

© Коллектив авторов, 1996
УДК 616.155.392:576.8

Н. С. Багирова, О. М. Дронова, М. А. Волкова

ЭТИОЛОГИЯ БАКТЕРИЕМИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

НИИ клинической онкологии

Причины лихорадки у больных гемобластозами могут быть различными, наиболее частые — это основное заболевание и инфекция. Чаще всего лихорадка инфекционной природы развивается при нейтропении. До 60% фебрильных эпизодов в этот период связывают с инфекцией [14]. Выявлена прямая связь лихорадки за счет инфекции с глубиной и длительностью нейтропении [1, 5, 6, 9, 10, 15, 16, 18]. А. Spadea и соавт. [16] отмечают, что у всех больных острым миелолейкозом при проводимой высокодозной химиотерапии развилась панцитопения, сопровождаемая лихорадкой. При этом в 100% случаев диагноз (сепсис) был подтвержден бактериологически [16].

У больных гемобластозами без нейтропении лихорадка за счет инфекции развивается в 50—69% случаев [5].

По кооперативным данным, этиологическим фактором бактериемии в период нейтропении в 31% случаев являются грамотрицательные бактерии, в 69% — грамположительные бактерии, в 5% — грибы [7, 14]. Длительная лихорадка после восстановления гранулоцитопоза при остром лейкозе встречается в 15%, и в 35% случаев причиной ее является грибковая инфекция [17].

Парентеральное питание, длительная катетеризация сосудов также могут predispose к развитию бактериемий [1]. У больных, находящихся на парентеральном питании, риск развития фунгемии составляет 0,8—16%, а при поставленных на длительный срок сосудистых катетерах 0—7% [3].

До 70% септицемий обусловлены следующими возбудителями: грамотрицательные палочки *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*; грамположительные кокки *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*; грибы рода *Candida* (наиболее часто — *C. albicans* и *C. tropicalis*) и *Aspergillus* (наиболее часто — *A. fumigatus* и *A. flavus*). На эти 2 рода грибов (*Candida* и *Aspergillus*) приходится 85% всех грибковых осложнений при гемобластозах [4, 8, 12, 15].

За последние 10 лет частота бактериемий, обусловленных *Staphylococcus epidermidis*, значительно возросла. Вначале это связывали с сосудистыми катетерами [4, 7, 13, 15, 19, 20], но более тщательный анализ показал, что наиболее частой причиной такой бактериемии является эндогенная флора, колонизирующая слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта так же, как и в случае бактериемий за счет грамотрицательных бактерий [15]. Совсем недавно признано, что зеленящий стрептококк (нормальный обитатель слизистых оболочек верхних дыхательных путей) является частой причиной бактериемий у больных с нейтропенией [15]. Кроме того, широкое использование ванкомицина, и как следствие этого селекция устойчивых к нему штаммов *Streptococcus viridans*, тоже может быть причиной стрептококковых бактериемий [4]. Бактериемии за счет

N. S. Bagirova, O. M. Dronova, M. A. Volkova

BACTERIEMIA ETIOLOGY IN PATIENTS WITH HEMOBLASTOSIS

Research Institute of Clinical Oncology

Fever in hemoblastosis patients may occur due to a variety of causes, mainly due to the principal disease or infection. Infectious fever is most frequent in neutropenic patients. Up to 60% of febrile episodes during this period are related to infection [14]. There is clear correlation of fever due to infection with neutropenia severity and duration [1, 5, 6, 9, 10, 15, 16, 18]. A. Spadea *et al.* [16] reported that all patients with acute myeloid leukemia on high-dose chemotherapy had pancytopenia with fever. The diagnosis of sepsis was confirmed bacteriologically in 100% of the cases [16].

Rate of fever due to infection reaches 50-69% in hemoblastosis patients free from neutropenia [5].

