

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

****В.Н.Чеботкевич, **А.В.Кулешова, **Е.Е.Киселева, *Г.С.Архипов**

ETIOPATHOGENETIC FEATURES OF INFECTIONS IN PATIENTS WITH HEMOBLASTOSES DURING HEMOPOETHIC STEM CELL TRANSPLANTATION

****V.N.Chebotkevich, **A.V.Kuleshova, **E.E.Kiseleva, *G.S.Arkhypov**

**Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, kafpdo@mail.ru*

***Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург), vit-nikcheb@mail.ru*

Исследовали инфекционные осложнения у 42 больных с различными формами гемобластозов после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Активация цитомегаловирусной инфекции установлена у 5 (11.9%) больных. Бактериальные инфекции кровеносного русла выявлены у 3 (7,1%) пациентов. Во всех случаях они были вызваны грамотрицательными бактериями. Инфекционные осложнения наблюдались в различные сроки от 5 до 40 дней после ауто-ТГСК. Из указанных 42 пациентов у 21 больного наряду с инфекционными осложнениями был изучен микробиом кишечника с помощью ПЦР в реальном времени. Показано развитие дисбиоза кишечника под влиянием антибиотикотерапии у больных в период после ТГСК. Установлено, что колонизация кишечника энтеробактериями с продукцией β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) является независимым предиктором развития бактериемий, вызванных грамотрицательными бактериями. Показано, что значительное повышение количества *E.coli* в микробиоме кишечника (на 4—6 lg КОЕ/г кала) надо расценивать как предиктор развития системной *E.coli* инфекции кровеносного русла.

Ключевые слова: *больные с гемобластомами, инфекционные осложнения, герпесвирусы*

Infectious complications were studied in 42 patients with various forms of hemoblastosis after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). Activation of cytomegalovirus infection was found in 5 (11.9%) patients. Bacterial bloodstream infections were detected in 3 (7.1%) patients. In all cases, they were caused by gram-negative bacteria. Infectious complications were observed at various times from 5 to 40 days after auto-HSCT. Of the 42 patients, in 21 patients, along with infectious complications, intestinal microbiome was studied using real-time PCR. The development of intestinal dysbiosis under the influence of antibiotic therapy in patients in the period after HSCT is shown. It was established that colonization of the intestine by enterobacteria with the production of extended-spectrum β-lactamases (BLRS) is an independent predictor of the development of bacteremia caused by gram-negative bacteria. It was shown that a significant increase in the number of *E. coli* in the intestinal microbiome (by 4—6 lg CFU/g feces) should be regarded as a predictor of the development of systemic *E. coli* bloodstream infection.

Keywords: *patients with hemoblastoses, infectious complications, herpes viruses*

Введение. В последние десятилетия в лечении гемобластозов достигнуты значительные успехи, которые связаны с использованием интенсивной противоопухолевой терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Так, 5-летняя общая выживаемость больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) возросла с 20% до 33%, у больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) - с 38 до 65% и у больных с острыми промиелоцитарными лейкозами (ОПЛ) - с 0% до 95% [1]. Как показало многоцентровое исследование J.R.Wingard и соавт. [2], при проведении ТГСК возможность прожить более 10 лет у онкогематологических больных составляет 85%.

Однако использование современных программ терапии увеличило риск возникновения инфекционных осложнений у онкогематологических больных. Так, при проведении химиотерапии у больных гемобластомами регистрируют до 90% случаев инфекционных осложнений [3]. Важной особенностью инфекционных осложнений у онкогематологических больных является большое разнообразие инфекционных

агентов, вызывающих эти осложнения, требующих безотлагательного этиотропного лечения, это бактерии, грибы и вирусы [4].

Своевременное лечение, в свою очередь, диктует необходимость быстрой идентификации возбудителей, а также определения их чувствительности к антибиотикам. Эти положения приобретают особенно важное значение в последние годы в связи с широкой распространенностью госпитальных штаммов микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам [5].

В развитии септических осложнений у больных гемобластомами преобладает эндогенный путь инфицирования, при котором происходит транслокация бактерий из кишечника в кровоток, хотя возможны и другие пути проникновения возбудителя. Изучение микробиома кишечника и установление в нем преобладания определенных типов микробов позволяет предположить вероятных возбудителей системных инфекций кровотока и их этиологию [6, 7].

Цель настоящего исследования заключается в определении этиопатогенетических особенностей

вирусных и бактериальных инфекций у больных гемобластозами, а также в оценке диагностического и прогностического значения изменений микробиома кишечника в возникновении эндогенных инфекций кровеносного русла.

