

# ЭНТЕРОБАКТЕРИИ С ПРОДУКЦИЕЙ $\beta$ -ЛАКТАМАЗ РАСШИРЕННОГО СПЕКТРА: ИСТОЧНИКИ ИНФИЦИРОВАНИЯ И ЗНАЧЕНИЕ КОЛОНИЗАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: sources of infection and the value of intestinal colonization in patients with hematological malignancies

Коробова А. Г., Клясова Г. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Korobova A. G., Klyasova G. A.

National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

## РЕЗЮМЕ

В последние годы в этиологии инфекционных осложнений возрастает роль полирезистентных бактерий, среди которых ведущую позицию занимают энтеробактерии, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Одной из главных проблем в лечении инфекционных осложнений, вызванных этими бактериями, является их устойчивость ко многим антимикробным препаратам. У больных гемобластозами и нейтропенией преобладает эндогенный путь развития инфекции, при котором происходит транслокация микроорганизмов со слизистой оболочки кишечника в кровоток. В статье рассмотрены источники инфицирования энтеробактериями с продукцией БЛРС, частота их выявления, показана необходимость проведения мониторинга в период химиотерапии гемобластозов.

**Ключевые слова:** обзор;  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра; энтеробактерии; колонизация; источники инфицирования

**Для цитирования:** Коробова А. Г., Клясова Г. А. Энтеробактерии с продукцией  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра: источники инфицирования и значение колонизации слизистой оболочки кишечника у больных гемобластозами. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(1):174–183

doi: 10.25837/HAT.2018.78..2..008

## ABSTRACT

In recent years, the incidence of infections caused by multidrug-resistant bacteria, particularly by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E), has increased. One of the major issues in the treatment of infections caused by these pathogens is their resistance to many antimicrobial agents. In patients with hematological malignancies, the most common source of infection is their own intestinal flora, which gets translocated from the intestinal mucosa into the bloodstream. The article discusses the prevalence and sources of infection with ESBL-E, as well as the necessity of monitoring of gut colonization with these bacteria during chemotherapy.

**Keywords:** overview; ESBL; extended-spectrum beta-lactamase; *Enterobacteriaceae*; colonization; sources of infection

**For citation:** Korobova A. G., Klyasova G. A. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: sources of infection and the value of intestinal colonization in patients with hematological malignancies. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2018; 62(3):174–183 (in Russian) doi: 10.25837/HAT.2018.78..2..008

**For correspondence:** Korobova Anna G., researcher of scientific clinical laboratory of clinical bacteriology, mycology and antibiotic therapy of National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation. E-mail: korobova.a@blood.ru

**Для корреспонденции:** Коробова Анна Геннадьевна, научный сотрудник научно-клинической лаборатории клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Электронная почта: korobova.a@blood.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.11.17

Принята к печати 16.05.18

#### Information about authors:

Korobova A. G., <http://orcid.org/0000-0002-6268-5282>;

ResearcherID: M-6469-2014;

Klyasova G. A., <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>;

ResearcherID: M-6329-2014.

**Financial disclosure.** The study had no sponsorship.

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

Received 24 Nov 2017

Accepted 16 May 2018

**С**овременные программы химиотерапии позволяют достичь высокой общей выживаемости у больных гемобластозами, но наряду с успехами в лечении у больных увеличивается риск тяжелых инфекционных осложнений, частота которых достигает 80—90% [1]. Одним из частых тяжелых осложнений у иммунокомпрометированных больных является бактериемия. В настоящее время в структуре возбудителей бактериемии отмечена тенденция к увеличению доли грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (33,4%), из них основную часть составляют *Escherichia coli* (18,6%) и *Klebsiella pneumoniae* (7,3%) [2]. Среди энтеробактерий с высокой частотой (43%) встречаются изоляты, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Продукция БЛРС определялась у 63% изолятов *K. pneumoniae* и у 36% изолятов *E. coli*.

Продукция БЛРС является одним из наиболее распространенных механизмов резистентности у энтеробактерий. Ферменты БЛРС отвечают за гидролиз таких  $\beta$ -лактамных антибиотиков, как цефалоспорины III—IV поколений, которые длительное время составляли основу лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. В отношении продуцентов БЛРС активность проявляют ограниченное число антибиотиков. Инфекционные осложнения, вызываемые энтеробактериями с продукцией БЛРС, характеризуются тяжелым течением, удлинением периода госпитализации, высокой смертностью и увеличением затрат на лечение. Одна из ведущих причин высокой смертности — неадекватная стартовая терапия противомикробными препаратами.

У больных гемобластозами преобладает эндогенный путь развития инфекционных осложнений, при котором происходит транслокация бактерий со слизистой оболочки кишечника в кровоток [3]. К факторам риска, индуцирующим колонизацию слизистой энтеробактериями с продукцией БЛРС, относят применение антибиотиков, в особенности цефалоспоринов III поколения, неадекватную антимикробную терапию, длительную госпитализацию, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, использование инвазивных методов исследования [4, 5]. Как

правило, у больных гемобластозами в период проведения химиотерапии присутствует сразу несколько факторов риска: длительное (иногда 6—10 мес) пребывание больного в стационаре; тяжелое течение опухолевого заболевания, для адекватной терапии которого необходимо проведение инвазивных исследований; наличие сосудистых доступов.

### Распространение БЛРС среди клинически значимых энтеробактерий

Впервые энтеробактерии с продукцией БЛРС были обнаружены исследователями в начале 1980-х гг. в Европе. В 1983 г. было опубликовано первое сообщение о выявлении энтеробактерий, устойчивых к цефалоспорином III поколения, и впоследствии у этих изолятов была выявлена продукция фермента SHV-2, который отнесли к БЛРС [6]. В течение короткого времени произошло широкое распространение бактерий, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы, которые способны разрушать цефалоспорины расширенного спектра действия.

