

УДК 616.155-006.04:616.9-036.22

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ
ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ (ОБЗОР)****Н.Б. Булиева**, ГОУ ВПО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»**Булиева Наталья Борисовна** – e-mail: a-editor@yandex.ru

В работе представлены данные литературы относительно определения и характеристики основных патогенов, которые выделяются у больных гемобластозами и представляют угрозу возникновения инфекционно-воспалительных осложнений, некоторые особенности лабораторной диагностики данных состояний.

Ключевые слова: гемобластоzy, микрофлора, микозы, аспергиллез, цитомегаловирус, герпес, инфекционные осложнения.

In the article the datas of researches of different pathogenic microorganisms, its allocation and feature at the patients with hemoblastoses were presented. It also was discussed the risk of the infectious-inflammatory complications as a result of such pathological state and some aspects of laboratory diagnostics.

Key words: hemoblastoses, microflora, mycosis, aspergillosis, cytomegalovirus, herpes, infectious complications.

Лечение острых и хронических гемобластозов остается сложной проблемой онкогематологии [1]. Данный фактор обусловлен несколькими факторами: прежде всего, по данным Всемирной организации здравоохранения онкологические заболевания в 2010 году занимают второе место среди причин смертности населения в мире; кроме того злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани (гемобластоzy) являются одной из самых актуальных медико-социальных проблем современной онкологии (World health statistics, 2010) [2]. Уровень заболеваемости гемобластозами в России в 2010 году составляет 14,8 для мужчин и 11,0 для женщин на 100 тысяч населения, значительно уступая по частоте самым распространенным опухолям (легкого, желудка, толстой кишки и молочной железы). Однако, если сравнивать показатели урона данных заболеваний, наносимые обществу (исчисляется по общей утрате населением трудоспособных лет жизни), гемобластоzy в экономически развитых странах занимают 2-е место после рака легкого [3].

В последние годы благодаря внедрению в клиническую практику новых схем полихимиотерапии (ПХТ) существенно изменились качество и длительность жизни онкогематологических больных. Так, среди взрослого населения клинико-гематологическая ремиссия достигается у 70–80% больных на острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и у 60–80% больных на острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) с 5-летним сроком выживаемости 20–25% и 25–50% соответственно. Основное и главное условие проведения лечения – четкое соблюдение режимов ПХТ. Уменьшение доз цитостатиков, удлинение интервалов между курсами терапии может стать причиной развития резистентных форм, ранних и поздних рецидивов.

Однако, остается актуальной проблема побочного действия ПХТ, которая всегда сопровождается глубокой миелой и иммунодепрессией, миелотоксическим агранулоцитозом, анемией, что обуславливает развитие оппортунистической инфекции [4]. Нейтропения развивается при ПХТ почти в 100% случаев, при этом степень и длительность угнетения нейтрофилов прямо связаны с нарушениями клеточного и

гуморального иммунитета. При длительности нейтропении 7–14 дней риск развития инфекционных осложнений возрастает до 41%. Инфекции, возникающие на фоне разного типа иммунодефицитов и нехарактерные для здорового организма, называются оппортунистическими. Так, в случаях нарушений в системе Т-клеточного иммунитета повышается чувствительность к микроорганизмам (от дрожжей до вирусов), широко распространенных и, в норме, безвредных: у здоровых людей к ним быстро развивается резистентность, но у больных с недостаточностью Т-клеточной функции они способны вызвать летальные инфекции [5].

Проблема оппортунистических инфекций в последние годы становится все более актуальной и нуждается в коррекции традиционной методологии диагностики и лечения подобных заболеваний. Исходя из статистических сведений Всемирной организации здравоохранения, за последние 10 лет лечение оппортунистических инфекций направлено на лечение проявлений ОПИ, ориентируясь на органную патологию и не придавая патогенетического значения некоторым не патогномичным для данных заболеваний проявлениям. Примером могут служить длительный субфебрилитет в течение нескольких лет, лимфаденопатия, поражение дыхательной системы без эффекта проводимой терапии, эрозивный гастрит и колит [6].

Развитие и течение оппортунистических инфекций определяется как свойствами возбудителя, так и состоянием инфицированного организма и окружающей среды. Показано, что патогенный потенциал могут проявлять возбудители со следующими свойствами:

- персистенция в организме человека с рождения или с раннего детства со способностью вызывать латентно протекающие эндогенные инфекции, которые реактивируются и генерализуются на фоне иммунодефицита;
- внутриклеточное паразитирование, особенно в макрофагах;
- участие Т-клеточного иммунитета в элиминации данных микроорганизмов.