Материалы и методы исследования. Исследовали течение инфекционных осложнений у 42 пациентов (17 женщин и 25 мужчин в возрасте 54—66 лет), находившихся на лечении в клиниках ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» в период с 2018 г. по 2020 г., подвергнутых трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в период с февраля 2019 г. по февраль 2020 г. У сорока больных была диагностирована множественная миелома (ММ) и у двух — миелодиспластический синдром (МДС). Из указанного количества больных у 21 пациента наряду с определением частоты и тяжести инфекционных осложнений был изучен микробиом кишечника.

Инфекционные осложнения диагностировали на основании клинических и лабораторных исследований. В период нейтропении IV степени (содержание нейтрофилов в периферической крови менее $0,5 \times 10^9$ /л), эпизоды инфекций устанавливали на основании однократного повышения температуры тела более $38,0^\circ\text{C}$ или повторного повышения более $38,5^\circ\text{C}$ в течение 24 ч., не объясняемых течением основного заболевания и проводимой терапией.

При выявлении инфекционных осложнений немедленно начинали антибактериальную терапию. Выбор первого препарата, как правило, осуществляли эмпирически в зависимости от клинической ситуации, в соответствии с общепринятой методикой, в среднетерапевтических дозах [8]. После получения результатов бактериологического исследования и определения чувствительности к антибиотикам проводили коррекцию антибиотикотерапии.

Бактериологические исследования и фенотипическую идентификацию выделенных микроорганизмов проводили стандартными методами в соответствии с действующей документацией [9].

Забор крови для проведения бактериологического исследования выполняли до начала противомикробного лечения и затем регулярно при эпизодах лихорадки. Культивирование посевов крови осуществляли в автоматическом анализаторе BacT/ALERT 3D (BioMérieux, Франция). Параллельно с фенотипической идентификацией проводили идентификацию положительных гемокультур с помощью метода мультиплексной ПЦР в реальном времени [10].

При выявлении грамотрицательных микроорганизмов в культурах с помощью ПЦР-РВ проводили выявление генов приобретенных карбапенемаз класса металло- β -лактамаз (групп VIM, IMP, NDM), групп KPC и OXA-48-подобных.

Выделение бактериальной ДНК из гемокультуры проводили набором для экстракции нуклеиновых кислот «ДНК-сорб-АМ» (ООО «ИнтерЛабСервис»), ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия), в модификации (добавлено предварительное центрифугирование образца для

получения рабочего осадка; лизис клеток проводится без присутствия сорбента; увеличен до 200 мкл объем ТЕ-буфера, добавляемого при растворении ДНК) [11].

Идентификацию культур микромицетов проводили по их морфофизиологическим свойствам. Оценивали характер роста культуры гриба на агаровых (с использованием хромагара) и жидких средах. Так как чаще всего обнаруживали дрожжеподобные грибы, определяли ферментативную активность и филаментацию [12]. Для определения галактоманна в сыворотке крови использовали метод одностадийного иммуноферментного анализа с помощью диагностической тест-системы PlateliaAspergillus (BioRadLaboratories, США). Диагностически значимым считали индекс $> 0,5$.

Для выявления в крови геномов вирусов группы герпеса: вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, 2), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) — использовали полимеразную цепную реакцию в мультипраймерном формате с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Применяли наборы производства ООО «ИнтерЛабСервис». Заявленная аналитическая чувствительность тест-систем для выявления ВПГ-1, 2 составляла $5,0 \times 10^2$ — $1,0 \times 10^3$ ГЭ/мл. Для ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-6 — 5 копий ДНК на 10^5 клеток крови. Исследование проводили в соответствии с инструкциями производителя.

Для изучения микробиома толстого кишечника использовали ПЦР в мультипраймерном формате с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Использовали набор Колонофлор16 (ООО «АльфаЛаб») позволяющий оценивать общую биологическую массу *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Bacteroides spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli enteropathogenic.*, *Staphylococcus aureus.*, *Clostridium difficile.*, *Clostridium perfringens*, *Proteus vulgaris/mirabilis.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Fusobacterium nucleatum.*, *Parvimonas micra.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* Полученные данные с использованием специальной программы (ООО «АльфаЛаб») были представлены как количество колониеобразующих единиц (КОЕ) каждого микроорганизма в 1 г кала в десятичных логарифмах (lg КОЕ/г). Оценивали качественный и количественный состав облигатных представителей микрофлоры толстого кишечника (бифидобактерий, лактобацилл, кишечной палочки) и качественный и количественный состав условно-патогенной флоры при их выявлении, а также наличие дисбиотических сдвигов (количественное соотношение отдельных видов и групп микроорганизмов). Заключение формировали на основе сравнения показателей, полученных при анализе биологического материала с референтными интервалами для каждой группы микроорганизмов.

