационарно более 1 мес. В анализ этой части работы вошло 429 ИЭ.

При изучении влияния нейтропении критерием служил уровень нейтрофилов $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Влияние длительности сохранения нейтропении проанализировано на 204 ИЭ.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel, Microsoft Access, STATISTICA for Windows 6.0 и Biostat с использованием однофакторного дисперсионного анализа, с дальнейшим анализом по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. При сравнении групп по качественным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Из 435 проанализированных ИЭ микробиологические исследования проводились в 270 (62,1%). Всего было произведено 653 посева из различных источников (см. рисунок). У каждого больного обследовалось от одного до 6 возможных очагов инфекции. В среднем произведено $1,87 \pm 0,12$ посевов на один ИЭ; медиана – 1 (от 1 до 11 посевов). В 74 ИЭ производились повторные посева из одного источника, общим количеством

Таблица 2

Распределение пациентов по основному диагнозу

Диагноз	Количество пациентов	
	n	%
Острый лимфобластный лейкоз	134	58,5
Острый миелобластный лейкоз	15	6,6
Неходжкинские лимфомы	17	7,4
Лимфогранулематоз	10	4,3
Опухоли костей	10	4,3
Мягкотканые саркомы	8	3,5
Примитивные нейроэктодермальные опухоли	5	2,2
Нейробластома	7	3,1
Нефробластома	8	3,5
Тератобластома	4	1,8
Опухоли ЦНС	5	2,2
Другие	6	2,6
Итого	229	100

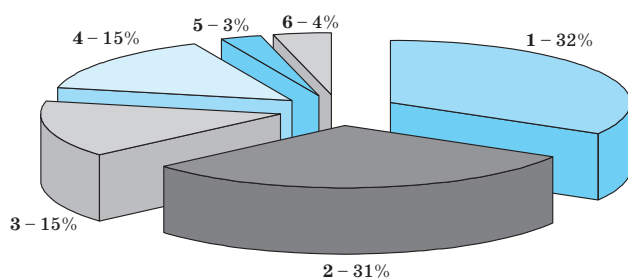


Рисунок. Источники материала для микробиологических исследований.

1 – кровь, 2 – носоглотка, 3 – кал, 4 – моча, 5 – кожа, 6 – другие.

140. В 10 из них патогенный микроорганизм выделен только при проведении повторных посевов.

Из всех произведенных исследований положительные высевы зарегистрированы в 181 ИЭ (67%). Общее количество положительных исследований составило 273 (41,8%) с высеvom от одного до 3 патогенных микроорганизмов. Один микроорганизм идентифицирован в 189 случаях (69,2%), 2–3 микроорганизма – в 84 случаях (30,8%). Доля положительных посевов зависела от источника материала (табл. 3). Чаще всего патогенная флора высевалась из кишечника, а также инфицированных областей мягких тканей и кожи. В 39 ИЭ наблюдался положительный высеvom из нескольких очагов инфекции, в 24 ИЭ – одного и того же микроорганизма.

При увеличении количества произведенных посевов в одном ИЭ частота идентификации микроорганизма закономерно увеличивалась (один посев на ИЭ – 53,7% ИЭ с положительным высеvom; 2–3 посева – 71,3% и 4–5 и более посевов – 87,3%; $p < 0,0001$).

При анализе частоты проведения микробиологических исследований в зависимости от характеристик ИЭ нами были получены следующие данные. Обнаружилось, что при отсутствии видимого очага инфекции частота произведения посевов значительно меньше (табл. 4). При наличии только лихорадки без видимого очага инфекции частота проведения микробиологических исследований составила только 42%, в то время как при наличии очага – более 60% ($p < 0,0001$). Среднее количество инфекционных очагов на одного пациента было достоверно выше в группе пациентов, которым проводились микробиологические исследования (группа с посевами – $1,16 \pm 0,04$; группа без посевов – $0,83 \pm 0,05$; $p < 0,05$). Длительность сохранения инфекционного очага также была больше в группе пациентов, которым производились посева (группа с посевами – $7,81 \pm 0,5$; группа без посевов – $5,60 \pm 0,34$; $p < 0,05$).