According to cooperative findings bacteriemia causative factors in neutropenic patients are mainly gram-negative bacteria (31%), gram-positive organisms (69%) and fungi (5%) [7, 14]. Long-lasting fever after granulocytopoietic recovery in acute leukemia is encountered in 15% of cases, fungal infection being the causative factor in 35% of them [17].

Parenteral nutrition, long-term vascular catheterization may also lead to bacteriemia [1]. Risk of fungemia is 0.8-16% in patients on parenteral nutrition and 0-7% in patients with vascular catheters [3].

Up to 70% of septicemias are caused by gram-negative rods *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*; gram-negative cocci *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*; fungi *Candida* (mainly *C. albicans* and *C. tropicalis*) and *Aspergillus* (mainly *A. fumigatus* and *A. flavus*). These two fungal species (*Candida* and *Aspergillus*) account for 85% of fungal morbidity in hemoblastosis [4, 8, 12, 15].

There was a rise in incidence of bacteriemia caused by *Staphylococcus epidermidis* over the last decade. At first, this rise was related to vascular catheterization [4, 7, 13, 15, 19, 20], while more careful analysis showed endogenous flora of gastrointestinal mucosa to be responsible for this pathology as well as for gram-negative bacteriemia [15]. It was found quite recently that *Streptococcus viridans* (normal population of upper respiratory tract mucosa) often caused bacteriemia in neutropenic patients [15]. Besides, the wide application of vancomycin and therefore the selection of resistant strains of *Streptococcus viridans* may also contribute to development of streptococcal bacteriemia [4]. Incidence of bacteriemia due to anaerobic flora demonstrates a tendency to decrease. According to different authors [11, 19] anaerobic organisms are the cause of bacteriemia in 2.5 to 22.7% of hemoblastosis cases.

Hemoblastosis patients with neutropenia sometimes develop bacteriemia due to a combination of bacteria and fungi, bacteriemia in these cases masks the presence of fungi which are difficult to discover by blood tests [7, 15].

анаэробной флоры в настоящее время имеют тенденцию к уменьшению. По данным разных авторов [11, 19], анаэробная флора как причина бактериемий регистрируется при гемобластозах в 2,5—22,7% случаев.

У больных гемобластозами при нейтропении встречаются случаи бактериемий, обусловленных сочетанием двух патогенных агентов — бактерий и грибов, причем бактериемия вуалирует наличие грибкового агента ввиду того, что грибы с трудом высеваются из крови [7, 15].

Наиболее часто из крови микроорганизмы высеваются в монокультуре, а в ассоциациях — в 10,5% случаев [19].

Диагноз: бактериемия, по данным IANCG (International Antimicrobial Therapy Cooperative Group), имеет бактериологическое подтверждение в 24% случаев [7].

У больных с лихорадкой независимо от наличия или отсутствия очаговых симптомов культуральное исследование крови наиболее часто используется как самый информативный метод определения системной бактериальной инфекции. Помимо диагностического значения, выделение возбудителя из крови играет существенную роль в выборе противомикробного лечения, поэтому при бактериемиях следует предпринимать максимальные усилия для выделения возбудителей.

Материалы и методы. Для улучшения бактериальной диагностики нами используется набор различных питательных сред: 1) полужидкая среда Тароззи с 0,1% агара — 300 мл; 2) полужидкая тиогликолевая среда для контроля стерильности производства НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова — 300 мл; 3) «среда со стаканчиком», по И. А. Сироко, для предварительного лизиса форменных элементов крови [2].

Применение такого широкого набора сред позволило производить посевы крови в достаточно большом количестве (как правило, засеивали одномоментно около 20 мл). При этом предусматривалось оптимальное разведение крови средой, что необходимо для преодоления естественных бактерицидных свойств крови и снижения концентрации антибактериальных препаратов, если посев производился тогда, когда уже было начато их использование. При применении полужидких сред улучшаются осмотические условия для роста бактерий. Высвобождение микроорганизмов, подвергшихся незавершенному фагоцитозу или адсорбированных на эритроцитах, а также снижение антимикробной активности гемолизированной крови достигалось путем посева крови, подвергшейся предварительному гемолизу при посеве на «среду со стаканчиком».

