

## ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

В.Н. Чеботкевич<sup>1</sup>, В.В. Бурyleв<sup>1</sup>, Е.И. Кайтанджан<sup>1</sup>, С.С. Бессмельцев<sup>1</sup>, Е.Р. Шилова<sup>1</sup>,  
С.Б. Яцьшина<sup>2</sup>, А.В. Кудрявцева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Контакты: Виталий Николаевич Чеботкевич vitnikcheb@mail.ru

Целью работы явилось изучение этиологии инфекционных осложнений у онкогематологических больных. Исследовали 2 группы пациентов. Первую группу составили больные с различными формами гемобластозов, у которых были диагностированы инфекционные осложнения (n=50). Вторую группу составили онкогематологические больные, у которых не были клинически выявлены инфекционные осложнения (группа сравнения) (n=35). Материал от больных (мазки из носа и зева, кровь) исследовались методом ПЦР в мультипраймерном формате с детекцией в режиме реального времени на выявление геномов респираторных вирусов (респираторно-синцитиального вируса, вирусов гриппа, парагриппа, риновирусов, аденовирусов, коронавируса, метапневмовируса и бокавируса); герпесвирусов (вирусов герпеса 1 и 2 типов, герпеса 6 типа, Эпштейна-Барр вируса и цитомегаловируса), *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, а также с помощью культуральных бактериологических и микологических методов. В целом возбудители респираторных инфекций были выявлены у 62% больных в группе с инфекционными осложнениями и только в 22,8% – в группе сравнения. В 42% случаев респираторные инфекции протекали на фоне выявления геномов герпесвирусов в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Эти данные дают основание предположить, что герпесвирусные инфекции значительно повышают риск развития респираторных инфекционных осложнений и указывают на необходимость тщательного мониторинга респираторных и герпесвирусных инфекций у онкогематологических больных.

**Ключевые слова:** онкогематологические больные, инфекционные осложнения, респираторные вирусы, герпесвирусы

### ETIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN HEMOBLASTOSIS

V.N. Chebotkevich<sup>1</sup>, V.V. Burylev<sup>1</sup>, E.I. Kaytandzhan<sup>1</sup>, S.S. Bessmeltsev<sup>1</sup>, E.R. Shilova<sup>1</sup>, S.B. Yatsyshina<sup>2</sup>, A.V. Kudryavtseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St.-Petersburg;

<sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

The aim of the study was to analyze the etiologies of infectious complications (especially the role of respiratory viruses in patients with hematological malignancies). The supervised patients were divided into two subgroups: the first was patients with hemoblastosis and clinically evidence of infectious complications (n=50), and the second – patients without clinical features of infection (control group) (n=35). We analyzed the pharyngeal flora of patients by means of bacteriological and mycological methods and the frequency of respiratory viruses (Respiratory syncytial virus, Influenza A and B, Parainfluenza – 1, 2, 3, 4, rhinoviruses, adenoviruses, coronaviruses, metapneumovirus, bocavirus); herpesviruses (herpes simplex type 1 and 2, herpes type 6, Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus), *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* by means of PCR. Respiratory infections were detected in 62% in subgroup with clinically evidence of infectious complications and only in 22.8% in the second subgroup. In many cases herpesvirus infection (Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus) was associated with respiratory viral infections. So, respiratory and herpes viral infections must be carefully controlled in immunosuppressed patients with hematological malignancies.

**Key words:** patients with hematological malignancies, infectious complications, respiratory viruses, herpes viruses

Лечение онкогематологических больных на современном этапе связано с использованием интенсивной противоопухолевой и иммуносупрессивной терапии. Это привело к значительному увеличению числа полных ремиссий и повышению выживаемости больных. Однако одним из основных препятствий, возникающих при лечении больных с гемобластозами, являются инфекционные осложнения, продолжающие оставаться одной из ведущих причин гибели онкогематологических больных. В связи с этим установление этиологии инфекционного процесса играет первостепенную роль в

разработке стратегии своевременной и целенаправленной терапии этих тяжелых осложнений. Число возможных возбудителей инфекционного процесса достаточно велико. Это бактерии, грибы, микоплазмы и вирусы. Среди возбудителей бактериальных инфекций у данной категории больных значительное место занимают условно патогенные микробы. Разработка эффективных схем антибиотикотерапии позволила снизить летальность от бактериальных инфекций у больных с гемобластозами к концу минувшего века более чем в 5 раз (с 50% в 1970-е гг. до 10% в 90-е гг.) [1]. Следует

также отметить, что в большинстве работ рассматривается роль только определенных групп возбудителей — бактерий, грибов или вирусов — без учета их возможной роли в развитии ассоциированных инфекций.