В роли возбудителей оппортунистических инфекций выступает широкий спектр бактерий, вирусов, грибов и

простейших, способных проявлять свои патогенные свойства на фоне нарушения механизмов иммунореактивности [7]. Они не имеют строго выраженного тропизма, поэтому один и тот же вид может вызывать различные нозологические формы (бронхит, менингит, пиелонефрит и др.). В свою очередь, одна и та же нозологическая форма заболевания (пневмония, остеомиелит, сепсис и др.) может быть вызвана любым условно-патогенным микроорганизмом – чаще всего вирусами, реже – грибами и бактериями [8, 9].

Многие зарубежные исследователи [10, 11, 12, 13] отмечают, что клиническое выявление определенных оппортунистических заболеваний очень затруднено. Довольно часто, не достаточно принимать к сведению основные проявления болезни, необходимо также ориентироваться на конкретную патологию, а проводя лабораторный скрининг уже более точно – на одну или несколько предполагаемых инфекций.

Результатом категоризации общих проявлений ОПИ, проведенных в различных научных источниках [14, 15, 16], может являться:

- субфебрилитет от 1 месяца до нескольких лет. Характер его может быть непрерывным или периодическим, но наиболее длительный после перенесенных гриппа и ОРВИ;
- лимфаденопатия шейно-подчелюстная, подмышечная. При ЦМВИ и герпинфекции она, как правило, слабая, размер лимфоузлов не более 1,0x0,8 см в диаметре; они обычной плотности, подвижные и безболезненные.

При диагностике токсоплазмоза лимфоузлы имеют уплотненный вид, часто визуально различимые, чувствительные при пальпации. Стоит учесть, что данный вид оппортунистических заболеваний симулирует заболевания крови (лимфогранулематоз, гистiocитоз).

При урогенитальном хламидиозе и при болезни Рейтера увеличиваются в размерах и становятся болезненными паховые лимфоузлы.

Третьим, опорным признаком ОПИ, является астеновегетативный синдром, который укладывается в разные диапазоны нейрорегуляторной дистонии (НРД), энцефалопатии, вегетососудистой дистонии. При этом «мешающие» симптомы – субфебрилитет, лимфаденопатия, безуспешность лечения намеренно не замечаются. Наиболее ярко неврологическая симптоматика проявляется при токсоплазмозе вплоть до ошибочного диагноза – рассеянный склероз.

Следующим симптомом является поражение дыхательных путей в виде рецидивирующей ангины, фарингита, ларингита, бронхита, пневмонии. Чаще всего патология органов дыхания выявляется при герпинфекции, ЦМВИ и пневмоцистозе, лабораторная диагностика которой пока несовершенна, остается основной медицинской проблемой для данного оппортунистического заболевания.

Стоит также проанализировать проблему диагностики респираторного хламидиоза. Пульмонологи, терапевты заходят в тупик, применяя антибиотики различных групп и, не получив положительного результата, назначают для больных более длительное и не всегда эффективное лечение. Данная проблема обусловлена так же и тем, что респираторный хламидиоз сейчас является ярким конкурентом всех известных этиологических факторов легочной патологии [17].

Также не маловажным симптомом при ОПИ является поражение глаз. За последние годы основной проблемой является позднее исследование природы заболевания: длительная местная терапия и только потом – направление на диагностику ОПИ вместо первичного обследования и проведения этиотропной терапии параллельно. Кроме того, имеется возможность исследования соскоба со слизистых глаз и других органов на ВПГ, ЦМВ, токсоплазмоз, хламидиоз.

В ряде научных источников [18, 19] отмечаются дисфункциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, которые обнаруживались практически у всех больных ОПИ, что существенно усугубляло течение фоновой патологии. У больных был выявлен токсоплазмозный перикардит.

Частым признаком ОПИ являются артралгии, миалгии и невралгии, что было зафиксировано при токсоплазмозе, хламидиозе (болезни Рейтера), а также герпинфекции. При этом артралгии не сопровождалась изменениями конфигурации суставов.

Гематологические заболевания, для которых характерны инфекционные осложнения, представлены в таблице.

ТАБЛИЦА.

