

- inhibitor (INCB018424) clinical trial. *Cancer*. 2011; 117(21): 4869–77. doi: 10.1002/cncr.26129.
14. Harrison C.N., Mesa R.A., Kiladjian J.J., Al-Ali H.K., Gisslinger H., Knoop L., et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br. J. Haematol.* 2013; 162(2): 229–39. doi: 10.1111/bjh.12375.
 15. Kiladjian J.J., Gisslinger H., Passamonti F., Niederwieser D., Mendelson E., Sirulnik L.A., et al. Health-related quality of life and symptom burden in patients with myelofibrosis in the COMFORT-II study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (Suppl): Abstr. 6626.
 16. Vargas-Viveros P., Hurtado-Monroy R., Candelaria-Hernández M. Significant Improvement in Quality of Life (QoL) in Patients with Chronic Myeloproliferative Neoplasms (CMPN) and Myelofibrosis Treated with JAK-1 and JAK-2 Inhibitor Ruxolitinib. *Clin. Lymph. Myeloma Leuk.* 2014; 14 (Suppl): S155–6.
 17. Meshcheryakova L.M., Porotkova O.V., Kovaleva L.G., Kolosova L.Yu. L.M. Patients with primary myelofibrosis: treatment and quality of life. *Oncogematology. Russian journal (Onkogematologiya)*. 2012; 2: 6–13. (in Russian) http://www.hematology.ru/journals/oncohematology/2012/2/oncohematology_0212.pdf
 18. Porotkova O.V. Patients with primary myelofibrosis: treatment and quality of life. Dis. Moscow; 2012. Available at <http://medical-diss.com/docreader/539980/a#?page=1>
 19. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 3) Version 3.0 12.12.2003. Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
 20. Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R.M. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. RAND Corporation, MR-162-RC. Available at: <http://www.rand.org>.
 21. Novik A.A., Ionova T.I., Kishtovich A.V., Tsepikova A.A., Mylnikov S.V. Stratification of patients using QoL parameters by the method of integral profiles. *Quality Life Res.* 2003; 12(7): 770.
 22. Novik A.A., Ionova T.I. Integral indicator of quality of life – a new category in the concept of quality of life research. Bulletin of the international centre for the study of quality of life. *Bulletin of the Multinational Center of Quality of Life Research. Russian journal (Vestnik Mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni)*. 2006; 7–8. <http://www.quality-life.ru/gymstat0124.php>
 23. Hurst H., Bolton J. Assessing the clinical significance of changes cores recorded on subjective outcome measures. *J. Manipulative Physiol. Ther.* 2004; 27(1): 26–35.
 24. Mesa R.A., Harrison C.N., Cervantes F., Dean J.P., Wang L., Granston T., et al. Relationship between Patient-Reported Outcomes (PROs) and Health-Related Quality of Life (HRQoL) and efficacy in patients with myelofibrosis in the phase III persist-1 trial of Pacritinib vs. Best Available Therapy (BAT). *Blood*. 2015; 126(23): Abstr. 1609. <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/1609?ssoc-checked=true>
 25. Fauble V., Emanuel R.M., Geyer H.L., Dueck A.C., Kroeger N., Scott B.L., et al. Myeloproliferative Neoplasm Quality of Life (MPN-QoL) Study Group: Observational Study of quality of life and symptomatic response in myelofibrosis patients receiving undergoing treatment with conventional therapy, the measures trial and allogeneic stem cell transplant, the symptoms trial. *Blood*. 2013; 122 (21): 4090. <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper65062.html>
 26. Davis K.L., Côté I., Kaye J.A., Mendelson E., Gao H., Ronco J.P. Real-world assessment of clinical outcomes in lower-risk myelofibrosis patients receiving treatment with Ruxolitinib. *Adv. Hematol.* 2015; 2015. Article ID 848473. doi:10.1155/2015/848473. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/848473>
 27. Emanuel R.M., Geyer H.L., Mesa R.A. Ruxolitinib as an emerging treatment in myelofibrosis. *Blood Lymph. Cancer: Targets Ther.* 2013; 3: 11–8. <http://dx.doi.org/10.2147/BLCTT.S24926>
 28. Mesa R.A., Schwager S., Radia D., Chevillat A., Hussein K., Niblack J., et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leuk. Res.* 2009; 33(9): 1199–203. doi: 10.1016/j.leukres.2009.01.035.
 29. Mitra D., Kaye J.A., Piccoro L.T., Brown J., Reith K., Mughal T.I., Sarlis N.J. Symptom burden and splenomegaly in patients with myelofibrosis in the United States: a retrospective medical record review. *Cancer Med.* 2013; 2(6): 889–98. doi: 10.1002/cam4.136.

Поступила 18.01.16

Принята к печати 11.02.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.155.392.8-036.11-07:616.327.3-018.73-078

Клясова Г.А., Коробова А. Г., Фролова И.Н., Охмат В.А., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н., Кравченко С.К.