**Целью данного исследования** явилось изучение этиологических и клинических особенностей инфекционных осложнений у иммуносупрессированных онкогематологических больных с учетом возможности наличия смешанных инфекций (бактериальных, грибковых и вирусных).

### Материалы и методы

В период с ноября 2008 по июль 2010 г. под нашим наблюдением в гематологической клинике РосНИИ гематологии и трансфузиологии находилось 85 пациентов с различными формами гемобластозов (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, у 15 больных была диагностирована множественная миелома (ММ), в том числе у 2 — миелома Бенс-Джонса, у 12 — различные варианты острого лимфобластного (ОЛЛ) и миелобластного лейкоза (ОМЛ), у 33 — хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), у 4 — хронический миелолейкоз (ХМЛ), у 2 больных — хронические миелопролиферативные заболевания (у 1 — идиопатический миелофиброз, у другого — эссенциальная тромбоцитемия) и у 19 — злокачественные лимфомы: у 4 — лимфома Ходжкина (ЛХ), у 15 — различные варианты неходжкинских лимфом (НХЛ). Среди последних 15 пациентов: 6 больных с фолликулярной лимфомой, 2 — с лимфомой зоны мантии, 2 — с диффузной крупноклеточной лимфомой, 1 — с лимфомой маргинальной зоны, 1 — с волосатоклеточным хроническим лейкозом, 1 — с синдромом Сезари, 1 — с Т-клеточной неутонченной лимфомой и 1 — с лимфоплазмочитарной лимфомой.

Диагноз у больных подтверждали данными исследования периферической крови, пунктата костного мозга, трепанобиоптата подвздошной кости, цитогенетических, биохимических и иммунологических показателей крови и костного мозга, результатами рентгенологического исследования органов грудной клетки и костей скелета, ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Диагноз ММ подтверждался также высоким содержанием общего белка в сыворотке крови, обнаружением при электрофорезе сывороточных белков М-градиента или экскреции легких цепей с мочой. Диагностический процесс при лимфомах включал в себя иммуногистохимические исследования опухолевой ткани лимфатического узла, иммунофенотипирование клеток крови и костного мозга, компьютерную томографию, а при необходимости, магнитно-резонансную томографию. При диагностике ХМЛ обязательным было обнаружение в клетках крови и костного мозга Ph'-хромосомы и химерного гена *BCR/ABL*.

Среди пациентов с острым лейкозом 9 больных обследованы в первом остром периоде заболевания, 2 (ОЛЛ — 1, ОМЛ — 1) — при рецидиве заболевания и 1 пациент с ОМЛ — в фазе ремиссии. Четырем больным с ХЛЛ и НХЛ и 1 больному с ММ обследование проведено в фазе ремиссии. Среди обследованных пациентов 7 больным с впервые выявленным заболеванием исследования проводились до начала специфической терапии: 3 больным с ХЛЛ, 1 — с острым лейкозом, 1 — с ЛХ, 2 — с ММ, 1 — с ХМЛ. Шесть больным с ХЛЛ и НХЛ получали терапию препаратами моноклональных антител (ритуксимаб, кэмпас). Двум больным с ММ проводилась монотерапия велкейдом. Остальные пациенты получали курсовую цитостати-

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Клинический диагноз	Число больных (n)	В том числе:		Возраст
		мужчин	женщин	
Множественная миелома	15	5	10	26–70
ОЛ:				
ОЛЛ	2	1	1	18 и 52
ОМЛ	10	5	5	28–73
Итого:	12			
ХЛ:				
ХЛЛ	33	19	14	46–81
ХМЛ в хронической фазе	4	3	1	34–52
идиопатический миелофиброз	1	1	—	60
эссенциальная тромбоцитемия	1	1	—	44
Итого:	39			
Злокачественные лимфомы	19	9	10	27–66
Всего	85	44	41	

ческую химиотерапию. На момент обследования клинически значимая лейкогранулоцитопения (стадия III–IV) выявлялась у 10 пациентов: 7 больных с ОМЛ, 1 – с НХЛ, 1 – с ХЛЛ, 1 – с ММ.