Длительность лихорадки во время ИЭ не оказывала влияния на количество производимых посевов (группа без посевов – $3,52 \pm 0,33$ дня; группа с посевами – $4,12 \pm 0,31$ дня; $p = 0,2$), так же как и

Таблица 3

Количество положительных высевов в зависимости от источника материала

Показатели		Кровь	Моча	Кал	Носоглотка	Мягкие ткани/кожа
ИЭ	Всего*	158	62	66	149	19
	Результат положительный	31 (19,6%)	10 (16,1%)	44 (66,7%)	114 (76,5%)	15 (78,9%)
Посевы	Всего**	229	88	109	179	19
	Результат положительный	35 (15,3%)	16 (18,2%)	66 (60,6%)	132 (73,7%)	15 (78,9%)

* Количество ИЭ, когда производились посевы материала из соответствующего источника; ** количество посевов из данного источника всего (включая повторные исследования у одного пациента на протяжении одного ИЭ).

Таблица 4

Структура посевов в зависимости от типа ИЭ

Тип ИЭ	Кол-во ИЭ всего	Кол-во ИЭ с проведением посевов		Кол-во ИЭ с наличием положительных высевов	
		n	%	n	%
Лихорадка без видимого очага инфекции	74	31	41,9	12	38,7
Видимый очаг инфекции без лихорадки	63	39	61,9	26	66,7
Лихорадка при наличии видимого очага	298	198	66,4	146	71,7

возраст пациента (младше 10 лет – 59,8% ИЭ с проведением посевов; старше 10 лет – 65,2%; $p=0,3$). Однако при анализе структуры посевов оказалось, что у подростков значительно чаще производятся посевы из носоглотки (младше 10 лет – 49,4% от всех произведенных посевов; старше 10 лет – 64,5%; $p=0,021$).

При отсутствии нейтропении (нейтрофилы >500 /мкл) количество производимых посевов было меньше (и количество ИЭ с проведенными посевами, и количество посевов на один ИЭ), хотя процент положительных результатов не менялся (табл. 5).

Интересно отметить, что при отсутствии видимого очага инфекции в носоглотке или в кишечнике количество производимых посевов из этих мест

было значительно меньше, причем процент положительных результатов остается достаточно высоким (табл. 6).

При анализе влияния сроков предыдущей госпитализации на количество и спектр производимых исследований была обнаружена тенденция к увеличению числа посевов с увеличением срока предшествующей ИЭ госпитализации (табл. 7). При проведении терапии основного заболевания амбулаторно количество ИЭ с проведением посевов и количество посевов на 1 ИЭ было меньше. Также было выявлено, что с увеличением срока госпитализации статистически достоверно уменьшалась частота микробиологической идентификации возбудителя (с 71,8% до 54,7%) (табл. 7).

Таблица 5

Структура посевов в зависимости от наличия или отсутствия нейтропении

Нейтропения, кл/мкл	Кол-во ИЭ всего	Кол-во ИЭ с проведением посевов			Кол-во ИЭ с наличием положительных высевов			Кол-во посевов на 1 ИЭ	
		n	%	p	n	%	p	n	p
<500	233	159	68,2	0,02	107	67,3	0,91	2,84±0,18	<0,01
>500	202	111	55,0		74	66,7		1,87±0,12	

Таблица 6

Структура посевов в зависимости от наличия или отсутствия очага инфекции

Очаги инфекции	Кол-во ИЭ всего	Кол-во ИЭ с проведением посевов			Кол-во ИЭ с наличием положительных высевов		
		п	%	р	п	%	р
Имеется очаг инфекции в носоглотке	215	113	52,6	<0,001	89	78,8	0,312
Отсутствует очаг инфекции в носоглотке	220	35	15,9		24	68,6	
Имеется очаг инфекции в кишечнике	72	42	58,3	<0,001	30	71,4	0,308
Отсутствует очаг инфекции в кишечнике	363	25	6,9		14	56	

Таблица 7

Структура посевов в зависимости от наличия и длительности предшествующей госпитализации

Амбулаторное и стационарное лечение	Кол-во ИЭ всего	Кол-во ИЭ с проведением посевов			Кол-во ИЭ с наличием положительных высевов			Кол-во посевов на 1 ИЭ	
		п	%	р	п	%	р		р
Амбулаторно	142	78	54,9	0,112	56	71,8	0,018	1,83±0,17	<0,001
Стационарно <1 мес	99	66	66,7		52	78,8		2,88±0,26	
Стационарно 1–3 мес	96	63	65,6		38	60,3		2,89±0,24	
Стационарно >3 мес	92	64	69,6		35	54,7		2,25±0,23	

В целом среди идентифицированных микроорганизмов преобладала грамположительная флора (50%). Грибковая флора высевалась в 13,7% случаев, грамотрицательная – в 19,6%. Также необходимо отметить, что достаточно часто отмечалась идентификация смешанной флоры – 40 случаев (16,7%), причем среди комбинаций преобладало сочетание грамположительных кокков и грибов рода *Candida* (табл. 8).