Гематологические заболевания, для которых характерны инфекционные осложнения

Заболевание	Факторы, предрасполагающие к инфекции
Острые лейкозы Злокачественные лимфомы Лимфогранулематоз	Нейтропения; высокодозная химиотерапия и трансплантация гемопоэтических клеток, вызывающие повреждения клеток альвеол и эндотелия; лимфопения
Волосато-клеточный лейкоз	Нейтропения
Хронический лимфолейкоз	Гипогаммаглобулинемия
Хронический миелолейкоз	Нейтропения, обусловленная лечением
Множественная миелома	Гипогаммаглобулинемия, нейтропения и лимфопения, обусловленные химиотерапией
Миелодиспластический синдром	Нейтропения
Апластическая анемия	Нейтропения; нарушенный Т-клеточный иммунитет, обусловленный проведенной иммуносупрессивной терапией (антитимочитарный глобулин, циклоспорин А)

По данным литературы представители рода *Corynebacterium* в последние годы выступают в роли возбудителей гнойно-септических заболеваний, в том числе в группе гематологических и онкологических пациентов [20]. К постоянным «жителям» зева и носовой полости относят *S. Pseudodiphtheriticum*, *S. Xerosis*. Эти микроорганизмы могут вызывать конъюнктивиты, менингиты, эндокардиты и гнойно-септические осложнения. *S. jeikeium*, который является представителем нормальной микрофлоры паховой и подмышечной области, уже, без сомнения, считается возбудителем эндокардитов, пневмоний, менингитов у больных иммунодефицитами. Резистентность к пеницилинам, аминогликозидам и хинолонам способствовала его распространению как агента внутрибольничной инфекции, преимущественно в отделениях интенсивной терапии, онкологических стационаров. Последние годы исследователи уделяют значительное внимание роли *Moraxella catarrhalis* в этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний легких, отитов, синуситов [21].

Moraxella catarrhalis – грамотрицательный диплококк, впервые описанный в 1896 году как *Micrococcus catarrhalis*. Особенно часто этот микроорганизм выделяется у больных на фоне иммунодефицита, которым, как правило, проводят длительное лечение антимикробными препаратами. Кроме того, по данным мультицентрового исследования, проведенного в Европе, 40–98% штаммов *M. catarrhalis* имеют β -лактамазную активность, то есть инактивируют препараты пенициллинового ряда.

На фоне заболеваний или снижения защитных сил организма в качестве оппортунистических инфекций могут выступать энтерококки. Клинические штаммы энтерококков имеют выраженную гиалуронидазную, фибринолитическую, гемолитическую, протеолитическую, лецитиназную, гемадгезивную и антилизотимную активность [6]. Доказано значение *Enterococcus faecalis* как возбудителя бронхита, пневмонии, плеврита. Для таких заболеваний характерна выраженная интоксикация, длительная субфебрильная температура, длительное затяжное течение (до 34 суток). Энтерококк, обычно, высевается в монокультуре или в ассоциациях с гемолитическим стрептококком, клебсиеллой, стафилококком.

В последние годы в целом ряде публикаций подчеркивается возрастающая роль грибковых инфекций, как причины тяжелых осложнений и смерти у пациентов с иммунодефицитными состояниями [5, 22, 23, 24, 25].

Клиническая диагностика, возникающая у онкологических пациентов, является неспецифичной. Рентгенологические и компьютерно-томографические признаки инвазивных микозов также недостаточно типичны [15]. Научно-практические медицинские исследования [26, 27], проведенные в 2010–2011 годах, показали, что клинко-патологические признаки пневмонии зависят от возбудителя, иммунного статуса организма, морфологических особенностей воспалительной реакции и объема поражения легочной ткани [16]. Также стоит учесть, что были доказаны важные преимущества компьютерной томографии в выявлении и дифференциальной диагностике инфекционных поражений легочной ткани по сравнению с рентгенологическим исследованием [27]. Ложноотрицательные результаты рентгенологического исследования достигают 68,4% [13].

Разнообразие рентгенологических проявлений инфекционных осложнений у онкологических больных порой вызывают непреодолимые трудности в их интерпретации [14, 28]. Компьютерная томография, дополненная методикой высокого разрешения, повышает эффективность лучевых методов и улучшает достоверность распознавания опухолевых и неопухолевых поражений легких, появляющихся у больных в процессе лечения [29].

Повсеместное использование в клинической практике рентгеновской компьютерной томографии довольно значительно увеличило качество и количество получаемой диагностической информации. Однако, несмотря на значительное развитие методов, эффективность лучевой диагностики опухолевых и воспалительных процессов легких различной природы по-прежнему остается недостаточной. Частота диагностических ошибок сегодня достигает 28,0% [3], что является ещё одним фактором, требующим всестороннего изучения указанной проблемы.