ДЕТЕКЦИЯ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ С ПРОДУКЦИЕЙ БЕТА-ЛАКТАМАЗ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ И ЛИМФОМАМИ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Цель работы – изучить колонизацию слизистой оболочки кишечника и ротоглотки энтеробактериями с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и лимфомами до курса химиотерапии. В проспективное исследование (2013–2014 гг.) были включены 98 больных (33 ОМЛ и 65 лимфомами), из них у 94 (96%) гемобластоз был диагностирован впервые. Медиана возраста больных лимфомами составила 47 лет, ОМЛ – 35 лет. У больных мазки со слизистой оболочки ротоглотки и прямой кишки брали в первые 2 дня госпитализации в Гематологическом научном центре (ГНЦ, Москва) для выявления энтеробактерий с продукцией БЛРС. Для детекции БЛРС использовали фенотипические методы для детекции генов резистентности *bla*_{TEM} и *bla*_{CTX-M} – метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). При поступлении колонизацию слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС выявили у 26 (27%) больных (у 28% лимфомами, у 24% ОМЛ) и лишь у 4 (4%) – со слизистой ротоглотки; $p < 0,01$. Было выделено 34 изолята (*E. coli* 52%, *K. pneumoniae* 42%, *Citrobacter* spp. 6%). Бета-лактамазы CTX-M типа были у 76% изолятов, TEM типа – у 53%, одновременно два типа – у 44%. У больных лимфомами статистически значимыми факторами колонизации продуцентами БЛРС были перевод в ГНЦ из другого стационара (ОШ 4,2; $p = 0,01$), возраст от 50 лет и старше (ОШ 3,0; $p = 0,05$), у больных ОМЛ – проживание не в Москве (ОШ 7,6; $p = 0,04$). При многофакторном анализе независимыми оказались те же факторы. Полученные результаты ставят под сомнение назначение фторхинолонов для профилактики без предварительного обследования.

Профилактическое назначение фторхинолона будет оптимальным только для больных без колонизации кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС.

Ключевые слова: *Enterobacteriaceae*; бета-лактамазы расширенного спектра; CTX-M; TEM.

Для цитирования: Клясова Г.А., Коробова А. Г., Фролова И.Н., Охмат В.А., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н., Кравченко С.К. Детекция энтеробактерий с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра у больных острыми миелоидными лейкозами и лимфомами при поступлении в стационар. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61 (1): 25-32. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-25-32

Klyasova G.A., Korobova A. G., Frolova I.N., Okhmat V.A., Kulikov S.M., Parovichnikova E.N., Kravchenko S.K.

DETECTION OF EXTENDED-SPECTRUM B-LACTAMASE PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE (ESBL-E) IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND LYMPHOMA AT ADMISSION TO THE HOSPITAL

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russia

The aim of the study was to evaluate colonization with ESBL-E of gut and oropharynx in patients with acute myeloid leukemia (AML) and lymphoma before the start of the chemotherapy. 98 patients (33 with AML and 65 with lymphoma) were included in the prospective study (2013–2014). Newly diagnosed hematological malignancies were in 94 (96%) patients. Median age of patients with lymphoma and AML was 47 and 35 years. For the first two days after admission to the hospital swabs from gut and oropharynx in patients were taken. ESBL production was confirmed by phenotypic tests, the genes *bla*_{CTX-M} and *bla*_{TEM} – by real-time PCR. Upon admission to the hospital ESBL-E colonization of gut was detected in 27% patients (28% in AML and 24% in lymphoma) and only 4% patients had ESBL-E colonization of throat, $p < 0,01$. Total of 34 of ESBL-E isolates were detected (*E. coli* 52%, *K. pneumoniae* 42%, *Citrobacter* spp. 6%). CTX-M type ESBL was detected in 76% of isolates, TEM type – in 53%, coexistence of TEM and CTX-M – in 44%. Independent risk factors for ESBL-E colonization in patients with lymphoma were transfer from another hospital (OR 4,2; $p = 0,01$) and age from 50 years and older (OR 3,0; $p = 0,05$); in patients with AML – place of living outside of Moscow (OR 7,6; $p = 0,04$). Multivariate analysis showed the same risk factors. Our results make doubtful the prescription of fluoroquinolones for prophylaxis without prior screening. Prophylaxis with fluoroquinolones may be optimal only for patients without ESBL-E colonization.

Key words: *Enterobacteriaceae*; extended-spectrum beta-lactamase; ESBL; CTX-M; TEM.

For citation: Klyasova G.A., Korobova A. G., Frolova I.N., Okhmat V.A., Kulikov S.M., Parovichnikova E.N., Kravchenko S.K. Detection of extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E) among patients with acute myeloid leukemia and lymphoma upon admission to hospital. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiology)*. 2016; 61(1): 25-32. (in Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-25-32

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 11 December 2015

Accepted 11 February 2016

В настоящее время инфекционные осложнения, обусловленные энтеробактериями с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), широко распространены во всем мире. По результатам отчета ВОЗ об антибиотикорезистентности возбудителей госпитальных и внебольничных инфекций из 129 стран мира за 2014 г. отмечено, что частота обнаружения энтеробактерий с продукцией БЛРС превышает 50% в большинстве стран, причем, в Латинской Америке этот показатель составлял 71%, а в странах Юго-Восточной Азии достигал 95% [1]. Продукция БЛРС у энтеробактерий была минимальной в Канаде (до 9%) и в США (до 23%).

В 2007 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования 640 возбудителей сепсиса, выделенных из гемокультуры у 478 больных с опухолями системы крови, находившихся на стационарном лечении в гематологических отделениях 7 лечебных учреждений 5 городов России с 2003 по 2005 г. [0]. Доля обнаружения микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* составила 32,4%

($n = 207$), из них с продукцией БЛРС было 36% изолятов. Продукция БЛРС определялась у 62% *Klebsiella pneumoniae* и у 36% – *Escherichia coli*. Дальнейшее накопление материала выявило увеличение количества энтеробактерий, продуцирующих БЛРС с 36% до 45% при исследовании 554 изолятов, выделенных от больных с 2003 по 2008 г. [3].

По результатам многоцентрового эпидемиологического исследования “МАРАФОН”, включающего анализ чувствительности к антибактериальным препаратам 573 изолятов *Enterobacteriaceae*, выделенных от больных в 25 центрах 18 городов в России в 2011–2012 гг., продукция БЛРС была обнаружена у 78,2% изолятов, в том числе у 90,6% *K. pneumoniae* и 82,1% *E. coli* [4].

Колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС определяется чаще у больных преклонного возраста, получавших лечение антибиотиками, имевших длительный период госпитализации, находившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии [5, 6]. Вместе с тем

Для корреспонденции:

Клясова Галина Александровна, доктор мед. наук, профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия. E-mail: klyasova.g@blood.ru.

For correspondence:

Galina A. Klyasova, MD, PhD, Prof., head of scientific clinical laboratory of clinical bacteriology, mycology and antibiotic therapy of National Research Center for Hematology, Moscow, 126167, Russian Federation. E-mail: klyasova.g@blood.ru.

Information about authors:

Klyasova G., <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>, ResearcherID: M-6329-2014; Korobova A., <http://orcid.org/0000-0002-6268-5282>, ResearcherID: M-6469-2014; Frolova I., <http://orcid.org/0000-0001-9308-9259>, ResearcherID: M-7110-2014; Okhmat V., <http://orcid.org/0000-0002-6195-4508>, ResearcherID: M-7089-2014; Kulikov S., Researcher ID: P-8020-2014; Parovichnikova E., <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>.

регистрируются случаи колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС у людей, не применявших антибиотики и не имевших госпитализацию в стационар [7]. Полагают, что в этих случаях колонизация энтеробактериями с продукцией БЛРС происходит при использовании продуктов питания, содержащих подобные микроорганизмы, либо при контакте с носителями этих бактерий. Эту гипотезу подтвердили генетическими исследованиями. Так, в Нидерландах была обнаружена генетическая идентичность у БЛРС продуцирующих энтеробактерий, выделенных из образцов мяса птицы и со слизистой оболочки кишечника добровольцев [8]. Другое исследование, проведенное в Дании, также доказало возможность передачи БЛРС-штаммов человеку от домашних животных, колонизованных этими микроорганизмами [9]. Так, в 4 из 39 обследованных фермерских хозяйств были выявлены генетически идентичные энтеробактерии с продукцией БЛРС у домашних животных и у фермеров, ухаживающих за ними.

У больных гемобластозами преобладает эндогенный путь в развитии инфекционных осложнений, при котором транслокация бактерий со слизистой оболочки кишечника происходит в кровоток. В этой связи одним из основных подходов ведения больных с гранулоцитопенией является назначение антимикробных препаратов для селективной деконтаминации кишечника с целью подавления условно-патогенной микрофлоры кишечника и предупреждения возникновения инфекции. Как правило, в этих случаях используют фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) – препараты, проявляющие высокую активность в отношении энтеробактерий. Доказано, что профилактическое назначение фторхинолона приводило к снижению частоты эпизодов фебрильной нейтропении и случаев бактериальной инфекции [10]. В некоторых исследованиях отмечали снижение общей летальности и летальности от инфекций, но вместе с тем регистрировали увеличение доли фторхинолон-резистентных бактерий при реализации профилактики [11, 12]. Энтеробактерии с продукцией БЛРС характеризуются устойчивостью ко многим антимикробным препаратам, включая цефалоспорины III–IV поколения и фторхинолоны, и в отношении их активны лишь некоторые антибиотики – это карбапенемы и тигециклин. Инфекционные осложнения, вызванные энтеробактериями с продукцией БЛРС, характеризуются тяжелым течением, высокой летальностью и немалыми финансовыми затратами на лечение [13].

Целью нашего исследования было изучение колонизации слизистой оболочки ротоглотки и кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и лимфомами при первой госпитализации в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (ГНЦ, Москва) до начала курса химиотерапии.

Материал и методы

Исследование было проведено с апреля 2013 г. по июнь 2014 г. в ГНЦ (Москва) и включало больных ОМЛ и лимфомами, впервые госпитализированных в ГНЦ или имевших

рецидив через 1 год и более после достижения ремиссии. У всех больных брали мазки со слизистой оболочки ротоглотки и прямой кишки в первые 2 дня госпитализации в наш центр. Мазки помещали на хромогенную селективную среду CHROMagarTMESBL («CHROMagar», Франция), предназначенную для прямого выделения энтеробактерий с продукцией БЛРС, затем инкубировали в термостате при температуре 36°C в течение 18–24 ч. Идентификацию микроорганизмов проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) на анализаторе Microflex («Bruker Daltonics», Германия).

Продукцию БЛРС у энтеробактерий, полученных на хромогенной селективной среде CHROMagarTMESBL, подтверждали методом «двойных дисков» и сравнением минимальной подавляющей концентрации (МПК) цефалоспоринов III поколения (цефотаксима и цефтазидима) и их комбинаций с клавулановой кислотой [14, 15]. Для внутреннего контроля качества использовали референтные штаммы *E. coli* ATCC[®]25922 и *K. pneumoniae* ATCC[®]700603.

Наличие генов резистентности *bla*_{TEM} и *bla*_{CTX-M}, кодирующих наиболее распространенные бета-лактамазы, определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Для этого использовали наборы реагентов для выявления генов *TEM* и *CTX-M* («Литех», Россия).

На этапе планирования исследования был разработан информационный протокол для сбора информации о пациентах. Обработку и анализ данных осуществляли с помощью процедур статистического пакета SAS v.9.13 и программы Statistica. В работе были использованы методы описательной статистики, частотного и многофакторного логистического анализа. Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95% ($p \leq 0,05$).

Результаты

В исследование были включены 98 больных, из них 33 (34%) больных ОМЛ и 65 (66%) больных лимфомами. Гемобластоз был впервые диагностирован у 94 (96%) пациентов, а 4 (4%) больных (1 ОМЛ и 3 лимфомами) были госпитализированы с рецидивом заболевания, возникшего через 1 год и позже после констатации ремиссии. Медиана возраста больных составила 43 года (разброс от 17 до 83 лет). Больные лимфомами были статистически значимо старшего возраста, чем больные ОМЛ (медиана 47 против 35 лет; $p = 0,01$). Среди больных ОМЛ было в 2 раза больше женщин, чем мужчин (21 женщина и 12 мужчин), а в группе больных лимфомами количество мужчин и женщин было сопоставимым (30 мужчин и 35 женщин).