Статистический анализ. Анализ полученных данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22. Для характеристики результатов были определены средние значения, медианы, доли в процентах. Для построения

кривых ОБ по Каплану—Мейеру продолжительность жизни рассчитывалась от дня выполнения ТГСК до дня смерти или даты последнего контакта с пациентом. Конкурирующих состояний (смерть от прогрессирования или по альтернативным причинам) не выявлено, поэтому данные показатели не учитывались. Статистически значимым считалось различие при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Роль вирусов группы герпеса у больных гемобластомами известна уже давно [13]. Показана ведущая роль ЦМВ в развитии тяжелых жизненно опасных инфекций при ТГСК [14]. Проведенное исследование показало, что герпесвирусы продолжают оставаться ведущими инфекционными агентами у онкогематологических больных и требуют дальнейшего изучения.

В период после аутоТГСК было зарегистрировано 5 (11,9 %) случаев реактивации ЦМВ-инфекции на основании выявления методом ПЦР более 1000 копий ДНК CMV/мл крови. При анализе выживаемости выявлено негативное прогностическое влияние реактивации CMV-инфекции на 100-дневную выживаемость (рис.).

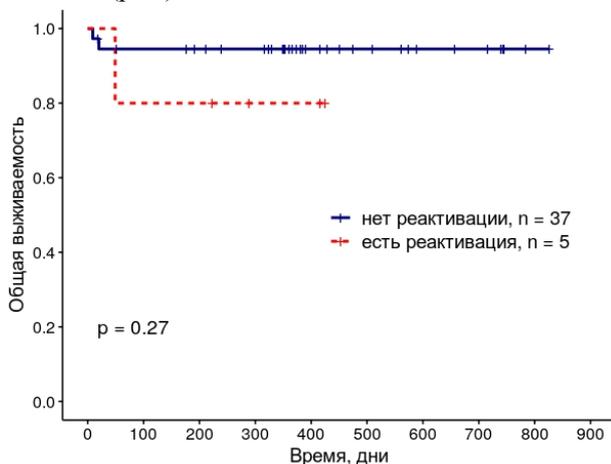


Рис. Общая выживаемость пациентов с и без реактивации ЦМВ-инфекции после аутоТГСК

Из указанных 42 пациентов, у 21 больного (8 женщин и 13 мужчин в возрасте от 54—66 лет) наряду с инфекционными осложнениями был изучен микробиом кишечника. Для изучения микробиома толстого кишечника использовали ПЦР в мультипраймерном формате с детекцией в режиме реального времени. Использовали набор Колонофлор16 в соответствии с методикой, описанной выше. От каждого пациента собирали образцы кала в период до ТГСК и в разные сроки после ее проведения. Среди критериев включения в данное исследование были приняты: наличие не менее трех последовательных качественно собранных образцов биологического материала от одного пациента.

Нарушения микробиома кишечника у больных характеризовались разной степенью угнетения симбиотических микроорганизмов. Снижение содержания *Lactobacillus spp.* выявлено у 75% больных. У 100% пациентов установлено снижение титра *Bifidobacterium spp.* Наряду со снижением симбиотических микроорганизмов у 50% пациентов при по-

вторном исследовании выявлялись условно патогенные микробы (УПМ) — *Proteus spp.* (n=1), *Klebsiella pneumoniae* (n=2), *Staphylococcus aureus* (n=1). Наиболее весомые нарушения микробиоты были получены при оценке соотношения *Bacteroides fragilis/Faecalibacterium prausnitzii*, которые были выявлены у 87% больных. Повышение этого соотношения свидетельствует о наличии анаэробного дисбиоза в кишечнике и рассматривается как важный маркер нарушения микробиоты [15].

Инфекции кровотока, которые часто наблюдаются у пациентов с ослабленным иммунитетом, в значительном количестве случаев являются результатом нарушений кишечного микробиома и повреждения слизистой оболочки кишечника в условиях иммуносупрессии. Эти явления происходят из-за сочетания химиотерапии, применения антибиотиков, что в итоге приводит к транслокации и генерализации некоторых кишечных бактерий.

Наиболее распространенными бактериями, способными к кишечной транслокации, являются кислородоустойчивые микроорганизмы, в том числе ванкомицин-резистентные энтерококки, представители семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *E.coli* и *Klebsiella spp.*, и стрептококки группы *viridans* [16-19].