Частота грибковых инфекций высока и среди пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями [30, 31], и у больных после трансплантации костного мозга

(особенно от не полностью совместимых или неродственных доноров) и достигает 50% [30]. Среди всех дрожжевых грибов самой частой причиной колонизации и инфекции у больных с иммунодефицитными состояниями являются представители рода *Candida* [18]. Инвазивные кандидозы составляют до 10–15% всех нозокомиальных инфекций, и *Candida* входит в число 10 наиболее часто выявляемых патогенов в клинике. Заболеваемость кандидозом у больных гемобластомами может достигать 10–30%, и эти пациенты составляют главную группу риска. Инвазивный кандидоз характеризуется тяжестью клинических проявлений и летальностью от 30 до 70% [22]. Хронический диссеминированный кандидоз с поражением печени и селезенки встречается почти у 7% всех больных лейкемией. Грибы занимают 3–4-е место среди всех штаммов по частоте выделения из гемокультуры, а общая смертность при кандидемии составляет 40% [6]. При анализе показателей смертности в зависимости от вида патогена показано, что при инфекциях, вызванных *C. glabrata* и *C. tropicalis*, летальность выше, чем при инфекциях, вызванных *C. parapsilosis* и *C. albicans* [10]. Грибы выходят на 2-е, а в ряде клиник — на 1-е место среди возбудителей внутрибольничных инфекций. В течение многих лет среди дрожжевых грибов ведущим патогеном микозов были *C. albicans* (80–86%). Сейчас на их долю приходится менее 50%. Все чаще определяются *C. non-albicans*: *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr* [32].

Одновременно с расширением спектра возбудителей микотических инфекций возрастает число штаммов грибов *C. non-albicans*, резистентных к системным антимикотическим препаратам [5, 33]. Исследование, проведенное Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC), показало, что на долю кандидемии, вызванной *C. non-albicans*, в Европе пришлось 30% (27/90) эпизодов у пациентов с солидными опухолями и 64% (101/159) эпизодов у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями. Важными факторами, влияющими на развитие кандидемии, вызванной *Candida non-albicans*, были противогрибковая профилактика, тип основного заболевания и связанная с ним иммуносупрессия. Аналогичные данные получены в США у пациентов после трансплантации костного мозга. Профилактика флуконазолом вызвала у них снижение общей частоты кандидозов, но у 90% этих пациентов возбудителями кандидемии оказались *Candida non-albicans* [33]. Важными факторами риска при развитии кандидоза являются следующие [5]:

- колонизация кандиды;
- центральные венозные катетеры;
- антибиотики широкого спектра действия;
- кортикостероиды и другие иммуносупрессоры;
- цитостатические препараты;
- нейтропения;
- мукозит, индуцированный химио- /лучевой терапией;
- операции на желудочно-кишечном тракте (ЖКТ);
- ожирение;
- гемодиализ;
- мочевые катетеры.

Симптомы ИК не являются специфичными. Лабораторные и клинические признаки ИК следующие [22]:

- стойкая лихорадка или возврат ее на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия;

- выделение грибов рода *Candida* в двух и более посевах, взятых со слизистых, не граничащих между собой;
- наличие очагов деструкции в органах (печень, селезенка и др.) размерами до 2 см, выявляемых при УЗИ и КТ;
- скудные клинические признаки при пневмонии — сухой кашель, при аускультации хрипов нет;
- при КТ легких — множественные мелкие очаги, расположенные по периферии;

- признаки кандидозного эндофтальмита (выявление на глазном дне очагов желтоватого или белого цвета);
- выделение культуры грибов рода *Candida* в посевах крови или иных стерильных биологических жидкостях;
- выявление псевдомонии в биоптатах;

- наличие очагов-отсевов на коже, характерных для диссеминированного кандидоза (отдельные папулезного характера образования размерами 0,3–0,6 см розовато-красноватого цвета), при гистологическом и культуральном (посев биоптата) исследовании которых выявляются грибы.

Грибы рода *Aspergillus* были впервые описаны Micheli в 1729 г., однако только в 1953 г. Rankin опубликовал описание инвазивного аспергиллеза (ИА) у больного апластической анемией, возникшей в результате применения флорамфеникола. С тех пор актуальность ИА неуклонно нарастает. Применение новых медицинских технологий (высокодозной цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантации кроветворных стволовых клеток — ТКСК — и пр.), успехи в лечении бактериальной инфекции, эффективная профилактика вирусных инфекций и инвазивного кандидоза привели к значительному увеличению когорты больных с высоким риском развития ИА. Это заболевание отличается тяжестью клинических проявлений и чрезвычайно высокой летальностью. У некоторых категорий пациентов, например, больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и реципиентов алло-ТКСК, именно ИА является основной причиной летальных исходов [17]. Из известных более чем 150 *Aspergillus* spp. основными возбудителями ИА являются *A. fumigatus* (≈70–90%), *A. flavus* (≈10–15%) и *A. niger* (≈2–6%), другие (*A. terreus*, *A. nidulans* (*A. nidulellus*) и пр.) встречаются реже. При этом соотношение различных видов возбудителей зависит от популяции пациентов. *Aspergillus* spp. могут вызывать различные заболевания легких: ИА, хронический некротизирующий аспергиллез, аспергиллому и аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА). Они различаются по патогенезу, клиническим проявлениям и прогнозу, возникают у разных контингентов больных и требуют различных диагностических и лечебных мероприятий. Следует отметить, что клинический вариант и тяжесть заболевания определяются преимущественно состоянием иммунной системы больного, а не особенностями возбудителя [34]. Факторами патогенности *Aspergillus* spp. являются способность к росту при $t=37^{\circ}\text{C}$, наличие ферментов (протеазы, фосфолипазы), токсинов (афлатоксина, фузагиллина и пр.) и ингибиторов функций компонентов иммунной системы (например, нарушающего функции макрофагов и нейтрофилов глиотоксина), а также выраженная ангиоинвазивность [35]. Инфицирование обычно происходит при ингаляции конидий *Aspergillus* spp. с вдыхаемым воздухом; другие пути инфицирования (пищевой, травматическая имплантация возбудителя, при ожогах и пр.) имеют меньшее значение. От человека к человеку любые формы аспергиллеза не передаются [36].