При госпитализации в ГНЦ у 26 (27%) из 98 пациентов выявили колонизацию слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС. Все пациенты с колонизацией БЛРС-продуцирующими штаммами были с впервые диагностированным гемобластозом. Частота обнаружения этих микроорганизмов была сопоставимой у двух групп больных и составила 28% (у 18 из 65) у больных лимфомами и 24% (у 8 из 33) – ОМЛ. Колонизация слизистой оболочки ротоглотки продуцентами БЛРС была только у 4 (4%) из 98 больных и наблюдалась статистически реже, чем со слизистой оболочки кишечника (27% против 4%; $p < 0,01$).

У 26 пациентов с колонизацией слизистой оболочки кишечника БЛРС-положительными энтеробактериями было выделено 34 штамма, в число

Таблица 1

Тип БЛРС у энтеробактерий, выделенных со слизистой оболочки кишечника больных при поступлении в ГНЦ

Тип БЛРС	Энтеробактерии с продукцией БЛРС						
	<i>E. coli</i> (n = 18)		<i>K. pneumoniae</i> (n = 14)		<i>Citrobacter</i> spp. (n = 2)	всего ... (n = 34)	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
ТЕМ и СТХ-М	5*	28	9*	64	1	15	44
СТХ-М	7	39	3	22	1	11	32
ТЕМ	2	11	1	7	0	3	9
Не выявлены СТХ-М и ТЕМ	4	22	1	7	0	5	15

Примечание. * $p = 0,03$

которых вошли *E. coli* (52%), *K. pneumoniae* (42%), *Citrobacter* spp. (6%). Энтеробактерии с продукцией БЛРС были обнаружены у 18 (69%) из 26 больных в монокультуре, а у 8 (31%) – в сочетании.

Бета-лактамазы СТХ-М и ТЕМ были выявлены у 85% (у 29 из 34) энтеробактерий, одновременная продукция двух типов – у 44% изолятов (табл. 1). Сочетание двух типов бета-лактамаз (СТХ-М и ТЕМ) выявляли статистически чаще у *K. pneumoniae*, чем у *E. coli* (64% против 28%; $p = 0,03$). Бета-лактамазы СТХ-М типа преобладали и были определены у 76% изолятов (у 67% *E. coli* и у 86% – *K. pneumoniae*), наличие ТЕМ типа было у 53% (у 39% *E. coli* и у 71% – *K. pneumoniae*). СТХ-М тип БЛРС у штаммов *E. coli* чаще обнаруживали в изолированном виде, чем в сочетании с ТЕМ типом (39% против 28%), а у штаммов *K. pneumoniae* – в сочетании (64% против 22%). Исследуемые типы БЛРС не были выявлены у 15% штаммов, чаще у *E. coli* (22%).

Мы провели изучение факторов, индуцирующих колонизацию слизистых кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС, у всех больных и в зависимости от диагноза (табл. 2). Среди анализируемых факторов преобладало применение антибиотиков в последний месяц (80%) и пребывание в другом стационаре в течение последних 6 мес до госпитализации в ГНЦ (77%). Сопутствующие заболевания были у половины пациентов, включенных в исследова-

дование. Значительное число больных (38%) были переведены в ГНЦ из других стационаров. Статистически значимых различий в частоте регистрации изучаемых факторов у больных лимфомами и ОМЛ не найдено. Однако в группе больных ОМЛ было в 2 раза больше пациентов, переведенных из других стационаров (58% против 28%), а среди больных лимфомами преобладали пациенты старше 50 лет (42% против 21%) и имевшие сопутствующие заболевания (48% против 27%).

Далее был проведен однофакторный анализ колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС в зависимости от анализируемых факторов (табл. 3). Такие факторы как перевод больного из другого стационара и возраст старше 50 лет явились статистически значимыми для риска колонизации БЛРС-продуцентами. Так у больных, поступивших из других стационаров в ГНЦ, колонизация составляла 38% против 20% в случаях госпитализации больных в ГНЦ из дома (ОШ 3,1; $p = 0,01$). Вероятность колонизации была значимо выше среди больных в возрасте 50 лет и старше (38% против 20%; ОШ 2,4; $p = 0,05$). Выделение со слизистой оболочки кишечника БЛРС положительных штаммов преобладало у больных, которые были на лечении в другом стационаре в течение последних 6 мес до госпитализации в ГНЦ (31% против 13%) и проживали в сельской местности (46% против 24%).

Статистически значимыми факторами в колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС у больных лимфомами были те же показатели, как и в общей группе больных, – это перевод в ГНЦ из другого стационара (50% против 19%; ОШ 4,2; $p = 0,01$) и возраст 50 лет и старше (40% против 18%; ОШ 3,0; $p = 0,05$). Другие показатели не оказались статистически значимыми, но выделение продуцентов БЛРС было чаще при наличии таких факторов как проживание в сельской местности, а не в городе (50% против 25%), пребывание в другом стационаре в течение последних 6 мес (34% против 14%), применение антибиотиков и наличие абдоминальной операции в течение последнего месяца до госпита-

Таблица 2

Факторы риска, индуцирующих колонизацию слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС, у больных ОМЛ и лимфомами