Таблица 8

Микробный спектр позитивных посевов (все источники)*

Грамположительная флора	120 (50%)
Грамотрицательная флора	47 (19,7%)
Грибковая флора	33 (13,7%)
Смешанная флора	40 (16,7%)
Гр ⁺ /Гр ⁻	28% **
Гр ⁺ /Грибы	46,5% **
Гр /Грибы	18,5% **
Гр ⁺ /Гр ⁻ /Грибы	7% **

Здесь и в табл. 9–12: * исключены повторные высевы из одного источника в рамках одного ИЭ; ** процент от общего количества высевов смешанной флоры.

Однако спектр выделенных микроорганизмов также существенно зависел от источника материала. Так, грамположительная флора преобладала в посевах из крови (15 ИЭ – 54,3% высевов), носоглотки (68 ИЭ – 62,1% высевов) и инфицированной кожи (12 ИЭ – 80% высевов), а грамотрицательная флора – в посевах из кишечника (19 ИЭ – 39,4% высевов) и мочи (7 ИЭ – 75% высевов). В посевах из носоглотки и кишечника достаточно часто наблюдался высев смешанной флоры, причем, если в посевах кала различные комбинации патогенных микроорганизмов встречались с приблизительно одинаковой частотой, то в посевах из носоглотки значительно чаще остальных встречалась комбинация грамположительных кокков и грибов рода *Candida* (табл. 9).

Нами было также проанализировано, влияет ли наличие нейтропении и ее длительность на частоту положительных высевов и спектр идентифицируемых микроорганизмов. Оказалось, что наличие или отсутствие нейтропении не влияет на частоту положительных высевов, а вот в спектре высеваемых микроорганизмов происходили существенные изменения (табл. 10). У больных с инфекциями без нейтропении в посевах преобладала грамположительная флора (57,6%), как в виде монопатогена, так и в смешанных посевах. В случаях

Таблица 9

Микробный спектр позитивных посевов в зависимости от источника материала для исследования

Микробный спектр		Кровь	Моча	Кал	Носоглотка	Кожа/ мягкие ткани
Общее кол-во положительных исследований	Кол-во посевов	35	16	66	132	15
	Кол-во ИЭ	31	10	44	114	15
Грамположительная флора	Кол-во посевов	19 (54,3%)	3 (18,75%)	11 (16,7%)	82 (62,1%)	12 (80%)
	Кол-во ИЭ	15	2	7	68	12
Грамотрицательная флора	Кол-во посевов	10 (28,6%)	12 (75%)	26 (39,4%)	8 (6,1%)	2 (13,5%)
	Кол-во ИЭ	10	7	19	5	2
Грибковая флора	Кол-во посевов	6 (17,1%)	1 (6,25%)	121 (18,2%)	14 (10,6%)	1 (6,5%)
	Кол-во ИЭ	6	1	4	12	1
Смешанная флора	Кол-во посевов	–	–	17 (25,8%)	28 (21,2%)	–
	Кол-во ИЭ	–	–	14 23% **	29 26% **	–
Гр ⁺ /Гр ⁻				38% **	58% **	–
Гр ⁺ /Грибы				23% **	7% **	
Гр /Грибы				16% **	9% **	
Наиболее частые микроорганизмы		<i>Staph. epidermidis</i> <i>Staph. aureus</i> <i>Candida</i> <i>Acinetobacter</i>	<i>E. coli</i> <i>Staph. aureus</i> <i>Citrobacter</i>	<i>Enterococ- cus spp.</i> <i>Kleb. pneumonie</i> <i>Staph. spp.</i> <i>Candida</i> <i>E. coli</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Staph. aureus</i> <i>Staph. epidermidis</i> <i>Str. viridans</i> <i>Str. pyogenes</i> <i>Candida</i> <i>Enterococcus</i> <i>Neisseria spp.</i> <i>Enterobacter</i>	<i>Staph. aureus</i> <i>Str. viridans</i> <i>Enterococcus</i> <i>E. coli</i>

Таблица 10

Спектр выделенных микроорганизмов в зависимости от наличия
или отсутствия нейтропении