Наиболее часто ИА развивается у больных с длительным агранулоцитозом, обусловленным массивной цитостатической терапией или основным заболеванием; реципиентов алло-ТКСК при развитии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и цитомегаловирусной инфекции и пациентов длительно получающих глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры [10]. У пациентов с выраженной нейтропенией ИА является частым осложнением. Например, у больных острыми лейкозами частота ИА составляет 5–24%. Вероятность развития ИА определяется не только продолжительностью и выраженностью нейтропении, но и некоторыми другими факторами: возрастом, применением кортикостероидов, предшествующими заболеваниями легких, а также большим количеством конидий *Aspergillus* spp. в окружающей среде. При продолжительности нейтропении менее 10 дней ИА возникает редко, более 30 суток — очень часто (до 70%). У детей с нейтропенией ИА возникает несколько реже, чем у взрослых. Выраженная нейтропения не только является фактором риска развития ИА, но и в значительной степени определяет исход заболевания. При сохраняющейся выраженной нейтропении успех даже интенсивной антифунгальной терапии маловероятен [36].

У реципиентов алло-ТКСК частота ИА составляет от 5 до 26%, у реципиентов ауто-ТКСК — менее 5%. Для реципиентов алло-ТКСК характерно бимодальное распределение развития ИА. У части больных ИА возникает в периоде постцитостатической аплазии кроветворения, особенно при отсутствии палат с высокоэффективной очисткой воздуха. Более распространенным является развитие ИА во время выраженной иммуносупрессии, обусловленной РТПХ и применением стероидов и иммуносупрессоров.

Следует подчеркнуть, что у иммунокомпромированных больных выраженность симптомов не отражает тяжесть заболевания, поэтому у пациентов с факторами риска обязательными являются раннее выявление клинических признаков и незамедлительные диагностические мероприятия [15].

Наиболее частыми клиническими признаками ИА легких у больных с нейтропенией являются рефрактерное к антибиотикам широкого спектра повышение температуры тела более 38°C , длительностью более 96 ч, непродуктивный кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье и одышка. Клинические признаки обычно появляются после 10–12 дней агранулоцитоза. 10–15% больных повышения температуры тела не отмечают. Иногда проявления ИА легких напоминают признаки тромбоза ветвей легочной артерии: внезапно возникшие боли в груди и одышка. Летальность при ИА легких у больных с нейтропенией составляет от 35 до 60% и зависит от времени начала лечения и восстановления нейтрофилопоза [21].

Особенностями клинических проявлений ИА легких у реципиентов алло-ТКСК по сравнению с больными с нейтропенией являются развитие клинических симптомов в поздние сроки после трансплантации, очень быстрое прогрессирование, нередко отсутствие лихорадки у получающих стероиды больных, а также очень высокая (>50%) частота поражения экстрапульмональных органов, особенно ЦНС. Кроме того, летальность при ИА у реципиентов алло-ТКСК существенно выше, чем у больных с нейтропенией, и составляет от 80 до 90% [35].

У больных в ОРИТ клинические признаки ИА легких чрезвычайно неспецифичны. Рефрактерная к антибиотикам

лихорадка отмечается лишь у половины больных, типичные признаки ангиоинвазии, например, кровохарканье или «плевральные» боли в груди, еще реже. Поэтому заболевания обычно диагностируют поздно, нередко посмертно [14, 16]. Острый инвазивный аспергиллезный риносинусит составляет ~ 5–10% всех случаев ИА. Этот вариант инфекции развивается преимущественно у больных гемобластомами с длительной постцитостатической нейтропенией и апластической анемией, а также у реципиентов алло-ТКСК. У других категорий иммунокомпромированных больных этот вариант инфекции возникает редко, чаще развивается хронический аспергиллезный риносинусит.