С каждым годом растет число публикаций, в которых представлены результаты изучения энтеробактерий с продукцией БЛРС, включающие частоту встречаемости этих ферментов у энтеробактерий, а также молекулярные характеристики БЛРС-продуцентов, выделенных в стационарах разных стран и среди разных групп населения. В 2004 г. было проведено многоцентровое исследование SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends), в котором участвовал 81 медицинский центр из 28 стран мира, расположенных на пяти континентах [7]. По данным этого исследования, наибольшая частота выявления БЛРС-положительных бактерий среди нозокомиальных штаммов *E. coli* и *Klebsiella* spp. отмечена в Латинской Америке (12 и 27,6% соответственно) и Азии (19,6 и 22,9%), реже в Европе (6,4 и 8,8%) и в Северной Америке (2,8 и 5,3% соответственно). Существенное увеличение доли энтеробактерий, устойчивых к цефалоспорином III поколения, было отражено в отчете ВОЗ об устойчивости нозокомиальных и внебольничных штаммов бактерий к антибиотикам, опубликованном в 2014 г. и включавшем результаты исследований из 129 стран мира [8].

Во многих странах частота обнаружения таких микроорганизмов превысила 50%, причем в Латинской Америке этот показатель составил 71%, а в странах Юго-Восточной Азии достиг 95%. Минимальная доля продуцентов БЛРС была зарегистрирована в Канаде (до 9%) и в США (до 23%).

Существенное увеличение за последние 10 лет доли энтеробактерий, устойчивых к цефалоспорином III поколения, среди возбудителей нозокомиальных инфекций можно проследить по данным европейского отчета о резистентности, которые представлены в системе мониторинга антибиотикорезистентности EARS-Net (Antimicrobial resistance surveillance in Europe, <http://ecdc.europa.eu/>). В 2004 г. лишь у некоторых изолятов *E. coli* была выявлена продукция БЛРС, только в единичных странах продуценты БЛРС определялись в большем количестве, например, в Румынии от 25 до 50%; тогда как по результатам 2014 г. было отмечено существенное увеличение числа стран, где доля нечувствительных к цефалоспорином изолятов достигла 50%. В 2004 г. информация о наличии штаммов *K. pneumoniae*, устойчивых к антибиотикам, была получена из небольшого числа стран, но уже в 2014 г. отмечено угрожающее распространение продуцентов БЛРС во многих странах. В 15 странах Европы частота выявления БЛРС у *K. pneumoniae* составила 85% и выше, среди этих стран были Испания, Португалия, Швеция, Эстония, Латвия и другие; меньше всего доля продуцентов БЛРС была в Исландии — менее 1% [9].

В России сообщения о выделении первых энтеробактерий с продукцией БЛРС относятся к 1990-м гг. В 1996 г. в Санкт-Петербурге изоляты *Salmonella typhimurium* с продукцией БЛРС были выделены из образцов кала у четырех членов одной семьи при гастроэнтерите [10]. В тот же период (1997—1998 гг.) в первых многоцентровых исследованиях (программа «Micromax»), посвященных этой проблеме, было показано, что в отделениях реанимации и интенсивной терапии ряда учреждений распространенность БЛРС среди *E. coli* приближалась к 50%, а среди *Klebsiella* spp. превышала 90% [11]. По результатам другого многоцентрового исследования, ROSNET, в котором провели сравнение двух периодов, 2002—2004 гг. и 2006—2007 гг., по выявлению БЛРС среди нозокомиальных изолятов энтеробактерий, полученных из 36 различных стационаров России, было отмечено увеличение доли продуцентов БЛРС среди энтеробактерий с 52,3 до 69,3% [12]. При этом у штаммов *E. coli* этот показатель увеличился с 49,2 до 67,4%, а у *Klebsiella* spp. — с 81,2 до 90%. В исследовании 2011—2012 гг. продукция БЛРС была обнаружена у 78,2% всех нозокомиальных изолятов энтеробактерий, в том числе у 90,6% *K. pneumoniae* и 82,1% *E. coli* [13].

Отмечено меньшее распространение продуцентов БЛРС среди энтеробактерий, выделенных из гемокультуры у больных гемобластомами. 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. [14]. Среди грамотрицательных бактерий чаще выделяли микроорганизмы, относящиеся к семейству *Enterobacteriaceae* (32,4%), из них продуценты БЛРС составляли 36%. Продукция БЛРС определялась у 62% штаммов *K. pneumoniae* и у 36% — *E. coli*.

Среди возбудителей инфекций наибольшее распространение получили штаммы энтеробактерий с продукцией  $\beta$ -лактамаз типов TEM, SHV и CTX-M. В 1990-е гг. среди возбудителей нозокомиальных инфекций чаще встречались энтеробактерии, продуцирующие БЛРС типов TEM и SHV. За последнее время произошло быстрое распространение БЛРС типа CTX-M, эти  $\beta$ -лактамазы были выявлены в разных регионах мира и во многих странах стали доминирующими среди БЛРС. По данным Edelstein et al. [15], в 1997—1998 гг. продукция  $\beta$ -лактамаз типа CTX-M была выявлена у 35,3% изолятов энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии в разных регионах России, а к 2003 г. их доля составляла уже 80,4% [16]. Похожие тенденции были отмечены в европейских странах: в Австрии частота выявления ферментов типа CTX-M у продуцентов БЛРС возросла с 0% в 1998 г. до 85% в 2004 г., в Италии — с 12,5 до 38,2% соответственно [17]. Полагают, что важную роль в повсеместном распространении генов CTX-M играют такие биологические факторы, как локализация генов на конъюгативных плазмидах и наличие эффективных мобильных генетических элементов. Эти мобильные генетические элементы способствуют быстрой передаче генетической информации от одного микроорганизма к другому, что приводит к широкому распространению  $\beta$ -лактамаз CTX-M во всем мире [18].