Инфекционные осложнения диагностировали на основании клинических, микробиологических, микологических и молекулярно-биологических методов исследования. В период глубокой нейтропении 4 степени (содержание нейтрофилов в периферической крови менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) инфекционные осложнения клинически диагностировали на основании однократного повышения температуры тела более  $38,5^\circ\text{C}$  или повторного повышения более  $38,0^\circ\text{C}$  в течение 24 часов, не объяснимых течением основного заболевания и проводимой терапией.

Инфекционные осложнения (ИО) с характерной клинической симптоматикой, возникшие на фоне проведения специфической терапии или после ее завершения, были обнаружены у 50 обследованных больных. У 35 больных клинических признаков ИО не было, эти пациенты составили группу сравнения.

Для обнаружения геномов возбудителей респираторных инфекций использовали разработанные в ЦНИИ эпидемиологии наборы реагентов на основе ПЦР в мультипраймерном формате с детекцией в режиме реального времени: респираторно-синцитиального (РС-вируса), 4 типов вируса парагриппа (ПГ), риновирусов, коронавирусов (OC43, 229E, NL63, HKU1), метапневмовируса, аденовирусов и бокавируса человека.

Кроме того применяли коммерческие наборы реагентов «АмплиСенс» (ФГУН ЦНИИЭ, Москва) для выявления вирусов гриппа А и В, А/Н1N1 «свиного гриппа» (А/Н1N1<sub>sw</sub>), *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, а также вирусов группы герпеса (герпеса простого 1 и 2 типов, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса 6 типа и вируса Эпштейна–Барр). Бактериологические исследования проводили в соответствии с нормативной документацией [2]. Выявление грибов рода *Candida* проводили культуральным методом [3]. В качестве исследуемого материала использовали мазки из носоглотки и ротоглотки и венозную кровь, а для бактериологических и микологических анализов – также мокроту и мочу.

### Результаты

Были проанализированы результаты ПЦР-диагностики респираторных инфекций у онкогематологических больных с инфекционными осложнениями (табл. 2).

Как показано в таблице 2, РС-вирусная инфекция была диагностирована у 2 больных, причем в 1 случае наблюдалась смешанная РС-вирусная–*M. pneumoniae*-инфекция. Клиническим проявлением инфекции в обоих случаях служила лихорадка, причем при РС-вирусной моноинфекции температура достигала  $39,0^\circ\text{C}$ , а смешанная вирусно-микоплазменная инфекция проявлялась лишь субфебрильной температурой до  $37,5^\circ\text{C}$ .

Таблица 2. Частота выявления геномов возбудителей респираторных инфекций у онкогематологических больных с инфекционными осложнениями

Геном, выявленный методом ПЦР	ММ (n=9)	Клинический диагноз				НХЛ (n=11)
		ОЛ		ХЛ		
		ОЛЛ (n=2)	ОМЛ (n=6)	ХЛЛ (n=19)	ХМЛ (n=3)	
РС-вирус	0	0	1	1	0	0
Грипп А	2	0	0	0	0	2
Грипп В	0	0	0	0	0	0
Грипп А/Н1N1Sw	0	0	0	1	1	1
ПГ-1	0	0	0	0	0	0
ПГ-2	0	0	0	0	0	1
ПГ-3	1	0	1	0	0	1
ПГ-4	0	0	0	0	0	0
Риновирусы	2	1	0	6	0	2
Аденовирусы	0	0	0	0	0	0
Коронавирусы	1	0	0	2	0	0
Метапневмовирус	0	0	0	1	0	0
Бокавирус	0	0	0	0	0	1
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	0	0	0	0	0	0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0	1	0	1	0	0