При ИА летальность без лечения достигает 100%. При проведении лечения летальность в 1960–1995 гг. составляла 86%, в настоящее время – около 50%. Кроме раннего адекватного лечения важными условиями являются завершение периода нейтропении и устранение (снижение выраженности) ятрогенной иммуносупрессии. Основными методами предотвращения развития рецидива ИА при продолжении цитостатической или иммуносупрессивной терапии, проведении ТКСК или сохранении выраженной иммуносупрессии являются применение антимикотиков и хирургическое удаление очагов поражения. У гематологических и онкологических больных профилактику рецидива следует проводить после достижения ремиссии при каждом последующем курсе цитостатической терапии, сопровождающейся нейтропенией или выраженной иммуносупрессией. Обычно используют вориконазол, итраконазол или амфотерицин В. Применение азолов начинают после завершения применения цитостатиков, амфотерицина В – при развитии нейтропении. Лечение продолжают до завершения нейтропении.

Кроме процессов бактериальной и грибковой этиологии у больных могут развиваться и вирусные инфекции, среди которых значительную роль играют вирусы семейства *Herpesviridae* [2]. Среди герпесвирусов (ГВ) самыми распространенными являются: вирус герпеса простого 1-го и 2-го типа (ВПГ-1, ВВП-2), цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) [37]. Три основные характеристики представителей семейства *Herpesviridae*, к которому принадлежит род *Cytomegalovirus*, помогают определить их особое влияние на иммунодефицитных лиц: латентность, ассоциация с клеткой и онкогенность. Латентность заключается в том, что после первичного инфицирования и репликации эти вирусы в течение долгого времени присутствуют в организме и при этом могут не проявлять себя. Такой латентный вирус может реактивироваться на фоне иммунной дисфункции [9, 15]. Реплицирующийся вирус тесно связан с клеткой, что делает гуморальный иммунитет малоэффективным: ЦМВ переходит из клетки в клетку по цитоплазматическим мостикам, тем самым избегая действия циркулирующих антител [15]. Поражение ЦМВ иммунодефицитных лиц, к примеру, увеличивает риск лимфопролиферативных заболеваний в 7–10 раз [20].

ЦМВ – убиквитарный возбудитель, распространенный во всех регионах мира, в настоящее время хорошо изучен и представлен в работах отечественных и зарубежных авторов [20, 22]. Частота обнаружения противцитомегалических антител, по литературным данным, колеблется в различных странах от 40 до 100% [22]. Источником ЦМВИ (острой или латентно протекающей формы) является больной человек, который может инфицироваться в различные сроки жизни.

Возбудитель цитомегалии обнаруживается в слюне, крови, женском молоке, сперме, цервикальном секрете, в испражнениях и моче, что определяет механизмы и пути передачи: воздушно-капельный, контактно-механический, половой, трансплацентарный и трансплантационный. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют об особой роли передачи вируса цитомегалии через донорскую кровь хирургическим больным, оперированным по поводу злокачественных новообразований [9]. Механизм развития ЦМВИ зависит от многих факторов – в частности, имеют значение пути заражения, индивидуальные (генетические) особенности инфицированного организма, состояние иммунной системы в момент инфицирования. ЦМВИ принадлежит к группе инфекций, являющихся индикаторами иммунологической недостаточности [15, 28]. Клинически выраженная ЦМВИ обычно является результатом реактивации латентной инфекции.

Мишенями ГВ могут быть практически все органы и системы организма хозяина. После первичного инфицирования ГВ пожизненно присутствует в организме человека, способствуя развитию латентной, острой и хронической формы инфекции. При нарушении иммунного статуса организма бессимптомное носительство меняется манифестацией заболевания. ВВП-1 и ВВП-2 – ДНК-геномные вирусы человека, размером 120–300 нм, принадлежат к роду *Simplexvirus*, подроду *Alfaherpesvirinae*, семейству *Herpesviridae*. Вирусы термолabile, чувствительны к дезинфектантам, отличаются степенью тропизма к отдельным органам и тканям, хотя при первичном инфицировании, независимо от типа, проявляются как кожный и генитальный. При вторичных иммунодефицитах возрастает частота вирусных инфекций: *H. simplex*, *H. zoster*, вирусного гепатита, которые имеют тенденцию к генерализации и диссеминации, или субклиническому и бессимптомному течению с длительным вирусоносительством [16]. *H. simplex* вызывает развитие герпетического гингивита, стоматит, а иногда специфическую пневмонию. *H. zoster* протекает с некротическим геморрагическим поражением кожи, часто возникает генерализация процесса и осложнения бактериальной инфекцией. ВВП могут интегрироваться в генетический аппарат клетки хозяина и способствовать злокачественной трансформации клеток (карцинома шейки матки).