Повсеместное распространение резистентности к антимикробным препаратам среди возбудителей инфекционных осложнений у больных гемобластомами способствовало пересмотру традиционной стратегии назначения антимикробных препаратов в гематологии. В международных рекомендациях экспертов ECIL-4 (European Conference on Infections in Leukaemia) [19], выпущенных в 2013 г., впервые помимо эскалационного подхода была предложена стратегия деэскалации антимикробной терапии в период гранулоцитопении у больных гемобластомами, которая раньше использовалась лишь у тяжелых больных в отделениях реанимации. При деэскалационном подходе в качестве препаратов для первого этапа терапии рекомендовано применять антибиотики с более широким спектром действия, включая активность против энтеробактерий с продукцией БЛРС и/или полирезистентных

штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, такие как карбапенем с антипсевдомонадной активностью или сочетание  $\beta$ -лактамов антибиотиков с колистином. В дальнейшем можно провести деэскалацию антимикробной терапии в соответствии с результатами микробиологических исследований. При этом показаниями к использованию деэскалационного подхода у больных с фебрильной нейтропенией являются не только септический шок или тяжело протекающая пневмония, но и колонизация полирезистентными микроорганизмами или вызванная ими предшествующая инфекция. Впервые в гематологии в качестве препаратов для первого этапа терапии при деэскалационном подходе было рекомендовано применение карбапенемов в центрах с высокой долей инфекций, вызванных энтеробактериями с продукцией БЛРС (уровень доказательности ВП), или у больных, колонизированных такими микроорганизмами (уровень доказательности ВП). Однако такой подход к лечению не лишен негативных последствий, так как широкое применение карбапенемов и колистина может привести к развитию устойчивости у бактерий и к этим антибиотикам.

## Источники инфицирования энтеробактериями в стационаре

Развитие тяжелых инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных больных происходит как при эндогенном, так и при экзогенном варианте инфицирования микроорганизмами. Эндогенная транслокация бактерий происходит, как правило, через слизистую оболочку пищеварительного тракта, повреждаемую цитостатическими препаратами или опухолью. Экзогенная передача внутрибольничных возбудителей происходит из окружающей среды, от одного больного другому или через руки медперсонала. Этому способствуют длительное пребывание больного в стационаре, тяжелое течение опухолевого заболевания, для адекватной терапии которого необходимо проведение инвазивных исследований, а также наличие сосудистых доступов. Рассматривают и смешанный механизм инфицирования, когда под воздействием антимикробных препаратов ранее чувствительные к антибиотикам эндогенные штаммы бактерий приобретают детерминанты устойчивости и, попадая в окружающую среду, способны сохраняться в условиях стационара и распространяться от одного больного к другому.

Для определения источника инфекции и своевременного предотвращения ее дальнейшего распространения важно проводить молекулярные исследования возбудителей инфекционных осложнений в стационаре. Большинство вспышек внутрибольничных инфекций характеризуется наличием ограниченного числа эпидемических клонов, что подтверждает экзогенную передачу эпидемических штаммов. Распространение генетически родственных изолятов характерно

прежде всего для отделений реанимации и неонатологии [20]. По результатам работы Paniara et al. [21], при генотипировании семи неповторяющихся изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от больных в отделении реанимации в течение одного месяца, была подтверждена циркуляция единственного эпидемического клона. Важной частью эпидемического исследования является выявление источника инфекции. Ganeswire et al. [22] описали 11 случаев выявления *Enterobacter gergoviae* из гемокультуры у новорожденных, произошедшие в течение 12 дней. Авторы провели генотипирование изолятов *E. gergoviae*, выделенных из крови, а также полученных при исследовании смывов с рук медицинского персонала и из окружающей среды. Резервуаром инфекции оказался физиологический раствор, контаминированный *E. gergoviae*, а передача инфекции происходила через руки медицинского персонала. Интересные результаты были получены Adler et al. [23] при анализе изолятов энтеробактерий с продукцией БЛРС, полученных из мазков со слизистой кишечника больных, находящихся на лечении в стационаре ( $n = 194$ ), ухаживающих за ними родственников ( $n = 26$ ) и медицинского персонала ( $n = 35$ ). Генетическое сходство с изолятами, полученными от больного, наблюдалось у 23 (88%) из 26 изолятов, выявленных у родственников, и только у 6 (19%) из 32 изолятов *E. coli*, выделенных от медицинского персонала. Таким образом, крайне важно организовать надлежащий уход за больными не только со стороны медицинского персонала, но и со стороны родственников, а соблюдение мер безопасности снижает возможность передачи возбудителей внутри стационара от одного больного другому.

Источником инфицирования в стационаре могут быть также продукты питания. В Испании была зарегистрирована инфекционная вспышка, вызванная клоном *K. pneumoniae*, продуцирующим  $\beta$ -лактамазы SHV-1 и CTX-M-15 [24]. Источником инфекции оказались сотрудники пищеблока больницы: колонизацию продуцентами БЛРС выявили у 6 (14%) из 44 работников, передача возбудителей проходила через продукты питания. Проведенные исследования показывают, что частота передачи резистентных штаммов гораздо выше при уходе за больными на дому, чем в стационаре [25]. Вполне определено, что при соблюдении норм гигиены значительно снижается вероятность передачи устойчивых к антибиотикам бактерий через руки медицинского персонала, а резервуарами возбудителей могут быть разные источники, включая физиологические растворы, дистиллированную воду, щетки для мытья рук, контейнеры с мылом [26]. Соблюдение профилактических мер, таких как дезинфекция рук, предметов ухода за больным, медицинского оборудования, раковин, играет важную роль в предотвращении передачи возбудителей инфекции.