Показатель	Всего ...		Лимфома		ОМЛ	
	n	%	n	%	n	%
Общее число больных	98		65		33	
Применение антибиотиков в последний месяц до госпитализации в ГНЦ	78	80	51	78	27	82
Пребывание в другом стационаре в последние 6 мес до госпитализации в ГНЦ	75	77	44	68	31	94
Пол (мужчины)	56	58	29	45	12	36
Сопутствующие заболевания	50	51	31	48	9	27
Место жительства в других регионах, исключая Москву	48	49	29	45	19	58
Перевод из другого стационара в ГНЦ	37	38	18	28	19	58
Возраст 50 лет и старше	34	35	27	42	7	21
Проживание в сельской местности	13	13	8	12	5	15
Пребывание в реанимации до госпитализации в ГНЦ	9	9	7	11	2	6
Абдоминальные операции в последний месяц до госпитализации в ГНЦ	5	5	4	6	1	3

Таблица 3

Факторы риска колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС при поступлении в ГНЦ

Фактор	Колонизация энтеробактериями с продукцией БЛРС в зависимости от анализируемого фактора		ОШ (95% ДИ)	p
	есть фактор	нет фактора		
Перевод из другого стационара	14 (38%) из 37	12 (20%) из 61	3,1 (1,23–7,82)	0,01
Возраст 50 лет и старше	13 (38%) из 34	13 (20%) из 64	2,4 (0,97–6,10)	0,05
Пребывание в другом стационаре в последние 6 мес до госпитализации в ГНЦ	23 (31%) из 75	3 (13%) из 23	2,9 (0,79–10,92)	0,09
Проживание в сельской местности	6 (46%) из 13	20 (24%) из 85	2,8 (0,84–9,25)	0,09
Абдоминальные операции в последний месяц до госпитализации в ГНЦ	2 (40%) из 5	24 (26%) из 93	1,917 (0,37–4,33)	0,71
Место жительства в других регионах, исключая Москву	15 (31%) из 48	11 (22%) из 50	1,6 (0,65–3,98)	0,29
Сопутствующие заболевания	15 (30%) из 50	11 (23%) из 48	1,4 (0,58–3,56)	0,43
Пребывание в реанимации до госпитализации в ГНЦ	3 (33%) из 9	23 (26%) из 89	1,4 (0,33–6,21)	0,24
Наличие лимфомы	18 (28%) из 65	8 (24%) из 33	1,2 (0,46–3,14)	0,71
Применение антибиотиков в последний месяц до госпитализации в ГНЦ	21 (27%) из 78	5 (25%) из 20	1,1 (0,36–3,41)	0,86

Примечание. Представлено число случаев колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС от общего числа случаев с анализируемым фактором.

лизации в ГНЦ (31% против 14% и 50% против 26% соответственно).

Статистически значимым фактором колонизации слизистой оболочки кишечника БЛРС продуцирующими энтеробактериями у 33 больных ОМЛ было только место жительства. Так риск колонизации БЛРС-продуцентами у больных, проживающих в других регионах, включая Московскую область, был в 7,6 раза выше, чем у жителей Москвы (37% против 7%; ОШ 7,6; $p = 0,04$). По другим анализируемым факторам не получено статистически значимых различий, но обнаружение энтеробактерий с продукцией БЛРС преобладало у пациентов, проживающих в сельской местности (40% против 21%) и переведенных из другого стационара (32% против 14%).

Проведен анализ факторов, оказывающих влияние на колонизацию слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС, в число которых вошли возраст больных 50 лет и старше, поступление из другого стационара и проживание не в Москве. Возраст от 50 лет и старше и перевод из другого стационара явились независимыми факторами колонизации слизистой оболочки кишечника БЛРС положительными изолятами у всех больных и у больных лимфомами, а проживание вне Москвы – у больных ОМЛ (табл. 4).

Обсуждение

Резистентность к современным цефалоспорином, прежде всего по причине продукции БЛРС (бактерии семейства *Enterobacteriaceae*), которые входят в число наиболее частых возбудителей госпитальных инфекций, является клинически значимой проблемой. Выделяют разные типы БЛРС, среди которых преобладают СТХ-М и за последнее время произошло их быстрое распространение у энтеробактерий. Штаммы, продуцирующие ферменты этого типа, были выявлены в различных регионах мира и во многих странах, включая Россию, стали доминирующим типом БЛРС [16]. При исследовании 544 госпитальных штаммов энтеробактерий, выделенных от больных в отделениях реанимации и интенсивной

терапии различных регионов России в 1997–1998 и 2003 гг., было отмечено увеличение частоты выявления СТХ-М типа почти в 3 раза у *K. pneumonia* и *Proteus mirabilis* и почти в 8 раз у *E. coli* [17]. СТХ-М ферменты по сравнению с ТЕМ обладают большей гидролитической активностью в отношении многих бета-лактамов антибиотиков, включая цефепим. В нашем исследовании также было выявлено преобладание бета-лактамаз СТХ-М, которые были определены у 76% изолятов.

Частота детекции энтеробактерий с продукцией БЛРС у больных при поступлении в стационар варьирует в разных центрах. В публикациях представлены результаты исследований, проведенных, как правило, у больных в многопрофильном стационаре, а не у отдельной категории больных. В Нидерландах этот показатель составил 8,2%, причем отличия были незначительными среди больных, госпитализированных из дома (7,9%) и длительно получающих медицинскую помощь в реабилитационных центрах или на дому (8,6%) [18]. В исследованиях из Израиля выделение БЛРС положительных штаммов со слизистой кишечника было у 10,6–10,8% госпитализированных больных, а по результатам многоцентрового исследования, проведенного в пяти реабилитационных центрах Израиля, Франции, Испании и вклю-

Таблица 4

Факторы, оказывающие влияние на колонизацию слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС при поступлении в ГНЦ (многофакторный анализ)