Результаты микробиологических исследований биоптатов больных свидетельствуют о полиэтиологичности инфекционно-воспалительных процессов у онкогематологических больных. Несмотря на большой круг антибиотиков, которые используют для эмпирической или специфической терапии больных с гемобластомами, проблема оппортунистических инфекций у этой категории пациентов остается актуальной. Учитывая иммунодепрессивное состояние, перспективным представляется разработка комплекса микробиологических, иммунологических и клинических критериев прогнозирования относительно возникновения и развития инфекционно-воспалительных осложнений с целью назначения профилактического лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Denning D.W. Invasive aspergillosis. Clin. Infect. Dis. 1998. Vol. 26. P. 781-805.
2. Bodey G., Mardani M., Hanna H. et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. Am. J. Med. 2002. Vol. 112. 380-385.

3. Долгих Т.И. Лабораторная диагностика – основа информационного обеспечения диагностического процесса при оппортунистических инфекциях. Клин. лаб. диагностика. 2008. № 1. С. 49-51.
4. Casto-Malaspina G., Briere J. et al. Cancer. 2009. Vol. 52. P. 721-727.
5. Ertem U., Duru F.D. et al. Pediatr. Hematol. Oncol. 2007. Vol. 14. № 4. P. 359-366.
6. Ninane V. Radiological and invasive diagnosis in the detection of pneumonia in febrile neutropenia. Int. J. Antimicrob. Agents. 2000. № 16. P. 91-92.
7. Brown M.J., Worthy S.A., Flint J.D. et al. Invasive aspergillosis in the immunocompromised host: utility of computed tomography and bronchoalveolar lavage. Clin Radiol. 2008. № 53. P. 255-257.
8. Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Козина В.И. и др. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитным состоянием. Микробиол. 2009. № 1. С. 79-80.
9. Denning D., Kibbler C., Barnes R. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. Lancet. 2003. № 3. P. 230-240.
10. Марданлы С.Г., Асратян А.А. Иммуноферментные тест-системы для диагностики цитомегаловирусной инфекции. Микробиол. 2008. № 3. С. 98-100.
11. Diagnostische und therapeutische Standards in der Padiatrischen Onkologie. Herausgegeben von Henze G., Creuzig U.W. Zuckschwerdt. Verlag 2007.
12. Пак С.Г., Данилкин Б.К., Волчкова Е.В., Алленов М.Н. Инфекционные болезни. //М.: Мед. информ. агентство. 2008. 368 с.
13. O'Brien S.G. New treatment strategies in chronic myelogenous leukemia. Leuk. Lymphoma. 2008. Jul. Vol. 1. 7 p.
14. Ostrosky-Zeichner L., Rex J., Pappas P. et al. Antifungal susceptibility survey of 2,000 bloodstream Candida isolates in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2003. Vol. 47. P. 3149-3154.
15. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2010. Mar. Vol. 348. P. 10-50.
16. Dojcinov S. University Hospital of Wales Cardiff, UK. The clinical significance of morphological verification and possible lymphoma. Contemporary oncology. 2010. С. 3.
17. Асратян А.А., Казарян С.М., Марданлы С.Г. Простой герпес и цитомегаловирусная инфекция. Электроторск. 2007. 43 с.
18. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Бактериемии у больных гемобластозами. Проблемы гематологии. 2002. № 4. С. 21-33.
19. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Рациональные подходы к лечению фебрильной нейтропении у онкологических больных. //Москва. 2003. 115 с.
20. Климов Н.Н. Кандидоз и кандидоз мочевыводящих путей: врачебная тактика. Рациональная антимикробная терапия для практического врача. 2002. Т. 4. № 3.
21. Хоробрых М.Н., Загоскина Т.П., Шардаков В.И. и др. Цитомегаловирусная инфекция у больных хроническим лимфолейкозом на фоне терапии алемтузумабом. Материалы Всерос. совещ. «Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины». Киров. 2008. С. 135.
22. Клясова Г.А., Петрова Н.А., Алехина Л.К. Фунгемия у больных с гемобластозами и ее исходы. Проблемы гематологии. 2002. № 1. С. 39.
23. Пестова Л.А. Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз у больных в отделениях интенсивной терапии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Санкт-Петербург, 2004 г.
24. Gruson D., Hilbert G., Boiron J.M. et al. Severe respiratory failure requiring ICU admission in bone marrow transplants recipients. Europ. Resp. J. 2009. 13. P. 883-887.
25. Webb W.R., Muller N.L., Naidich D.P. High-resolution CT of the lung. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo. Lippincott Williams & Wilkins. 2001. P. 259-355.