При анализе генетического родства клинически значимых энтеробактерий, продуцирующих БЛРС,

полученных в процессе длительных наблюдений, часто обнаруживают поликлональность изолятов. В университетском госпитале Мадрида было проведено молекулярно-генетическое исследование клинически значимых изолятов *E. coli* и *K. pneumoniae* с продукцией БЛРС, полученных в течение 12 лет [27]. Авторы отметили генетическое разнообразие энтеробактерий с продукцией БЛРС, что подтверждает наличие нескольких источников, формирующих пул резистентных микроорганизмов в стационаре. Такими источниками могут быть как эпидемические клоны, так и ранее чувствительные эндогенные штаммы бактерий с приобретенными детерминантами устойчивости, которые впоследствии могут передаваться от одного микроорганизма другому с помощью мобильных генетических элементов.

Поликлональность изолятов, выделенных из гемокультуры больных гематологическими заболеваниями, была подтверждена в исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в 2003–2006 гг. [28]. Среди изученных грамотрицательных бактерий ( $n = 152$ ) доминирующий клон отсутствовал, идентичные бактерии в одном клоне были представлены ограниченным числом изолятов, и было сделано заключение о наличии двух вариантов инфицирования в стационаре — эндогенном и экзогенном, с преобладанием эндогенного. Однако для штаммов *E. coli* наиболее характерным было эндогенное инфицирование, а экзогенный путь передачи инфекции чаще определялся у *P. aeruginosa*, поскольку генетически родственные изоляты среди изолятов *P. aeruginosa* выявляли достоверно чаще, чем среди изолятов *E. coli* (35 и 3% соответственно;  $p < 0,001$ ).

Анализ генетического родства идентичных по виду энтеробактерий с продукцией БЛРС, выделенных у одного и того же больного из гемокультуры и со слизистой прямой кишки, позволяет подтвердить или опровергнуть эндогенный путь инфицирования. Число публикаций по молекулярным исследованиям в этой области ограничено. По данным Cuartero et al. [29], у одного из 12 больных с колонизацией *E. coli*, продуцирующими БЛРС, развилась бактериемия, вызванная идентичными по виду бактериями. Методом гель-электрофореза в пульсирующем поле (пульс-электрофореза) исследователи подтвердили генетическое родство изолятов, полученных из гемокультуры и со слизистой прямой кишки у этого больного.

Аналогичное исследование проводили в университетском медицинском центре в Мичигане [30], в процессе которого изучали колонизацию слизистой кишечника и инфицирование, вызванное изолятами *K. pneumoniae*, у онкогематологических больных и больных из отделения реанимации. Колонизация *K. pneumoniae* была выявлена у 406 (23%) из 1765 больных, а последующее инфицирование идентичными по виду изолятами — у 21 (5,2%) из 406 больных. Авто-

рами было проведено попарное генотипирование изолятов *K. pneumoniae*, полученных из жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) ( $n = 7$ ), из мочи ( $n = 4$ ), из гемокультуры ( $n = 5$ ) и со слизистой прямой кишки у тех же больных ( $n = 16$ ). Всего было проанализировано 32 генетических профиля. Генетически родственными по результатам мультилокусного секвенирования-типирования и полногеномного секвенирования были изоляты, выявленные из мочи больных, и парные им изоляты, полученные со слизистой прямой кишки, а также изоляты, полученные из жидкости БАЛ и со слизистой прямой кишки. Только в 2 из 5 случаев бактериемии изоляты из гемокультуры были генетически родственны изолятам, выделенным со слизистой кишечника. Авторы объясняют низкий процент сходства парных изолятов при бактериемии тем, что в отделении реанимации происходит экзогенное инфицирование венозных катетеров изолятами *K. pneumoniae* или инфицирование через руки медицинского персонала. Можно полагать, что для отделений реанимации более характерно экзогенное инфицирование полирезистентными бактериями.

В исследовании Samet et al. [31] были проанализированы повторные случаи бактериемии у больных лейкозами. Неоднократное выделение *E. coli* из гемокультуры отмечалось у 6 больных гематологическими заболеваниями, и только у 3 больных повторные эпизоды бактериемии были вызваны генетически родственными изолятами *E. coli*, т. е. в половине случаев повторные эпизоды бактериемии были вызваны новыми возбудителями. В этой работе также было проведено генотипирование изолятов *E. coli*, выделенных в повторных исследованиях из образцов кала, которое показало, что у больных с гемобластозами в течение нескольких недель происходит смена одного генотипа *E. coli* на другой. Авторы исследования объясняют полученные результаты изменчивостью кишечной микрофлоры у больных гемобластозами, возникающей под воздействием ряда факторов, наиболее значимыми из которых являются антибиотики и цитостатические препараты, приводящие к селекции наиболее резистентных изолятов. Следовательно, в кишечнике могут находиться одновременно несколько разных штаммов энтеробактерий одного вида.

Это заключение было подтверждено в исследовании, проведенном Krawczyk et al. [32], включавшем 115 больных гемобластозами. У каждого больного был выделен один изолят *E. coli* из гемокультуры и от трех до десяти фенотипически разных изолятов *E. coli* со слизистой кишечника. Молекулярно-генетическое исследование доказало, что 89 (77%) из 115 изолятов *E. coli* из гемокультуры были генетически родственны изолятам *E. coli*, полученным со слизистой прямой кишки. Также у всех изолятов *E. coli*, включенных в исследование, изучали гены вирулентности, кодирующие такие факторы, как Dr-адгезин, F1C-фимбрии

и другие. Генетически родственные изоляты из крови и со слизистой кишечника имели идентичные наборы генов вирулентности. Изоляты из гемокультуры статистически значимо чаще имели гены вирулентности, кодирующие Dr-адгезин, по сравнению с изолятами, выделенными со слизистой кишечника у того же больного, но не являющимися генетически родственными (16 и 5% соответственно;  $p = 0,009$ ). И наоборот, гены, кодирующие FIC-фимбрии, значимо чаще выявляли у изолятов *E. coli*, которые были получены со слизистой кишечника и не являлись генетически родственными изоляту из гемокультуры (36 и 17%;  $p = 0,001$ ). Это исследование продемонстрировало, что в кишечнике у больного могут постоянно находиться несколько разных штаммов энтеробактерий одного вида, а наличие генов вирулентности у штаммов *E. coli*, колонизирующих слизистую кишечника, может быть дополнительным фактором, предрасполагающим к транслокации энтеробактерий со слизистой в кровоток.