За период с 1992 по 1995 г. нами был произведен анализ посевов 388 образцов крови от 173 взрослых лихорадящих больных с различными формами гемобластозов — острый лимфобластный лейкоз, ОЛЛ; острый миелобластный лейкоз, ОМЛ; миелодиспластический синдром, МДС; лимфосаркома, ЛСА; хронический лимфолейкоз, ХЛЛ; хронический миелолейкоз — бластный криз, ХМЛ—БК; лимфогранулематоз, ЛГМ; миеломная болезнь, МБ. У 6 больных наблюдалось повторное выделение одного и того же возбудителя на протяжении короткого периода времени (несколько суток). В таких случаях возбудитель, выделенный неоднократно, учитывался как один штамм. С учетом этого в обработку результатов включены 379 образцов крови.

Результаты и обсуждение. Всего из 388 посевов крови в 23% случаев был получен рост различных микроорганизмов, причем в 92% — в монокультуре (табл. 1). В ассоциациях чаще всего высевались грибы рода *Candida*. Всего из крови выделено 94 штамма. У 18 больных наблюдалась суперинфекция, чаще всего при остром лейкозе. У 13 больных на протяжении болезни было по 2, а у 5 — по 3 септических эпизода, вызванных различными микроорганизмами, у 3 больных — ассо-

Таблица 1

Table 1

Видовой состав микроорганизмов, выделенных из крови больных гемобластозами
Micro-organisms isolated from blood of patients with hemoblastosis

Микроорганизмы	Число штаммов	
	абс.	%
Грамположительные кокки Gram-positive cocci	47	50
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	33	35
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	7,5
<i>Streptococcus spp.</i>	7	7,5
Грамотрицательные палочки Gram-negative bacilli	16	17,1
энтеробактерии enterobacter	12	12,8
неферментирующие non-fermenting	4	4,3
Грибы / Fungi	13	13,8
<i>Candida spp.</i>	12	12,8
<i>Aspergillus</i>	1	1
Споровая аэробная грамположительная палочка Sporing aerobic gram-positive		
<i>Bacillus cereus</i>	7	7,4
Анаэробы / Anaerobes	7	7,4
Коринебактерии / Corynebacteria	4	4,3
Всего / Total ...	94	100
Micro-organism	No.	%
Strains		

Blood platings mainly showed growth of organisms as monoculture, while organism associations were detected in 10.5% of the tests [19].

According to IATCG (International Antibiotic Therapy Cooperative Group) the diagnosis of bacteriemia is confirmed bacteriologically in 24% of cases [7].

Study of culture from the blood is the most informative method of detection of systemic bacterial infection in febrile patients irrespective of focal symptoms. The isolation of the pathogen from the blood, besides diagnostic value, is of much importance for the choice of antimicrobial treatment. Maximal effort should be made therefore to isolate the pathogen from the blood of bacteriemic patients.

Materials and Methods. The following growth media were used to improve bacterial diagnosis: 1) Tarozzi semiliquid medium with 0.1% agar, 300 ml; 2) semiliquid thioglycol medium for sterility tests supplied by the I. I. Mechnikov Institute of Vaccines and Sera, 300 ml; 3) Siroko medium for preliminary lysis of formed elements [2].

The use of this variety of media allowed inoculation of large blood amounts (usually about 20 ml simultaneously). The blood was diluted with the medium to overcome blood natural bactericidal activity and to reduce concentration of antibacterial agents if their administration was started before the test. Semiliquid media provide optimal osmotic conditions for bacterial growth. The isolation of organisms undergoing non-complete phagocytosis or adsorbed on erythrocytes, as well as the reduction in blood antimicrobial activity were achieved by inoculation of the blood having undergone hemolysis in the Siroco medium.