26. Yousem S.A. The histological spectrum of chronic necrotizing forms of pulmonary aspergillosis. Hum Pathol. 1997. № 28. P. 650-656.
27. Weber C.K., Friedrich J.M., Merkle E., et al. Reversible metastatic pulmonary calcification in a patient with multiple myeloma. Ann. Haematol. 1996. 72. P. 329-332.
28. Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosary C.L., Hankey B.F., Miller B.A., Clegg L., Mariotto A., Feuer E.J., Edwards B.K. (eds). SEER Cancer Statistics Review. 1975-2001. National Cancer Institute. Bethesda. MD. 2004.
29. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Дрожжевые грибы: идентификация и резистентность к противогрибковым препаратам в онкогематологическом стационаре. Инфекции и противомикробная терапия. 2001. № 3. С. 178-182.
30. Baran J., Muckatira B., Khatib R. Candidemia before and during the fluconazole era: prevalence, type of species and approach to treatment in a tertiary care community hospital. Scand. J. Infect. Dis. 2001. Vol. 33. P. 137-139.
31. Krcmery V., Barnes A. Non-albicans Candida spp. causing fungaemia: Pathogenicity and antifungal resistance. J. Hosp. Infect. 2011. Vol. 50. P. 243-260.
32. Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Троицкая В.В. и др. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций у больных острыми лейкозами. Вopr. вирусологии. 2009. № 1. С. 19-22.
33. Троицкая В.В. Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у больных гемобластозами. Проблемы гематологии. 2004. № 2. С. 12-25.
34. Gurney J.G., Ross J.A., Wall D.A. et al. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends. J. Pediatr. Oncol. 2011. Vol. 19. P. 428-432.
35. Петрова Н.А., Клясова Г.А. Возможные источники инфицирования аспергиллами в гематологическом стационаре. Терапевтический архив. 2005. № 7. С. 71-77.
36. Hoover R.N. Lymphoma risks in populations with altered immunity—a search for mechanism. Cancer Res. 2002. Vol. 52 (suppl). P. 5477-5478.
37. Рехтина И.Г. Цитомегаловирусная мононуклеозная реакция как причина лихорадки неясного генеза. Тер архив. 2001. № 11. С. 65-67.
38. Ljungman P. Viral infections: current diagnosis and treatment. Hematology J. 2011. № 5. P. 63-68.
39. Muller M.C., Gattermann N., Lahaye T. et al. Dynamics of BCR-ABL mRNA expression in first-line therapy of chronic myelogenous leukemia patients with imatinib or interferon alpha/ara-C. Leukemia. 2010. Dec. Vol. 17 (12). P. 239-400.
40. Алехина Л.К., Клясова Г.А., Сперанская Л.Л. и др. Грамотрицательные бактериемии при нейтропении. Матер. I Всерос. съезда гематол. (16-18 апреля 2002 г., Москва). 2002. С. 38.
41. Pizzo P.A., Poplak D.G., Editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 3rd ed. Philadelphia. PA: Lippincott-Raven. 2007.
42. Poplack D.G., Reaman G.H., Bleyer W.A., et al. Central nervous system (CNS) preventive therapy with high dose methotrexate (HDMTX) in acute lymphoblastic leukemia (ALL): a preliminary report. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2011 № 3. P. 204 (abstr).
43. Pui C.H., Crist W.N. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. J. Pediatr. 2010. Vol. 124. P. 491-503.
44. Rossini F., Verga M., Pioltelli P., et al. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukaemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens. Haematologica. 2000. № 85. P. 1255-1260.
45. Sukpanichnant S. Analysis of 1983 cases of malignant lymphoma in Thailand according to the World Health Organization classification. Hum. Pathol. 2004 Feb. Vol. 35 (2). P. 224-230.
46. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. М.: Медицина. 2001. 576 с.
47. Белобородов В.Б., Синякова Л.А. Нозокомиальная кандидурия: алгоритм диагностики и лечения. Consilium medicum. 2003. Т. 5. № 7.
48. Ascioglu S., Rex J., Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin. Infect. Dis. 2002. № 34. P. 7-14.
49. Гармаева Т.Ц., Куликов С.М., Карякин А.В. Мониторинг факторов риска и индикаторов инфицированности вирусами гепатитов В и С гематологических больных. Гематология и трансфузиология. 2006. Т. 51. № 1. С. 23-27.
50. Герпесвирусные инфекции (клиника, диагностика и терапия). /Под ред. проф. П. Малого. Харьков. 2008. 207 с.
51. Долгих Т.И., Далматов В.В., Запарий Н.С. и др. Цитомегаловирусная инфекция в Омской области. Журн. микробиол. 2008. № 3. С. 85-87.