### **Значение колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС**

В случае эндогенного инфицирования происходит транслокация бактерий со слизистой кишечника в кровоток. В связи с этим у больных гемобластозами с персистирующей фебрильной нейтропенией и отсутствием микробиологического подтверждения инфекции из значимых локусов следует принимать во внимание колонизацию слизистой кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС при модификации противомикробной терапии.

Частота выявления колонизации слизистой прямой кишки энтеробактериями с продукцией БЛРС у больных при поступлении в стационар варьирует в разных центрах. В публикациях представлены результаты исследований, проведенных, как правило, у больных в многопрофильных стационарах, а не у отдельных категорий больных. В Нидерландах этот показатель составил 8,2%, причем отличия были несущественны у больных, госпитализированных из дома (7,9%) и длительно получавших медицинскую помощь в реабилитационных центрах или на дому (8,6%) [33]. В многоцентровом исследовании, проведенном в пяти реабилитационных центрах Израиля, Франции, Испании и включающем данные о 2873 больных, частота колонизации продуцентами БЛРС составила 26% [34]. В странах Юго-Восточной Азии этот показатель был существенно выше. Mushtaq et al. [35] показали, что при поступлении в госпиталь Карачи (Пакистан) колонизация энтеробактериями с продукцией СТХ-М  $\beta$ -лактамаз типа СТХ-М выявлялась у 155 (88%) из 176 больных.

По результатам исследования, включавшего гематологических и онкологических больных из универ-

ситетского медицинского центра в Германии, колонизация слизистой прямой кишки энтеробактериями с продукцией БЛРС при поступлении в стационар определялась у 90 (17,5%) из 513 больных [36]. Аналогичные результаты были получены Arnan et al. [37] в Испании при исследовании мазков со слизистой кишечника у больных острыми лейкозами, при поступлении в стационар продуценты БЛРС были выявлены у 29 (17,9%) из 162 больных. Дальнейшее исследование выявило увеличение частоты колонизации во время лечения. При исследовании 217 эпизодов нейтропении колонизация БЛРС-положительными бактериями была выявлена в 63 (29%) из 217 случаев. По данным другого исследования [38], колонизация слизистой кишечника продуцентами БЛРС в процессе проведения химиотерапии была отмечена у 17 (27%) из 63 больных гемобластомами. Сопоставимые результаты были получены и в другой работе [39], в которой зарегистрировали увеличение случаев выявления продуцентов БЛРС у 154 больных гемобластомами с 14,3% при поступлении до 31,8% на момент завершения лечения.

Исследования, проведенные в многопрофильном стационаре Тель-Авива, показали, что колонизация слизистой кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС наблюдалась у 26 (10,8%) из 241 больного при госпитализации в стационар [40]. Впоследствии бактериемия (вызванная таким же видом бактерий) развилась у 4 (15,4%) из 26 больных с колонизацией продуцентами БЛРС и лишь у 1 (0,5%) из 215 больных без колонизации продуцентами БЛРС. Колонизация энтеробактериями с продукцией БЛРС явилась прогностическим фактором бактериемии, вызванной этими микроорганизмами (отношение шансов (ОШ) 38,9;  $p < 0,001$ ). Аналогичные результаты были получены и при исследовании у гематологических больных. В исследовании Liss et al. [36], опубликованное в 2012 г., было включено 513 больных гемобластомами и солидными опухолями. Микробиологическое исследование образцов кала проводили в течение 72 ч после госпитализации в стационар, и колонизация энтеробактериями с продукцией БЛРС была выявлена у 90 (17,5%) из 513 больных. В дальнейшем бактериемия, вызванная энтеробактериями с продукцией БЛРС, развилась у 6 (6,6%) из 90 больных с колонизацией и только у 2 (0,5%) из 423 больных без колонизации (ОШ 4,5). Похожие результаты были получены в проспективном исследовании, проведенном в «НМИЦ гематологии» в 2013–2015 гг. Бактериемия, вызванная энтеробактериями с продукцией БЛРС, выявлена у 5 (7,5%) из 68 больных с колонизацией этими микроорганизмами, тогда как ни у одного из 105 больных без колонизации этими бактериями не отмечалось бактериемии, вызванной продуцентами БЛРС ( $p = 0,009$ ) [41].