Вирус гриппа типа А выявлен у 4 больных в период эпидемического подъема в феврале 2009 г. Во всех 4 случаях инфекция сопровождалась лихорадкой до 39,0 °С и симптомами респираторной инфекции (кашель, насморк). У одной больной с НХЛ (лимфома маргинальной зоны) было диагностировано обострение хронического бронхита. Все случаи «свиного гриппа» наблюдались в ноябре 2009 г. У больного с ХЛЛ на фоне специфического лечения по программе флударабин–циклофосфамид выявлена смешанная инфекция из гриппа А/Н1N1<sub>sw</sub> и риновирусов. У всех больных инфекция протекала с длительной лихорадкой (до 38,6 °С), а в 1 случае у больного с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой через 1 нед после завершения очередного цикла терапии по схеме R-СНОР диагностирована острая правосторонняя пневмония с характерной клинической симптоматикой, подтвержденная рентгенологически. Следует отметить, что лечение смешанной инфекции было более длительным и сложным, потребовавшим использования и антибиотиков, и противовирусных препаратов и применения внутривенных иммуноглобулинов.

Вирусы ПГ 2 и 3 типов выявлены у 4 пациентов. У больного с фолликулярной лимфомой после окончания очередного цикла R-СНОР вирус ПГ 3 типа обнаружен в ассоциации с бокавирусом. У больного с ОМЛ после курса терапии по схеме 7+3 наблюдалась тяжелая гранулоцитопения (4 степень), что осложнилось присоединением острой очаговой пневмонии. При дополнительном обследовании этого пациента обнаружен ПГ-3. Больной с ММ получал третий 21-дневный цикл лечения по программе бортезомиб (велкейд)—дексаметазон, что осложнилось развитием *herpes labialis* с выраженными поражениями кожи лица. При этом одновременно зарегистрирована парагриппозная инфекция 3 типа. Следующий цикл специфической терапии у этого больного был начат после полного купирования возникшей инфекции, а междурсовой интервал увеличен в 2 раза. У всех 4 пациентов инфекция протекала с лихорадкой до 38,5 °С.

Наиболее часто у обследованных больных был выявлен геном риновирусов. Клинические проявления риновирусной инфекции были слабо выражены. Однако у одной больной с ОЛЛ была диагностирована острая левосторонняя пневмония, которая характеризовалась кашлем с мокротой, одышкой и повышением температуры тела до 38,0 °С. У 4 больных не было отмечено повышения температуры, еще у 4 наблюдался субфебрилитет (до 37,5 °С) и у 2 отмечено повышение температуры до 38,0 °С. У 1 пациента с ХЛЛ одновременно были обнаружены риновирусы и коронавируса 229Е.

Коронавирусы обнаружены в 3 случаях, причем, как указано выше, в 1 случае в ассоциации с риновирусами. У больных отмечались симптомы респираторного заболевания — кашель, озноб. Повышение температуры тела до 37,5 °С наблюдалось в 2 случаях.

Метапневмовирус был найден только у больного с ХЛЛ. Клинически инфекция характеризовалась субфебрильной температурой и симптомами респираторного заболевания — сухой кашель, заложенность носа. Бокавирусная инфекция обнаружена также у 1 больного, причем в ассоциации с вирусом ПГ 3 типа, ее клинические особенности описаны выше. Надо отметить, что геном бокавируса был выявлен в крови и не обнаружен в мазках из носа.

*M. pneumoniae* была выявлена в 2 случаях: 1 раз в ассоциации с РС-вирусом, и 1 раз в виде моноинфекции. В последнем случае она наблюдалась у больного с острым лейкозом на фоне состояния, расцененного как фебрильная нейтропения. Вирусы гриппа В, ПГ 1 и 4 типов, аденовирусы и *Chlamydomphila pneumoniae* в данном исследовании не выявлены ни в одном случае.