Микробный спектр	Нейтрофилы >500/мкл	Нейтрофилы <500/мкл	p
Всего ИЭ***	111	159	
Всего посевов	221	432	
Положительные посевы	97 (43,9%)	164 (38%)	0,168
в т.ч. повторные	10	29	
Гр ⁺ *	50 (57,6%)	57 (42,2%)	0,037
Гр ⁻	13 (14,9%)	26 (19,3%)	0,523
Грибы	11 (12,6%)	18 (13,3%)	0,958
Смешанная флора	13 (14,9%)	34 (25,2%)	0,098
Гр ⁺ /Гр ⁻	36% **	45,9%	0,75
Гр ⁺ /Грибы	57%	18,9%	0,045
Гр /Грибы	–	21,6%	
Гр ⁺ /Гр ⁻ /Грибы	7%	13,6%	0,89

Здесь и в табл. 11 и 12: *** количество ИЭ, в которых производились микробиологические исследования.

Таблица 11

Спектр выделенных микроорганизмов в зависимости от длительности предшествующей нейтропении

Микробный спектр	Нейтропения <7 дней	Нейтропения >7 дней	p
Всего ИЭ ***	90	45	
Всего посевов	228	116	
Положительные посевы	85 (37%)	37 (32%)	0,42
в т.ч. повторные	12	5	
Гр ⁺ *	39 (53,4%)	11 (34,4%)	0,12
Гр ⁻	11 (15%)	5 (15,6%)	0,83
Грибы	7 (9,6%)	7 (21,9%)	0,16
Смешанная флора	16 (22%)	9 (28,1%)	0,67
Гр ⁺ /Гр ⁻	37% **	11%	0,36
Гр ⁺ /Грибы	47%	22%	0,42
Гр /Грибы	10,5%	22%	0,61
Гр ⁺ /Гр ⁻ /Грибы	5,5%	45%	0,04

Таблица 12

Спектр выделенных микроорганизмов в зависимости от длительности предшествующего стационарного лечения

Микробный спектр	Амбулаторно	Стационарно <1 мес	Стационарно но 1-3 мес	Стационарно >3 мес	p
Всего ИЭ***	78	66	63	64	
Всего посевов	143	190	182	141	
Положительные посевы	67 (47%)	82 (43%)	58 (32%)	54 (39%)	0,04
в т.ч. повторные	3	10	3	3	
Гр ⁺ *	34 (53,1%)	34 (47,2%)	25 (45,4%)	18(35,3%)	0,48
Гр ⁻	9 (14,1%)	10 (13,9%)	14 (25,5%)	15 (29,4%)	0,11
Грибы	9 (14,1%)	9 (12,5%)	6 (10,9%)	10 (19,6%)	0,76
Смешанная флора	12 (18,7%)	19 (26,4%)	10 (18,2%)	8 (15,7%)	0,57
Гр ⁺ /Гр ⁻	50% **	27%	20%	12,5%	
Гр ⁺ /Грибы	42%	39%	40%	45%	
Гр /Грибы	8%	17%	20%	30%	
Гр ⁺ /Гр ⁻ /Грибы		17%	20%	12,5%	

с агранулоцитозом происходило увеличение частоты выявления грибковой и смешанной флоры, причем среди последней преобладали комбинации грамотрицательных микроорганизмов и грибов.

Микробный спектр в зависимости от длительности предшествующей нейтропении представлен в табл. 11. Если количество нейтрофилов оставалось низким в течение 7 дней и более, отмечалась тенденция к уменьшению среди высеваемых микроорганизмов количества грамположительной флоры и увеличению грибковой и смешанной флоры. Среди высевов смешанной флоры значительно увеличивалось количество высевов комбинаций грамотрицательной флоры и грибов и особенно комбинаций, в которых присутствовала и грамотрицательная, и грамположительная, и грибковая флора.

Спектр выделяемых микроорганизмов в зависимости от наличия и длительности предшествующей госпитализации представлен в табл. 12. Оказалось, что при увеличении длительности нахождения пациента в стационаре уменьшался процент выделения грамположительных микроорганизмов (с 53,1% до 35,3%) за счет увеличения грамотрицательной и грибковой флоры. Однако среди смешанных высевов комбинация грамположительных кокков и грибов продолжала встречаться наиболее часто.