По результатам многих исследований доказано, что предшествующие госпитализации и длительное пребывание в стационаре увеличивают вероятность

колонизации слизистой кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС. В литературе представлено ограниченное число длительных мониторинговых исследований, рассматривающих зависимость частоты выявления от времени и изменение доли больных с колонизацией слизистой кишечника БЛРС-положительными микроорганизмами во время госпитализации. Среднее время пребывания больных в стационаре до момента выявления колонизации этими бактериями составляло от 11 до 67 дней [5]. В исследовании Bisson et al. [42] длительность госпитализации была значимо больше у больных с колонизацией, чем у больных без колонизации продуцентами БЛРС (23 и 8 дней соответственно;  $p = 0,01$ ). В другой работе значимым фактором риска колонизации слизистой кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС была длительность пребывания в стационаре более 21 дня ( $p < 0,001$ ) [43]. Таким образом, чем дольше период госпитализации больного, тем выше вероятность колонизации слизистой кишечника продуцентами БЛРС. Следует отметить, что длительность выделения таких бактерий со слизистой является вариабельной. Apisarnthanarak et al. [44] исследовали продолжительность колонизации БЛРС-штаммами в течение 6 мес после выписки больного из стационара. Медиана продолжительности колонизации составила 98 дней (разброс от 14 до 182 дней), причем колонизация значительно дольше сохранялась у больных, которые продолжали принимать антибиотики после выписки из стационара (154 и 56 дней соответственно;  $p = 0,04$ ). Titelman et al. [45] изучали продолжительность колонизации слизистой кишечника продуцентами БЛРС после регистрации инфекционного эпизода. Колонизация сохранялась у 51 (84%) из 61 больного в течение 1 мес, у 36 (66%) — в течение 3 мес, у 31 (55%) — в течение 6 мес, у 26 (43%) — в течение 12 мес. Интересным был тот факт, что во время наблюдения у 17 (28%) из 61 больного были выявлены новые штаммы, генетически неродственные первичным штаммам, а также другие виды БЛРС-положительных бактерий, не сходные с выявленными вначале. Выявление БЛРС-штаммов отмечалось не во всех последовательно взятых образцах, поэтому авторы сделали вывод, что по отсутствию искомым микроорганизмов в одном образце нельзя делать заключение об отсутствии колонизации слизистой кишечника, необходимо проводить повторные исследования.

Как было отмечено ранее, в развитии инфекционных осложнений у больных гемобластозами преобладает эндогенный путь инфицирования, при котором транслокация микроорганизмов со слизистой кишечника происходит в кровоток. В связи с этим больным нужно проводить селективную деконтаминацию кишечника, и препаратами выбора являются фторхинолоны. Согласно рекомендациям Первой Европейской конференции по инфекциям при лейкемии (European Conference on Infection in Leukemia,

ESIL-1), профилактика фторхинолонами 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 [46]. Для профилактики фторхинолоны рекомендовано применять с первого дня химиотерапии до завершения гранулоцитопении (количество нейтрофилов  $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) или назначения других антибиотиков. Эффективность профилактического применения фторхинолонов подтверждена в ряде исследований, в то же время зарегистрированы случаи суперинфекции на фоне профилактики фторхинолонами, обусловленные резистентными к ним штаммами *E. coli*, *P. aeruginosa*, метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* [47]. Неэффективность фторхинолонов при инфекционных осложнениях, обусловленных БЛРС-положительными энтеробактериями, отмечена в клинических исследованиях. Tumbarello et al. [48] были изучены факторы, оказавшие влияние на смертность в 186 случаях бактериемии, вызванной энтеробактериями с продукцией БЛРС (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*). Статистически значимыми прогностическими факторами летального исхода явились изначально неадекватная антимикробная терапия (ОШ 6,28;  $p < 0,001$ ) и невыявленный первичный очаг инфекции (ОШ 2,69;  $p = 0,004$ ). Неадекватная антимикробная терапия была назначена 89 (47,8%) из 186 больных, смертность в этой группе была статистически выше, чем у больных, которым исходно проводили адекватную терапию (59,5 и 18,5%; ОШ 2,38;  $p < 0,001$ ). Назначение цiproфлоксацина, исходно проявляющего активность *in vitro* против выделенных микроорганизмов, было отнесено к неадекватной антимикробной терапии, приводящей к увеличению смертности (ОШ 4,05;  $p < 0,001$ ). Полагают, что неудачи в применении цiproфлоксацина могут быть обусловлены особенностями фармакокинетики препарата, которая заключается в небольшой разнице между концентрацией цiproфлоксацина в крови и в тканях при использовании его в стандартных дозах. Концентрация препарата в тканях не всегда достигает значений минимальной подавляющей концентрации (МПК) цiproфлоксацина для конкретного микроорганизма [49]. При инфекционных осложнениях рекомендуемые терапевтические дозы цiproфлоксацина (400 мг 2 раза в сутки) будут эффективными только в отношении микроорганизмов, для которых МПК цiproфлоксацина составляет менее 0,03 мкг/мл [50]. Все вышесказанное ставит под сомнение целесообразность использования фторхинолонов (цiproфлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина) для профилактики бактериальных инфекций у больных с колонизацией кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС.

Таким образом, можно отметить важность исследования колонизации слизистых кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС у больных гемобластомами в период гранулоцитопении. У больных гемобластомами возможен как эндогенный, так и экзогенный путь инфицирования при бактериемии, но основным фактором риска инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, является предшествующая колонизация слизистой прямой кишки соответствующими по виду микроорганизмами. У значительного числа больных гемобластомами колонизация слизистой кишечника БЛРС-положительными бактериями регистрируется при поступлении в стационар, и доля больных с колонизацией возрастает во время лечения. Важным моментом является длительность сохранения колонизации слизистой кишечника, и в ряде случаев энтеробактерии с продукцией БЛРС продолжают выделяться в течение 12 мес. Выявление энтеробактерий с продукцией БЛРС на слизистой прямой кишки у больных гемобластомами и нейтропенией является значимым как для решения о возможности проведения профилактики, так и для модификации противомикробной терапии в случае неудач в лечении.