Исследование наличия геномов вирусов группы герпеса в крови показало, что в 42,0% случаев развитие респираторных инфекций протекало на фоне герпесвирусной вирусемии. Геном вирусов группы герпеса 1 и 2 типа выявлен в 5,2% случаев, вируса Эпштейна—Барр — в 26,3% и цитомегаловируса — в 10,5% случаев. Геном вируса герпеса 6 типа не был обнаружен ни в одном случае. При обнаружении в крови геномов вирусов простого герпеса и цитомегаловируса проводилась противовирусная терапия ацикловиром и ганцикловиром.

Проведенное бактериологическое исследование мазков из зева показало преобладание грамположительной флоры, характерной для полости рта — *Streptococcus viridians*, *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus anhaemolyticus*. Эта же флора превалировала в мокроте. Только в 5 случаях из мокроты были выделены грамотрицательные бактерии: в 3 случаях — *Escherichia coli*, причем 1 раз в ассоциации с метапневмовирусом, 1 раз — *Pseudomonas aeruginosa* и 1 раз — *Proteus mirabilis* в ассоциации с вирусом гриппа А.

Бактериemia, обусловленная *Escherichia coli*, была выявлена у больного с ХЛЛ, причем возбудители респираторных инфекций и геномы вирусов группы герпеса в этом случае выявлены не были.

В целом проведенное исследование позволило установить этиологию инфекционного процесса в 62% случаев инфекционных осложнений у онкогематологических больных (у 31 из 50 обследованных).

В группе сравнения (онкогематологические больные без выраженных признаков инфекционных осложнений) инфекционные агенты были выявлены у 8 из 35 (22,8%) пациентов. У 7 из этих больных в 3 случаях был выявлен геном риновирусов, в 2 — коронавируса и в 2 — *M. pneumoniae*. Клинических проявлений инфекционных осложнений у указанных больных не выявлено, противовирусная терапия не проводилась. У 1 больного с ХЛЛ одновременно были выявлены геномы вируса гриппа А и метапневмовируса. Кроме того, из мокроты были выделены *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*. Следует

отметить, что у указанного больного материал был получен в период цитостатической терапии. Возможно, иммуносупрессия, связанная с лечением основного заболевания, была причиной отсутствия выраженных клинических признаков развивающегося инфекционного осложнения.

### Обсуждение

Инфекционные осложнения являются одной из основных причин снижения эффективности лечения онкогематологических больных. Применение цитостатических препаратов приводит к иммуносупрессии, в частности к подавлению Т-клеточного иммунитета [4]. В настоящее время разработаны эффективные схемы лечения бактериальных инфекций при гемобластозах. Их применение позволило значительно снизить летальность от гнойно-септических осложнений.

Не меньшую роль в развитии инфекций у онкогематологических больных играют вирусы. Хорошо изучены и разработаны методы лечения и профилактики герпесвирусных инфекций, вызывающих тяжелые осложнения у больных гемобластозами [5]. Респираторным вирусным инфекциям уделялось меньшее внимание. Частично это можно объяснить трудоемкостью и длительностью методов вирусологической диагностики респираторных инфекций. Кроме того, развитие пневмоний на фоне вирусных инфекций часто связано с присоединением бактериальной микрофлоры, а так как диагностика респираторных вирусов не проводилась, то бактериям приписывалась первичная и монополярная роль в возникновении пневмоний.

Между тем этиология пневмоний, составляющих до четверти инфекционных осложнений у онкогематологических больных, часто оставалась не установленной, и они выделялись в малопонятную и клинически бесполезную категорию «идиопатических пневмоний» или «пневмоний неясной этиологии».

Внедрение молекулярно-биологических методов позволило расширить возможности этиологической диагностики и установить значительную роль респираторных вирусов в этиологии пневмоний у иммунодепрессивных онкогематологических больных [6].