В 361 ИЭ у пациентов были выявлены один или несколько инфекционных очагов. В 225 случаях зарегистрирован один очаг, в 95 случаях – 2 очага, в 30 случаях – 3 очага, более 3 очагов отмечено у 12 пациентов. В 74 ИЭ наблюдалась лихо-

радка без верификации определенного очага инфекции. Чаще всего встречалось поражение носоглотки (42% от всех зарегистрированных очагов инфекции), бронхолегочной системы (18%) и кишечника (14%). Катетер, как очаг инфекции, отмечен в 45 ИЭ (12,3%).

Спектр выделяемых микроорганизмов в зависимости от наличия определенного очага инфекции представлен в табл. 13 и 14.

Таблица 13

Возбудители, выделенные из очага и периферической крови у больных с документированными инфекциями носоглотки

Возбудители	Носоглотка	Периферическая кровь
<i>Staph. aureus</i>	13 (9,6%)	8 (22,2%)
<i>Staph.</i> (другие)	27 (20%)	6 (16,7%)
<i>Strept. viridans</i>	39 (28,9%)	6 (16,7%)
<i>Strept. pyogen.</i>	11 (8,2%)	4 (11,1%)
<i>Strept. hemol.</i>	4 (3%)	–
<i>Aspergillus</i>	3 (2,2%)	–
<i>Candida</i>	26 (19,3%)	6 (16,7%)
Другие	12 (8,9%)	6 (16,7%)

Таблица 14

Микробный спектр возбудителей у больных с инфекционной диареей, выделенных из кала и периферической крови

Возбудители	Кал	Периферическая кровь
<i>Candida</i>	11 (31,4%)	3 (25%)
<i>Clostridium</i>	5 (14,3%)	–
<i>Klebsiella</i>	5 (14,3%)	–
<i>Pseudomonas</i>	3 (8,6%)	–
<i>Enterobacter</i>	2 (5,7%)	–
<i>Enterococcus</i>	2 (5,7%)	–
<i>Staph. epiderm.</i>	2 (5,7%)	3 (25%)
<i>Staph. aureus</i>	1 (2,8%)	2 (16,7%)
<i>Str. pneum.</i>	–	1 (8,3%)
Возбудитель не идентифицирован	–	3 (25%)
Другие	4 (11,4%)	–

Клинически документированных ИЭ, локализующихся в носоглотке, было зарегистрировано 215. В 113 (52,6%) из них выполнены посеы материала из носоглотки общим количеством 198 посевов, 109 из которых оказались положительными (55,1%). В посевах преобладали различные штаммы грамположительных кокков и грибы рода *Candida*. В 3 случаях были выделены грибы ро-

да *Aspergillus*. Параллельно было выполнено 162 посева периферической крови (80 ИЭ). Позитивными оказалось 36 (22%). Обращает на себя внимание, что 16,7% всех положительных высевов из крови составили грибы рода *Candida* (табл. 13).

ИЭ, проявляющихся нарушениями со стороны кишечника и диареей, было зарегистрировано 72. В 42 (58,3%) из них выполнялись посеы кала общим количеством 70, из которых позитивных было 35 (50%). Параллельно выполнено 50 посевов крови (27 ИЭ), только 12 из которых было положительными (24%). Микробный спектр выделенных возбудителей представлен в табл. 14. Из крови высевались только грамположительные кокки и грибы рода *Candida*, хотя в посевах кала преобладала грамотрицательная флора. В 3 случаях выделенный из крови микроорганизм не мог быть идентифицирован.

Из 58 ИЭ с клинически доказанными инфекциями кожи или мягких тканей посеы проводились в 12 случаях (20,7%). Микроорганизм идентифицирован в 11 случаях (91,7%). Как из очага инфекции, так и из параллельно исследованной крови высевались различные виды *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Из очага инфекции в одном случае была выделена *E. coli*.

В случае наличия у пациента лихорадки без видимых очагов инфекции (74 ИЭ) посеы проводились в 31 случае (41,9%). Всего проведено 60 исследований, из них положительных 17 (28,3%) в 12 эпизодах. В 4 случаях патогенный микроорганизм был выделен из крови (*Acinetobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Ksantomonas maltophilia*, *Candida*). В 8 случаях положительными были посеы из зева (7 – грамположительная флора, один – грамотрицательная флора); в 5 случаях – из кишечника (в 3 случаях документировано наличие грибковой флоры).

При анализе повторных высевов в 13 ИЭ отмечена смена высеваемой флоры на фоне проводимой терапии. Наиболее часто в этих случаях наблюдалось присоединение грибковой флоры (7 ИЭ).