During 1992-1995 we analyzed 388 cultures from blood of 173 febrile adult patients with a variety of hemoblastoses, such as acute

циациями различных микроорганизмов. У 28% больных суперинфекция была грибковой этиологии.

Таким образом, бактериологически было подтверждено 87 эпизодов бактериемии (в том числе и фунгемии) у 61 больного.

Среди возбудителей бактериемией в обследованной группе больных преобладали грамположительные кокки — в 50% случаев, причем в 35,1% случаев — *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, так же как и *Streptococcus spp.*, встречался в 7,5% случаев. Грамотрицательные палочки высевались в 17% случаев. Рост грибов был получен в 14% случаев, т. е. почти так же часто, как и грамотрицательных палочек. В 7,4% случаев из крови лихорадящих больных был получен рост споровой аэробной грамположительной палочки *Bacillus cereus*. Рост анаэробов наблюдался с такой же частотой (см. табл. 1).

Таким образом, бактериологическое подтверждение диагноза — бактериемия — было достигнуто у 61 из 173 лихорадящих больных гемобластозами (35%). Наиболее часто бактериологическое подтверждение такого диагноза наблюдалось при лимфосаркомах и ОМЛ (11 и 10,4% соответственно).

Чаще всего удалось получить положительные гемокультуры у больных с МДС (31,6%), с одинаковой частотой — при ЛСА, ОМЛ и ХМЛ — БК (23,3, 28,8 и 28,6% соответственно), при ОЛЛ и МБ — также с одинаковой частотой (17,1 и 20% соответственно). Совсем не удалось получить положительные гемокультуры при ХЛЛ, а при ЛГМ — очень редко (8%) (табл. 2).

Данные по структуре возбудителей бактериемий при различных формах гемобластозов представлены в табл. 3. При всех формах гемобластозов причиной бактериемии наиболее часто являлись грамположительные кокки — в среднем в 58,2% случаев. Наряду с этим при различных формах гемобластозов можно выделить наиболее значимые возбудители бактериемий (кроме уже отмеченных грамположительных кокков): ЛСА — грамотрицательные палочки; ОЛЛ и ХМЛ—БК — грибы; ОМЛ — грамотрицательные палочки; грибы и

Таблица 2

Table 2

Частота выделения гемокультур от больных с различными формами гемобластозов
Frequency of positive cultures from patients with various hemoblastoses

Диагноз	Число больных	Всего посевов	Получен рост микроорганизмов	
			абс.	%
ЛСА / L-SA	66	102	24	23,5
ОЛЛ / ALL	27	82	14	17,1
ОМЛ / AML	33	111	32	28,8
МДС / MDS	5	19	6	31,6
ХМЛ—БК / CML-BC	14	28	8	28,6
ХЛЛ / CLL	5	7	0	0
ЛГМ / HD	18	25	2	8
МБ / M	5	5	1	20
Всего... Total...	173	379	87	23
Diagnosis	No. of patients	No. of cultures	No.	%
			Cultures with growth	

lymphoblastic leukemia (ALL), acute myeloblastic leukemia (AML), myelodysplastic syndrome (MDS), lymphatic sarcoma (L-SA), chronic lymphatic leukemia (CLL), chronic myeloid leukemia - blast crisis (CML-BC), Hodgkin's disease (HD), myeloma (M). Six patients presented with the same pathogen during a short time (several days). In these cases the repeatedly isolated pathogens were considered a single strain. A total of 379 blood specimens were analyzed statistically.

Results and Discussion. Growth of various organisms was detected in 23% of the 388 blood platings studied, in 92% of them as monoculture (table 1). Associations were mainly represented by *Candida* species. A total of 94 strains were isolated from the blood. 18 patients had superinfection, mainly those with acute leukemia. 13 patients had 2 and 5 patients had 3 septic episodes due to various organisms, in 3 patients septic episodes were caused by associations. In 28% of the cases superinfection was caused by fungi.