#### Информация об авторах

**Коробова Анна Геннадьевна** (Korobova A. G.), научный сотрудник научно-клинической лаборатории клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, amalofeeva@yandex.ru

**Клясова Галина Александровна** (Klyasova G. A.), д. м. н., профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, klyasova.g@blood.ru

#### Литература

1. Войцеховский В. В., Груздова А. В., Филатова Е. А. и др. Анализ инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области. Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2012; 46:64–68.
2. Клясова Г. А. Антимикробная терапия // В кн.: Савченко В. Г., ред. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. — М.: Практика, 2012; с. 827–854.
3. Сидоренко С. В., Страчунский Л. С., Ахмедова Л. И. и др. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа «Micromax»). Антибиотики и химиотерапия 1999; 44:7–16.
4. Сухорукова М. В., Эйдельштейн М. В., Склеенова Е. Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2014; 16:254–265.
5. Клясова Г. А., Сперанская Л. Л., Миронова А. В. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и пробле-

мы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). Гематология и трансфузиология 2007; 52:11–18.

16. Эйдельштейн 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; 7:323–336.

28. Клясова Г. А., Бриллиантова А. Н., Миронова А. В. Генотипирование грамотрицательных бактерий, выделенных из крови при сепсисе у больных с гематологическими заболеваниями. Тер архив 2007; 79:74–80.

41. Охмат В. А., Клясова Г. А., Коробова А. Г. и др. Следует ли назначать карбапенемы всем больным с фебрильной нейтропенией и колонизацией энтеробактериями с продукцией  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра? Онкогематология 2016; 11:49–57.

Остальные источники см. в References.

#### References

1. Voytsekhovskiy V. V., Gruzдова A. V., Filatova E. A. et al. The analysis of infectious complications of hemoblastosis in the Amur Region. Russian Journal of Physiology and Pathology of Respiration (Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya) 2012; 46:64–68 (in Russian).
2. Klyasova G. A. Antimicrobial therapy // In: Savchenko V. G., ed. Program treatment of blood system diseases. — Moscow: Praktika, 2012; 829–853 (in Russian).
3. Blijlevens N. M., Donnelly J. P., De Pauw B. E. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. Bone Marrow Transplant 2000; 25:1269–78. DOI:10.1038/sj.bmt.1702447
4. Biehler L. M., Schmidt-Hieber M., Liss B. et al. 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 2016; 42:1–16. DOI:10.3109/1040841X.2013.875515
5. Paterson D. L., Bonomo R. A. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18:657–686. doi:10.1128/CMR.18.4.657-686.2005
6. Knothe H., Shah P., Krcmery V. et al. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Serratia marcescens. Infection 1983; 11:315–317. PMID:6321357
7. Coque T. M., Baquero F., Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. Euro Surveill 2008; 13: pii 19051. PMID:19021958
8. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization. Geneva: WHO; 2014. Доступно по адресу: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf) (по состоянию на 21.11.2017).
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. Доступно по адресу: <https://ecdc.europa.eu/en/home> (по состоянию на 21.11.2017)
10. Gazouli M., Sidorenko S. V., Tzelepi E. et al. A plasmid-mediated beta-lactamase conferring resistance to cefotaxime in a Salmonella typhimurium clone found in St. Petersburg, Russia. J Antimicrob Chemother 1998; 41:119–121.