Диагноз	Число больных	Фактор	p	ОШ (95% ДИ)
Лимфомы и ОМЛ	98	Возраст ≥ 50 лет	0,01	2,9 (1,1–7,39)
		Перевод из другого стационара	0,03	3,6 (1,3–9,6)
Лимфомы	65	Возраст ≥ 50 лет	0,01	3,7 (1,1–12,8)
		Перевод из другого стационара	0,03	5,1 (1,4–18,1)
ОМЛ	33	Место жительства в других регионах, исключая Москву	0,049	1,02 (0,99–1,04)

чающего данные о 2873 больных – 26% [19–21]. В странах Юго-Восточной Азии этот показатель был существенно выше. В работе A. Mushtaq и соавт. [22] было показано, что при поступлении в госпиталь Карачи (Пакистан) колонизацию энтеробактериями с продукцией СТХ-М-15 бета-лактамаз выявляли у 155 (88%) из 176 пациентов.

В нашем исследовании выделение энтеробактерий с продукцией БЛРС было у 27% больных ОМЛ и лимфомами. Такой высокий показатель можно объяснить тем, что 77% больных, включенных в исследование, имели госпитализацию в другие стационары, а 80% – применяли антибиотики в последний месяц до госпитализации в ГНЦ.

Значение предшествующей госпитализации в появлении колонизации слизистой кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС было отмечено и другими исследователями. В исследовании из Нидерландов, включающем 1351 пациента из четырех стационаров, было продемонстрировано, что стационарное лечение в течение последних 6 мес (ОШ 2,13) и выявление БЛРС-штаммов в течение последнего года (ОШ 11,35) были независимыми факторами в колонизации этими бактериями при поступлении в стационар [18]. Исследователями из Израиля при анализе данных у 525 пациентов были представлены четыре независимых фактора риска колонизации слизистой кишечника продуцентами БЛРС – это госпитализация в течение последнего года (69,6% против 51,4%; $p = 0,02$), пребывание в доме престарелых (32,1% против 10,9%; ОШ 2,80; $p < 0,01$), прием антибиотиков в течение последних 6 мес (72,5% против 44%; $p < 0,001$), предшествующая колонизация БЛРС положительными штаммами (21,4% против 4,7%; $p < 0,001$) [19].

Мы выявили у больных ОМЛ такой фактор риска колонизации продуцентами БЛРС как проживание вне Москвы. Можем предположить, что жителей Москвы раньше госпитализируют в стационар для реализации специализированной помощи. Среди больных ОМЛ, впервые поступивших в ГНЦ, была большая доля тех, которых перевели из другого стационара (58%) и которые имели госпитализацию в течение последних 6 мес (94%).

БЛРС обуславливают устойчивость ко всем современным цефалоспорином и стабильными к их действию могут быть лишь карбапенемы. В исследованиях *in vitro* фторхинолоны проявляют активность в отношении энтеробактерий с продукцией БЛРС, однако, показатели чувствительности ограничены и не превышают 50%. Чувствительными к ципрофлоксацину были 129 (43%) из 300 энтеробактерий с продукцией БЛРС, выделенных от больных отделений реанимации, к левофлоксацину – 72 (49,6%) из 145 изолятов, полученных из гемокультуры больных опухолями системы крови [17, 23].

В рекомендациях первой Европейской конференции по инфекциям при лейкомии (European Conference on Infection in Leukemia, ECIL-1) профилактика фторхинолоном может быть проведена больным группы высокого риска (больные острым лейкозом, реципиенты гемопоэтических стволовых клеток) в

тех случаях, если у них ожидается гранулоцитопения длительностью от 7 дней и более после цитостатического воздействия [24]. Для профилактики фторхинолоном рекомендовано применять с 1-го дня химиотерапии до завершения гранулоцитопении (нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$) или назначения других антибиотиков. Эффективность профилактического применения фторхинолонов подтверждена в ряде исследований, в то же время зарегистрированы случаи суперинфекции, возникающие на фоне профилактики фторхинолоном, обусловленные фторхинолон-резистентными *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* [25]. Неэффективность фторхинолонов в лечении инфекционных осложнений, обусловленных БЛРС-положительными энтеробактериями, отмечена в клинических исследованиях. M. Tumbarello и соавт. [26] изучили факторы, оказывающие влияние на летальность 186 случаев бактериемии, вызванной энтеробактериями с продукцией БЛРС (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*). Статистически значимыми предикторами летального исхода явились такие факторы как изначально неадекватная антимикробная терапия (ОШ 6,28; $p < 0,001$) и невыявленный первичный очаг инфекции (ОШ 2,69; $p = 0,004$) [26]. Неадекватная антимикробная терапия была проведена 89 (47,8%) из 186 пациентов, летальность в этой группе больных была статистически выше, чем у больных, кому исходно проводили адекватную терапию (59,5% против 18,5%, ОШ 2,38; $p < 0,001$). Назначение ципрофлоксацина, исходно проявляющего активность *in vitro* против выделенных микроорганизмов, было отнесено к неадекватной антимикробной терапии, приводящей к увеличению летальности (ОШ 4,05; $p < 0,001$). Полагают, что неудачи в применении ципрофлоксацина могут быть обусловлены особенностями фармакокинетики препарата, которая заключается в небольшой разнице между концентрацией в крови (или в тканях) ципрофлоксацина, используемого в стандартных дозах, и значениями минимальной подавляющей концентрации (МПК) ципрофлоксацина в отношении конкретного микроорганизма [27]. Так, в лечении инфекционных осложнений рекомендуемые терапевтические дозы ципрофлоксацина по 400 мг 2 раза в сутки будут эффективными только в отношении микроорганизмов, имеющих значения МПК ципрофлоксацина менее 0,03 мкг/мл [28]. Все вышесказанное ставит под сомнение использование фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина) для профилактики бактериальных инфекций у больных с колонизацией кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС.

Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что практически у каждого третьего пациента (27%) с впервые диагностированными ОМЛ и лимфомами определялась колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС при поступлении в ГНЦ. Детекция их была значимо чаще со слизистой оболочки прямой кишки, чем ротоглотки. Среди энтеробактерий преобладали *E. coli* и *K. pneumoniae*, содержащие преимуще-

ственно бета-лактамазы СТХ-М. При многофакторном анализе независимыми факторами, при наличии которых вероятность колонизации БЛРС положительными бактериями статистически значимо выше, у больных лимфомами явились перевод в ГНЦ из другого стационара и возраст от 50 лет и старше, у больных ОМЛ – проживание больных вне Москвы. Полученные результаты ставят под сомнение назначение фторхинолонов для профилактики бактериальных инфекций (селективной деконтаминации кишечника) всем больным с предполагаемой гранулоцитопенией более 7 дней без предварительного обследования. Во всех случаях перед назначением фторхинолона для профилактики необходимо провести исследование со слизистой оболочки кишечника с целью выявления колонизации энтеробактериями с продукцией БЛРС и реализация профилактического назначения фторхинолона будет оптимальной только для больных без колонизации БЛРС положительными бактериями.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

2. Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В., Масчан М.А., Байдилядина Д.Д., Верещагина С.А. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). *Гематология и трансфузиология*. 2007; 1: 11–8.
4. Сухорукова М.В., Эдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Тимохова А.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия*. 2014; 16(4): 254–65.
14. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.21890-04). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2004; 6(4): 306–59.
17. Эдельштейн М.В., Страчунский Л.С. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005; 7(4): 323–36.
23. Клясова Г.А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика и лечение: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

1. World Health Organization: Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva, Switzerland: WHO; 2014. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf (accessed 25 Jan 2016).
2. Klyasova G.A., Speranskaya L.L., Mironova A.V., Maschan M.A., Baydildina D.D., Vereshchagina S.A., et al. The pathogens causing sepsis in immunocompromized patients: structure and problems of antibiotic resistance. Results of a multi-center cooperative study. *Hematology and Transfusiology, Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2007; 1: 11–8. (in Russian)
3. Klyasova G., Mironova A., Trushina E., Speranskaya L., Maschan M., Vereshchagina S., et al. Epidemiology of bacteremia in hematological patients: results of prospective multicenter study in Russia. In: Infections in the Immuno-Compromised: Proc. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009, Sep. 12–15; San Francisco. Available at: <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=543d2e6c-6288-4573-909b-5a214a7f2b24&cKey=2e122a31-68fa-4d1d-8b65-2f621c60338b&mKey={14EBFE7E-6F65-4D97-8CB6-F64F4347C38A}> (accessed 25 January 2016).
4. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Timokhova A.V., Dekhnich A.V., et al. Antimicrobial Resistance of Nosocomial Enterobacteriaceae Isolates in Russia: Results of National Multicenter Surveillance Study «MARATHON» 2011–2012. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Russian journal (Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya)*. 2014; 16(4): 254–65. (in Russian)
5. Harris A.D., McGregor J.C., Johnson J.A., Strauss S.M., Moore A.C., Standiford H.C., et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(8): 1144–9. doi: 10.3201/eid1308.070071
6. Biehl L.M., Schmidt-Hieber M., Liss B., Cornely O.A., Vehreschild M.J. Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients – Review of the literature from a clinical perspective. *Crit. Rev. Microbiol.* 2014. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/1040841X.2013.875515> (accessed 25 January 2016). doi:10.3109/1040841X.2013.875515
7. Woerther P.L., Burdet C., Chachaty E., Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013; 26(4): 744–58. doi: 10.1128/CMR.00023-13.
8. Kluytmans J.A., Overvest I.T., Willemsen I., Kluytmans-van den Bergh M.F., van der Zwaluw K., Heck M., et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56(4): 478–87. doi: 10.1093/cid/cis929.
9. Hammerum A.M., Larsen J., Andersen V.D., Lester C.H., Skovgaard Skytte T.S., Hansen F., et al. Characterization of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* obtained from Danish pigs, pig farmers and their families from farms with high or no consumption of third- or fourth-generation cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69(10): 2650–7. doi: 10.1093/jac/dku180.
10. Bucaneve G., Micozzi A., Menichetti F., Martino P., Dionisi M.S., Martinelli G., et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(10): 977–87. doi: 10.1056/NEJMoa044097.
11. Gafter-Gvili A., Fraser A., Paul M., Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142(12, Pt 1): 979–95. doi:10.7326/0003-4819-142-12-Part-1-200506210-00008.
12. Kern W.V., Klose K., Jellen-Ritter A.S., Oethinger M., Bohnert J., Kern P., et al. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005; 24(2): 111–8. doi 10.1007/s10096-005-1278-x.
13. Paterson D.L., Bonomo R.A. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18(4): 657–86. doi:10.1128/CMR.18.4.657-686.2005.
14. Guidelines for Susceptibility testing of microorganisms to antibacterial agents. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Russian journal (Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya)*. 2004; 6(4): 306–59. (in Russian)
15. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. V.1.0, 2013. Available at: http://eucast.org/leadadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf (Accessed 25 January 2016)
16. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2004; 48(1): 1–14. doi: 10.1128/AAC.48.1.1-14.2004
17. Edelstein M.V., Stratchounski L.S. Trends in the prevalence and susceptibility of ESBL-producing Enterobacteriaceae to various antimicrobial agents in Russian ICUs. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Russian journal (Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya)*. 2005; 7(4): 323–36 (in Russian)
18. Platteel T.N., Leverstein-van Hall M.A., Cohen Stuart J.W.,