Обсуждение

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание достаточно редкое использование микробиологической диагностики: какие-либо посеы проводились только в 62% ИЭ, в 45% ИЭ проводилось только одно исследование. Хотя нами было показано, что при увеличении количества произведенных посевов в одном ИЭ частота идентификации микроорганизма закономерно увеличивалась. Также проведение дополнительных исследований позволяет мониторировать возможную смену патогенной флоры на фоне проводимой терапии, присоединение новых или ранее не выявленных возбудителей (в нашем исследовании смена высеваемой флоры отмечена в 7,2% случаев), что позволяет вовремя корректировать антибактериальную терапию.

Также нами было отмечено, что при отсутствии видимого очага инфекции частота произведения посевов еще больше уменьшается и достигает 42%. При этом необходимо отметить, что даже при отсутствии клинически видимого очага инфекции в носоглотке или кишечнике частота выделения возбудителя из этих источников не меняется и остается достаточно высокой, т.е. существует реальная возможность идентификации возбудителя даже при отсутствии очага инфекции, которой в большинстве случаев врачи пренебрегают.

Также количество произведенных посевов достоверно меньше при отсутствии нейтропении и предшествующем амбулаторном лечении, что, возможно, связано с некоторой недооценкой врачами тяжести инфекционного процесса в данном случае.

Обращает на себя внимание, что очень редко используются микробиологические исследования при инфекционном поражении кожи и мягких тканей (только 20% ИЭ данной локализации с наличием посевов), хотя процент идентификации возбудителя в таком случае очень высокий (более 90%). В нашем исследовании никогда не использовались повторные исследования материала из этого источника, несмотря на длительность сохранения такого очага (в нашей базе до месяца в некоторых случаях, в среднем $9,55 \pm 3,06$ дня).

При оценке спектра выделенных возбудителей необходимо отметить достаточно частую иден-

тификацию грибковой (13,7%) и смешанной флоры (16,7%), причем среди комбинаций преобладало сочетание грамположительных кокков и грибов рода *Candida*. При наличии агранулоцитоза (и особенно при длительности его более 7 дней) частота выделения грибковой и смешанной флоры еще более увеличивается и достигает 22% и 28% соответственно. Среди высевок смешанной флоры значительно увеличивается количество высевок комбинаций грамотрицательных возбудителей.

При проведении терапии основного заболевания амбулаторно непосредственно перед развитием ИЭ грамположительная флора доминирует в посевах (53%), и ее идентификация снижается до 35% при длительном нахождении пациента в стационаре.

Таким образом, мы провели оценку частоты использования микробиологических исследований и наиболее часто встречающихся в настоящее время возбудителей в зависимости от наличия и локализации клинически определяемого очага инфекции, наличия и длительности сохранения нейтропении, а также длительности нахождения больного в стационаре. Все вышеизложенное должно помочь в определении схем эмпирической антибактериальной терапии у таких больных и выработать единые подходы к назначению антимикробной терапии у детей, получающих полихимиотерапию по современным протоколам.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Oppenheim B.A., Anderson H.* Management of febrile neutropenia in low risk cancer patients. *Thorax*. 2000; 55 (Suppl. 1): S63–S69.

2. *Kocak U., Rolston K.V., Mullen C.A.* Fever and neutropenia in children with solid tumors is similar in severity and outcome to that in children with leukemia. *Support Care Cancer*. 2002; 10 (1): 58–64.

3. *Paesmans M.* Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2000; 16(2): 107–111.

4. *Oppenheim B.A.* The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 1998; 41 (Suppl. D): 7–11.

5. *Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al.* 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 730–751.

6. *Дмитриева Н.В., Смолянская А.З., Петухова И.Н. и др.* Таксономическая структура возбудителей инфекций в онкологической клинике. *Совр. онкология*. 2001; 3 (3): 93–96.

Первый Объединенный научно-практический форум детских врачей г. Орел, 19–23 мая 2008 года

СЕКРЕТАРИАТ ФОРУМА:

123317, Москва, Шмитовский проезд,
дом. 29 корпус 7, комн. 415, АНО «Здоровье-Инвест»

Тел.: (495) 259-01-81, 978-10-67 (орг. вопросы, выставочный отдел)
(495) 434-62-12 и 153-3753 (научная программа)

e-mail: orgkomitet-msk@mail.ru – заявки на участие в научной программе
zdorovie-ltd@mail.ru – заявки на участие в выставке