11. Sidorenko S. V., Strachunskiy L. S., Akhmedova L. I. et al. The results of a multicenter study of comparative activity of cefepime and other antibiotics against etiological agent of severe nosocomial infection (the program «Micromax»). *Antibiotics and Chemotherapy (Antibiotiki i khimioterapiya)* 1999; 44:7–16 (in Russian).
12. Sukhorukova M., Kozyreva V., Ivanchik N. et al. Five-year trends in the prevalence and types of ESBLs and antimicrobial susceptibility of ESBL-producing nosocomial strains of Enterobacteriaceae in Russia. 20th European congress of clinical microbiology and infectious diseases. Vienna, 2010. Доступно по адресу: [http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)64429-3/pdf](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)64429-3/pdf) (по состоянию на 21.11.2017)
13. Sukhorukova M. V., Edelstein M. V., Skleenova E. Yu. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriaceae isolates in Russia: results of national multicenter surveillance study «MARATHON» 2011–2012. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya)* 2014; 4:254–265 (in Russian).
14. Klyasova G. A., Speranskaya L. L., Mironova A. V. et al. The pathogens causing sepsis in immunocompromized patients: structure and problems of antibiotic resistance. Results of a multi-center cooperative study. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)* 2007; 52:11–18 (in Russian).
15. Edelstein M., Pimkin M., Palagin I. et al. Prevalence and molecular epidemiology of CTX-M extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Russian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3724–3732.
16. Edelstein M. V., Strachunskiy L. S. Trends in the prevalence and susceptibility of ESBL-producing Enterobacteriaceae to various antimicrobial agents in Russian ICUs. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya)* 2005; 7:323–336 (in Russian).
17. Rossolini G. M., D'Andrea M. M., Mugnaioli C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:33–41.
18. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1–14. doi:10.1111/j.1469-0691.2007.01867.x
19. Averbuch D., Orasch C., Cordonnier C. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; 98:1826–1835. doi:10.3324/haematol.2013.091025.
20. Guyot K., Biran V., Doit C. et al. Raman spectroscopic analysis of the clonal and horizontal spread of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:2827–2834. doi:10.1007/s10096-012-1636-4.
21. Paniara O., Platsouka E., Dimopoulou H. et al. Diversity of beta-lactam resistance levels among related *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in an intensive care unit. *J Chemother* 2000; 12:204–207. doi:10.1179/joc.2000.12.3.204
22. Ganeswire R., Thong K. L., Puthucherry S. D. Nosocomial outbreak of *Enterobacter gergoviae* bacteraemia in a neonatal intensive care unit. *J Hospital Infect* 2003; 53:292–296.
23. Adler A., Baraniak A., Izdebski R. et al. A multinational study of colonization with extended spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in healthcare personnel and family members of carrier patients hospitalized in rehabilitation centres. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:O516–523. doi:10.1111/1469-0691.12560.
24. Calbo E., Freixas N., Xercavins M. et al. Foodborne nosocomial outbreak of SHV1 and CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology and control. *Clin Infect Dis* 2011; 52:743–749. doi:10.1093/cid/ciq238.
25. Hilty M., Betsch B. Y., Bogli-Stuber K. et al. Transmission dynamics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clin Infect Dis* 2012; 55:967–975. doi:10.1093/cid/cis581.
26. Tschudin-Sutter S., Frei R., Dangel M. et al. Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae without contact isolation. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1505–1511. doi:10.1093/cid/cis770.
27. Baquero F., Coque T. M., Canton R. Allodemics. *Lancet Infect* 2002; 2:591–592.
28. Klyasova G. A., Brilliantova A. N., Mironova A. V. Genotyping of gram-negative bacteria isolated from blood in sepsis in patients with hematological diseases. *Therapeutic Archive (Terapevticheskiy arkhiv)* 2007; 79:74–80 (in Russian).
29. Cuartero C., Sanchez Diaz A. M., Ruiz-Garbajosa P. et al. Dynamics of intestinal colonization with extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in neutropenic oncohaematological patients. P2132 // In: Bacterial infections in cancer patients. Proceeding of 23th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2013, Apr 27–30. — Berlin: 2013. Доступно по адресу: [https://www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/?q=Cuartero+C.&id=2173&L=0&x=27&y=18](https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/?q=Cuartero+C.&id=2173&L=0&x=27&y=18) (по состоянию на 21.11.2017)
30. Martin R. M., Cao J., Brisse S. et al. Molecular epidemiology of colonizing and infecting isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *mSphere* 2016; 1:pii: e00261–16. doi:10.1128/mSphere.00261-16.
31. Samet A., Sledzinska A., Krawczyk B. et al. Leukemia and risk of recurrent *Escherichia coli* bacteremia: genotyping implicates *E. coli* translocation from the colon to the bloodstream. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32:1393–1400. doi:10.1007/s10096-013-1886-9.
32. Krawczyk B., Sledzinska A., Szemiako K. et al. Characterisation of *Escherichia coli* isolates from the blood of haematological adult patients with bacteraemia: translocation from gut to blood requires the cooperation of multiple virulence factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34:1135–1143. doi:10.1007/s10096-015-2331-z.
33. Platteel T. N., Leverstein-van Hall M. A., Cohen Stuart J. W. et al. Predicting carriage with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria at hospital admission: a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:141–146. doi:10.1016/j.cmi.2014.09.014.
34. Bilavsky E., Temkin E., Lerman Y. et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae on admission to rehabilitation centres. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:O804–810. doi:10.1111/1469-0691.12633.
35. Mushtaq A., Carvalho M., Chishti N. 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. 23th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. — Berlin, 2013. Доступно по адресу: [https://www.escmid.org/escmid\\_library/online\\_lecture\\_library/material/?mid=6957](https://www.escmid.org/escmid_library/online_lecture_library/material/?mid=6957) (по состоянию на 21.11.2017)
36. Liss B. J., Vehreschild J. J., Cornely O. A. et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant

- enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection* 2012; 40:613–619. doi:10.1007/s15010-012-0269-y.
37. Arnan M., Gudiol C., Calatayud L. et al. Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30:355–360. doi:10.1007/s10096-010-1093-x.
38. Cornejo-Juarez P., Suarez-Cuenca J. A., Volkow-Fernandez P. et al. *Escherichia coli* carriage as a risk factor for bacteremia in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer* 2016; 24:253–259. doi:10.1007/s00520-015-2772-z.
39. Calatayud L., Arnan M., Linares J. et al. Prospective study of fecal colonization by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in neutropenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:4187–4190. doi:10.1128/AAC.00367-08.
40. Ben-Ami R., Schwaber M. J., Navon-Venezia S. et al. Influx of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae into the hospital. *Clinical infectious diseases* 2006; 42:925–934. doi:10.1086/500936.
41. Okhmat V. A., Klyasova G. A., Korobova A. G. et al. Should to all patients with febrile neutropenia and colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae carbapenems be appointed? *Oncohematology (Onkogematologiya)* 2016; 11:49–57 (in Russian). doi:10.17650/1818-8346-2016-11-3-49-57.
42. Bisson G., Fishman N. O., Patel J. B. et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. *Infect Control Hospital Epidemiol* 2002; 23:254–260. doi:10.1086/502045.
43. Pasricha J., Koessler T., Harbarth S. et al. Carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae among internal medicine patients in Switzerland. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013; 2:20. doi:10.1186/2047-2994-2-20.
44. Apisarnthanarak A., Bailey T. C., Fraser V. J. Duration of stool colonization in patients infected with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1322–1323. doi:10.1086/533475.
45. Titelman E., Hasan C. M., Iversen A. et al. Faecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae is common 12 months after infection and is related to strain factors. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:O508–515. doi:10.1111/1469-0691.12559.
46. Bucanevea G., Castagnolab E., Viscoli C. et al. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *Eur J Cancer Suppl* 2007; 5:5–12. doi:10.1016/j.ejcsup.2007.06.002.
47. Bow E. J. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24:545–553. doi:10.1097/QCO.0b013e32834cf054.
48. Tumbarello M., Sanguinetti M., Montuori E. 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; 51:1987–1994. doi:10.1128/AAC.01509-06.
49. Paterson D. L., Ko W. C., Von Gottberg A. et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39:31–37. doi:10.1086/420816.
50. Pea F., Poz D., Viale P. et al. Which reliable pharmacodynamics breakpoint should be advised for ciprofloxacin monotherapy in the hospital setting? A TDM-based retrospective perspective. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:380–386. doi:10.1093/jac/dkl226.