В данном исследовании был использован комплекс диагностических тестов на основе метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, позволяющий обнаруживать основные возбудители респираторных инфекций, известных в настоящее время. Применение этого комплекса тестов в совокупности с культуральными бактериологическими и микологическими методами позволило установить этиологию инфекционных осложнений в 62% случаев. В группе сравнения возбудители респираторных инфекций были обнаружены только в 22,8% случаев (у 8 из 35 обследованных), причем в одном эпизоде можно было предположить начало развития инфекционного процесса. В 7 других случаях в качестве этиологических

агентов выступали риновирусы (3 случая), коронавирусы (2 случая) и *M. pneumoniae* (2 случая). Обращало на себя внимание, что эти возбудители при развитии инфекционных осложнений вызвали сравнительно легкое течение инфекционного процесса. В целом эти данные подтверждают результаты G. Gerna и соавт. [9], которые проводили исследования по сходному сценарию у больных с трансплантацией легких. В их работе этиология инфекционного процесса была установлена в 57,1% случаев.

РС-вирусная инфекция была выявлена только у 2 больных. Этот инфекционный агент вызывает как легкие, иногда бессимптомные формы заболевания, так и тяжелые пневмонии, особенно у больных при трансплантации стволовых гемопоэтических клеток [10]. Особую опасность для иммунодепрессивных онкогематологических больных представляют эпидемические вирусы гриппа А, вирус «свиного гриппа» и вирусы ПГ. В нашем исследовании именно с этими возбудителями были связаны тяжелые инфекционные процессы в легких и тяжелое клиническое течение инфекции.

Хотя в этой серии исследований аденовирусная инфекция не была выявлена, в наших предыдущих исследованиях [12] было показано, что геном аденовирусов часто выявляется в крови без обнаружения его в эпителии носа. Такое частое выявление аденовирусов в крови без обнаружения его в эпителии носа (наиболее вероятных входных ворот при первичной инфекции) говорит о том, что, скорее всего, у больных происходила активация латентной вирусной инфекции. Эти наблюдения подтверждают мнение E. Whimbeу и соавт. [10], которые отмечали, что такое течение аденовирусной инфекции характерно именно для онкогематологических больных, вирусемия при иммунодепрессиях может приводить к развитию геморрагических циститов, гепатитов и поражению других органов [11].

Коронавирусы часто выявляются у онкогематологических больных при респираторных инфекциях [12]. Показано, что коронавирусы NL63 и HKU1 участвуют в возникновении респираторных инфекций у больных при трансплантации стволовых клеток [13]. Аналогичные результаты получены и в наших исследованиях.

В данной работе были также изучены 5 инфекционных агентов, не исследованных нами ранее. Это риновирусы, метапневмовирус, бокавирус, *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*.

Риновирусы, число известных серотипов которых превышает 100, часто выявляются у реципиентов костного мозга [14]. Распространение инфекции обычно ограничивается верхними дыхательными путями. Однако у части больных описано развитие идиопатической интерстициальной пневмонии. Развитие пневмонии при риновирусной инфекции мы наблюдали и в нашем исследовании. Эти данные указывают на необходимость дальнейшего изучения роли риновирусов в развитии инфекций у онкогематологических больных.

Метапневмовирус был обнаружен нами у 1 больного. Бокавирус также был обнаружен только в 1 случае. В литературе имеются только единичные работы по исследованию этих «новых» вирусов у иммуносупрессивных онкогематологических больных. Признается значение метапневмовирусов как агентов, вызывающих тяжелые респираторные инфекции у онкогематологических больных [15]. В то же время значение бокавирусов остается неясным [16]. Однако то, что они, хотя и в единичных случаях, были обнаружены у обследованных больных, а также результаты работ рассмотренных выше [8], указывает на необходимость дальнейшего изучения этих инфекционных агентов.

*Mycoplasma pneumoniae* была диагностирована в 2 случаях, причем в 1 эпизоде в ассоциации с РС-вирусом. Также 2 случая *Mycoplasma pneumoniae* были выявлены в группе сравнения. Эти данные, по нашему мнению, подтверждают факт возможности длительной персистенции микоплазм. Ранее было показано, что респираторный микоплазмоз чаще всего протекает как смешанная вирусно-микоплазменная инфекция [17]. Очевидно, это связано с иммуносупрессивным действием *Mycoplasma pneumoniae* [18]. Полученные результаты, а также достаточно частое обнаружение смешанных респираторных вирусных инфекций с вируса-

ми группы герпеса, указывают на необходимость дальнейшего изучения ассоциированных инфекций для лучшего понимания патогенеза инфекционного процесса у онкогематологических больных в состоянии иммуносупрессии.