- Thijssen S.F., Mascini E.M., van Hees B.C., et al. Predicting carriage with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria at hospital admission: a cross-sectional study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21(2): 141–6. doi: 10.1016/j.cmi.2014.09.014
19. Shitrit P., Reisfeld S., Paitan Y., Gottesman B.S., Katzir M., Paul M., et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae carriage upon hospital admission: prevalence and risk factors. *J. Hosp. Infect.* 2013; 85(3): 230–2. doi: 10.1016/j.jhin.2013.07.014.
20. Ben-Ami R., Schwaber M.J., Navon-Venezia S., Schwartz D., Giladi M., Chmelnitsky I., et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42(7): 925–4.
21. Bilavsky E., Temkin E., Lerman Y., Rabinovich A., Salomon J., Lawrence C., et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae on admission to rehabilitation centres. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(11): O804–10. doi: 10.1111/1469-0691.12633.
22. Mushtaq A., Carvalho M., Chishti N., Khatoon S., Weeks J., Jehan F., et al. Frequency of carriage of New Delhi metallo beta-lactamase-1 (NDM-1) and CTX-M-15 among patients from hospitals in Karachi: preliminary data assessing risk factors for carriage and infection. In: NDM-producing bacteria: an in crescendo problem. Proc. 23th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2013, Apr. 27–30; Berlin. Available at: https://escmid.org/escmid_library/online_lecture_library/material/?mid=6957 (accessed 25 January 2016)
23. Klyasova G. A. Infections in patients with hematological malignancies: clinical features, diagnosis and treatment. Dis. Moscow; 2009. (in Russian)
24. Bucanevea G., Castagnolab E., Viscoli C., Leibovicid L., Menichettie F. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *Eur. J. Cancer Suppl.* 2007; 5(2): 5–12. doi:10.1016/j.ejcsup.2007.06.002.
25. Bow E.J. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2011; 24(6): 545–53. doi: 10.1097/QCO.0b013e32834cf054.
26. Tumbarello M., Sanguinetti M., Montuori E., Trecarichi E.M., Posteraro B., Fiori B., et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51(6): 1987–94. doi:10.1128/AAC.01509-06.
27. Paterson D.L., Ko W.C., Von Gottberg A., Mohapatra S., Casellas J.M., Goossens H., et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39(1): 31–7. doi:10.1086/420816.
28. Pea F., Poz D., Viale P., Pavan F., Furlanut M. Which reliable pharmacodynamics breakpoint should be advised for ciprofloxacin monotherapy in the hospital setting? A TDM-based retrospective perspective. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 58(2): 380–6. doi:10.1093/jac/dkl226.

Поступила 11.12.15
Принята к печати 20.01.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.419-089. 843-06-07

Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Гальцева И.В., Васильева В.А.,
Михальцова Е.Д., Королева О.М., Дубняк Д.С., Савченко В.Г.

РОЛЬ ГРАНЗИМА В В ПОПУЛЯЦИИ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Роль Т-регуляторных клеток (Т-рег) в развитии аллоиммунных осложнений после трансплантации аллогенного костного мозга (алло-ТКМ) заключается в контроле избыточной реакции донорских эффекторных клеток. Основными механизмами иммунорегуляции являются: секреция цитокинов, индукция метаболических нарушений в клетках-мишенях, модификация дендритных клеток, прямой цитоллиз Т-эффекторных клеток. Одним из механизмов регуляции, который используют Т-рег, является прямой цитоллиз, основным участником которого является гранзим В. Гранзим В играет одну из ключевых ролей в поддержании «иммунологического» гомеостаза. Наши предварительные данные с качественной и количественной оценкой гранзим В-позитивных Т-рег у 30 больных после алло-ТКМ подтверждают эту роль.

Ключевые слова: трансплантация аллогенного костного мозга; гранзим В; реакция «трансплантат против хозяина»; толерантность.

Для цитирования: Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Гальцева И.В., Васильева В.А., Михальцова Е.Д., Королева О.М., Дубняк Д.С., Савченко В.Г. Роль гранзима В в популяции Т-регуляторных клеток у больных после трансплантации аллогенного костного мозга. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1): 32–37. DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1-32-37

Drokov M.Yu., Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., Galtseva I.V., Vasilieva V.A., Mikhaltsova E.D., Koroleva O.M.,
Dubnyak D.S., Savchenko V.G.

ROLE OF GRANZYME B IN T REGULATORY CELLS IN PATIENTS AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION

National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation

The role of regulatory T-cells (T-reg) in the development of autoimmune complications after allogeneic bone marrow transplantation (allo-BMT) is to control the augmented response of donor effector cells. The main mechanisms of immune regulation are the secretion of cytokines, induction of metabolic disturbances in target cells, modification of dendritic cells, direct cytolysis of T effector cells. One of the regulatory mechanisms that use T-reg is a direct cytolysis, the major mediator is granzyme B. Granzyme B plays a key role in maintaining the immune homeostasis. Preliminary data from a qualitative and quantitative assessment of granzyme B-positive T-reg in 30 patients after allo-BMT endorse this role.

Key words: transplantation of allogeneic bone marrow; granzyme B; Graft vs. Host Disease (GvHD); tolerance.

For citation: Drokov M.Yu., Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., Galtseva I.V., Vasilieva V.A., Mikhaltsova E.D., Koroleva O.M., Dubnyak D.S., Savchenko V.G. Role of granzyme B in T regulatory cells in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Hematology and Transfusiology, Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2016; 61(1): 32–37. (in Russian). DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1-32-37

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was supported by research topic “Development of new technologies of prevention and treatment of alloimmune complications after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in patients with leukemia” in Hematological Research Center (Moscow).

Received 11 December 2015
Accepted 14 February 2016