Thus 87 bacteriemic (including fungal) episodes in 61 patients were confirmed bacteriologically.

Таблица 3

Table 3

Структура возбудителей бактериемий при различных формах гемобластозов
Pathogen distribution with respect to hemoblastosis type

Диагноз	Всего выделено штаммов	Грамположительные кокки		Грамотрицательные палочки		Грибы		Анаэробы		Споровая грамположительная палочка	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЛСА / L-SA	26	14	53,8	7	26,9	2	7,7	2	7,7	1	3,8
ОЛЛ / ALL	15	7	46,7	2	13,3	4	26,7	1	6,7	—	—
ОМЛ / AML	35	16	45,7	5	14,3	4	11,4	3	8,6	4	11,4
МДС / MDS	6	4	66,7	1	16,7	—	—	1	16,7	—	—
ХМЛ—БК / CML-BC	9	4	44,5	1	11,1	3	33,3	—	—	1	11,1
ЛГМ / HD	2	1	50	—	—	—	—	—	—	1	50
МБ / M	1	1	100	—	—	—	—	—	—	—	—
Всего / Total...	94	47		16		13		7		7	
Diagnosis	No. of strains isolated	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
		Gram-positive cocci		Gram-negative rods		Fungi		Anaerobes		Sporing gram-positive bacillus	

споровые аэробные грамположительные палочки равноценны как возможные возбудители бактериемии.

Интересной и редкой бактериологической находкой является споровая грамположительная аэробная палочка, выделенная из образцов крови больного ЛГМ, хотя единичные находки могут и не свидетельствовать о закономерности.

Среди выделенных микроорганизмов преобладали условно-патогенные виды и сапрофиты, редко или вообще не отмеченные в качестве возбудителей бактериемий у больных других категорий.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что микробный спектр возбудителей бактериемий в отделении химиотерапии гемобластозов нашей клиники достаточно широк и соответствует микробному спектру возбудителей бактериемий других крупных клиник различных стран. В то же время этиологическая значимость различных микроорганизмов как возбудителей инфекционных осложнений имеет в нашей клинике свои особенности. Отмечено преобладание грамположительной кокковой флоры. В то же время наблюдается неуклонное нарастание фунгемий, что, возможно, обусловлено тем, что при наличии в клинике мощных антибактериальных препаратов практически отсутствуют высокоэффективные противогрибковые препараты, профилактическое применение которых необходимо у данной группы больных.

Несмотря на различия, которые удалось выявить в этиологической структуре бактериемий при различных формах гемобластозов, при проведении эмпирической антибактериальной терапии необходимо учитывать, что любой из этих возбудителей может стать причиной бактериемии. В связи с этим необходимо принимать во внимание антибактериальный спектр всех возможных возбудителей инфекционных осложнений в данной клинике при условии коррекции первоначально принятой тактики антибактериальной терапии после выделения возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дронова О. М. Внутрибольничные инфекции в онкологической клинике: Дис. ... д-ра мед. наук. — М, 1991.
2. Сирико И. А. // Лаб. дело. — 1969. — № 2. — С. 113—114.
3. Bodey G. P. Fungal infections in cancer patients. — Houston, 1990.
4. Bodey G. P. // Int. Congr. for Inf. Dis. and Malign., 6-th. 20—22 March. — Salzburg, 1994. — P. 970—971.
5. Kiastersky J. // Supportive Care in Cancer. Intern. Sump., 4-th. 24—27 February. — St. Gallen. — 1993. — P. 26.
6. Kiastersky J. Antibacterial strategies: past, present and future: Abstract book. — Stockholm, 1-st July. — P. 5—8.
7. Kiastersky J. // Support Care Cancer. — 1993. — Vol. 1. № 1. P. 233—239.
8. Pietro Martino, Corrado Girmenia // Ibid. — P. 240—244.
9. Pietro Martino, Roberta Gastaldi, Ruggero Raccach, Corrado Girmenia. // J. Inf. — 1994. — Vol. 28 — P. 7—15.
10. Mills W., Chopra R., Linch D. C., Goldstone A. H. // Brit. J. Haemat. — 1994. — Vol. 86. — P. 754—760.
11. Noriega L. M., Vander P. Auvera, Phan M., Daneau D. // Support Care Cancer. — 1993. — Vol. 1. — P. 250—255.
12. Gaya H. // Int. Congr. for Inf. Dis. and Malign., 6-th. 20—22 March. — Salzburg. — 1994. — P. 972—973.
13. Raad I., Anaissie, Bodey G. P. // Mediterranean Congress of Chemotherapy, 8-th: Meeting abstract. 24—29 May. — Athens, 1992. — P. 407—408.
14. Schimpff S. C. // Support Care Cancer. — 1993. Vol. 1, № 1. — P. 5—8.