Представленные материалы доказывают, что у больных гемобластозами помимо бактериальных инфекций часто выявляются респираторные вирусные и микоплазменные инфекции. Это свидетельствует о необходимости проводить больным с гемобластозами углубленные исследования по определению возбудителей при оценке риска возникновения инфекционных осложнений. Такие исследования будут способствовать раннему назначению адекватной терапии при появлении клинических признаков инфекционно-воспалительных осложнений у больных данной группы. Зачастую вирусные инфекции трудно диагностировать клинически, что указывает на необходимость тщательного лабораторного мониторинга этих больных. При определении практической значимости выявления того или иного инфекционного возбудителя необходима комплексная клинико-лабораторная оценка. Методом выбора для уточнения этиологии конкретного случая инфекционного осложнения является мультиплексная ПЦР в реальном времени.

## Л и т е р а т у р а

- Schmipff S.C. Infection in neutropenic cancer patients: three decades of progress. *Support Care Cancer* 1997;5:343–5.
- Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Приказ МЗ СССР №535 от 22 апреля 1985 г.
- Клясова Г.А. Микотические инфекции: клиника, диагностика, лечение. Инфекции и антибиотикотерапия 2000;2(6):184–9.
- Wade K. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:368–74.
- Моисеев С.И., Нуйя М.Л., Чеботкевич В.Н. и др. Цитомегаловирусная инфекция в практике трансплантации костного мозга. *Тер архив* 2002;74(7):44–8.
- Чеботкевич В.Н., Румель Н.Б., Абдулкадыров К.М. Респираторные вирусные инфекции у онкогематологических больных. *Тер архив* 2001;73(11):11–5.
- Williams J.V., Harris P.A., Tollefson S.J. et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in other-wise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004;350:443–50.
- Koskenvuo M., Mottonen M., Waris M. et al. Human bocavirus in children with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr* 2008;187(9):1011–5.
- Gerna G., Vitulo P., Povidà F. et al. Impact of human metapneumovirus and human cytomegalovirus viruses in the lower respiratory tract infections of lung transplant recipients. *J Med Virol* 2008;80(10):1869.
- Whimbe E., Ghosh S. Respiratory syncytial virus infections in immunocompromised adults. *Curr Clin Top Infect Dis* 2000;20:235–55.
- Lenaerts L., De Clerq E., Naesens L. Clinical features and treatment of adenovirus infections. *Rev Med Virol* 2008;18(6):357–74.
- Чеботкевич В.Н., Бессмельцев С.С., Волков А.В., Шилова Е.Р. Молекулярно-биологическое изучение роли респираторных вирусов при инфекционных осложнениях у больных гемобластомами и депрессиями кроветворения. *Вопросы онкологии* 2006;52(4):421–6.
- Chatzidimitriou D., Gavriilaki E., Sakellari I., Disa E. Hematopoietic cell transplantation and emerging viral infections. *J Med Virol* 2010;82(3):528–38.
- Whimbe E., Englund J.A., Chouch R.B. Community respiratory infections in immunocompromised patients with cancer. *Amer J Med* 1997;102(17):10–8.
- Boeckh M. The challenge of respiratory virus infections in hemopoietic cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2008;143(4):455–67.
- Schildgen O., Muller A., Allander T. et al. Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clin Microbiol Rev*;21(2):291–304.
- Чеботкевич В.Н., Осидак Л.В., Румель Н.Б. Состояние клеточного и гуморального иммунитета при острых респираторных вирусных и микоплазменных инфекциях. *Педиатрия* 1981;5:53–4.
- Чеботкевич В.Н., Боженко Л.В., Лисин В.В., Есипенко Г.Г. Состояние клеточного иммунитета и фагоцитарных факторов при микоплазма-пневмонии инфекции у морских свинок. *Ж микробиол эпидемиол и иммунобиол* 1981;1:84–9.