Bacteriemia causative factors were mainly gram-positive cocci (50%), with *Staphylococcus epidermidis* accounting for 35.1%, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus spp.* for 17% of the cases each. Growth of fungi was observed in 14% of the cultures, i.e. as frequently as that of gram-negative rods. In 7.4% of the cases the cultures showed growth of aerobic gram-positive *Bacillus cereus* spores. Anaerobes were detected at the same frequency (see table 1).

Thus, the diagnosis of bacteriemia was confirmed bacteriologically in 61 (35%) of 173 febrile patients with hemoblastosis. The bacteriological confirmation of the diagnosis was obtained most frequently in patients with L-SA and AML (11 and 10.4%, respectively).

Blood cultures were positive in patients with MDS (31.6%), L-SA, AML and CML-BC (23.3, 28.8 and 28.6%, respectively), ALL and M (17.1 and 20%, respectively). There were no positive cultures in CLL and rare positive responses (8%) in HD (table 2).

Distribution of bacteriemia pathogens with respect to hemoblastosis types is showed in table 3. The most frequent pathogens in all hemoblastosis types were gram-positive cocci (mean 58.2%). The following organisms were the next common: gram-positive rods (L-SA), fungi (ALL, CML-BC), gram-negative rods, fungi and sporing aerobic gram-positive rods (AML).

We had an interesting and rare bacteriological finding of sporing gram-positive aerobic rod isolated from a patient with HD which may hardly be considered typical.

The isolated pathogens were mainly opportunistic organisms and saprophytes which are rarely or never discovered among bacteriemia causative factors in other pathologies.

Thus, our findings demonstrate a large variety of pathogens responsible for bacteriemia in patients managed at the Department of Hemoblastosis Chemotherapy of our institute. This variety mainly corresponds with microbial spectra discovered at foreign institutions. At the same time there are certain differences in etiological significance of the pathogens. In our study we discovered predominance of gram-positive cocci and a continuous rise in fungemia incidence seemingly due to lack of efficient antifungal drugs whose prophylactic administration would be useful in the patient category in question.

Notwithstanding the differences in etiological pattern of bacteriemia in various hemoblastosis types, empirical antibacterial therapy should be chosen with due regard to all potential pathogens in the category of patients studied, provided correct antibacterial therapy is started after isolation of the pathogen.

15. Schimpff S. C. // Ibid. — P. 223—227.
16. Spadea A., Petti M. C., Fazi P. et al. // Leucemia/ — 1993. Vol. 7, № 4. — P. 549—552.
17. Talbot G. H., Provencher M., Cassileth P. A. // Arch. intern. Med. — 1988. — Vol. 148. — P. 129—135.
18. Vincent T., Andriole M. D. // Int. Congr. for Inf. Dis. and Malign, 6-th. 20—22 March. — Salzburg, 1994. — P. 968—969.
19. Viot M. // Congr. for Inf. Dis., 6-th: Abstract books. 30 April. — Houston, 1994. — P. 14.
20. Zinner S. H. // Ibid. — P. 6.