Введение антибиотиков, как и химиотерапия, способствуют также и отбору антибиотикорезистентных колонизирующих бактерий. Среди полирезистентных бактерий весомую долю составляют энтеробактерии с продукцией β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Колонизация желудочно-кишечного тракта грамотрицательными микроорганизмами, продуцирующими БЛРС по актуальным данным метаанализа составила 14% с ежегодным приростом 5,38% [20]. В нашем исследовании БЛРС выявлена у 24% культур, в том числе и у штаммов, выделенных из крови. Колонизация кишечника энтеробактериями с продукцией БЛРС рассматривается как предиктор развития бактериемий, вызванных тем же видом бактерий. Так, по данным «НМИЦ гематологии», 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 [21].

Независимым предиктором развития грамотрицательных инфекций кровотока считается доминирование в кишечнике типа протеобактерий выше уровня 30% [22]. Причем предикторный эффект доминирования реализуется за счет видов *E.coli* и *K.pneumoniae* [23].

Как было указано выше, использованный в нашем исследовании метод ПЦР РВ с применением набора Колонофлор 16 предусматривает оценку биологической массы исследуемых возбудителей и выражает количественный состав представителей микрофлоры толстого кишечника как количество колониеобразующих единиц (КОЕ) каждого микроорганизма в 1 г кала в десятичных логарифмах (lg КОЕ/г). В нашем исследовании у одного больного на 40 день

после аутоТГСК было выявлено увеличение количества *E.coli* в микробиоме кишечника (с 10^6 до 10^9 КОЕ/г), это было расценено как предиктор развития системной *E.coli* инфекции кровеносного русла. У пациента наблюдалось тяжелое клиническое течение с лихорадкой до $38,5^{\circ}\text{C}$. Таким образом эндогенный путь, транслокация бактерий в кровоток со слизистой оболочки кишечника, следует признать преобладающим у больных опухолями системы крови. Однако не следует исключать и экзогенный путь проникновения патогенов в кровеносное русло. Этому может способствовать длительное пребывание больного в стационаре, тяжелое течение опухолевого заболевания, для адекватной терапии которого необходимо проведение инвазивных исследований, а также наличие сосудистых доступов. Так в нашем исследовании в одном случае *K. pneumoniae* была выявлена в параллельном посеве в центральном венозном катетере и в крови. Результат бактериологического анализа был подтвержден методом ПЦР.

Учитывая тяжесть состояния больных, обусловленную септическим процессом, стартовая антибактериальная терапия, за исключением 2 случаев, включала 2 антибиотика широкого спектра действия (цефалоспорины 3-го, 4-го поколений, аминогликозиды, фторхинолоны), зачастую вместе с метронидазолом. После получения результатов определения чувствительности к антибиотикам (через 48—72 ч) осуществлялась коррекция антибактериальной терапии. Неотъемлемой частью лечения была иммунокорригирующая терапия с помощью препаратов иммуноглобулинов (пентаглобин, октагам). В современных условиях роста резистентности госпитальных микроорганизмов к антибиотикам в лечебных учреждениях необходимо строить локальную политику антибиотикотерапии с учетом проверенных на практике рекомендаций по стратегии контроля антимикробной терапии (Программа СКАТ).

Заключение. Бактериальные и вирусные (реактивация ЦМВ) инфекционные осложнения значительно отягощают течение заболевания у онкогематологических больных. Основными бактериальными возбудителями, обуславливающими тяжелое течение периода после ТГСК, являются грамотрицательные бактерии. Изучение микробиоты толстого кишечника и количественная оценка уровня определенных типов бактерий имеет клиническое значение. Их количество — предиктор развития инфекций кровеносного русла у иммунокомпрометированных онкогематологических больных. Использование в клинической практике методов контроля инфекции (выявление штаммов с множественной резистентностью к антибиотикам и использование стратегии контроля антимикробной терапии) способствует улучшению результатов антибактериальной терапии.

1. Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Российские многоцентровые исследования по лечению острых лейкозов // Терапевтический архив. 2019. № 91(7). С. 4-13.
2. Wingard J.R., Majhail N.S., Brazauskas R. et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell

transplantation // J Clin Oncol. 2011 Jun 1. Vol. 29(16). P. 2230-2239.

3. Войцеховский В.А., Груздова А.В., Филатова Е.А. [и др.]. Анализ инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. № 46. С. 64-68.
4. Chebotkevich V.N., Bessmeltsev S.S., Kiseleva E.E. [et al]. Cellular blood stream infections and herpes virus activation following intensive chemotherapy of adult oncohematological patients // Cellular Therapy and Transplantation. 2016. Vol. 5(4). P. 21-31.
5. Ballo O., Tarazzit I., Stratmann J. [et al]. Colonization with multidrug resistant organisms determines the clinical course of patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive induction chemotherapy // Collection 2019. PLoS One. 2019 Jan 23. Vol. 14(1). e0210991. DOI: 10.1371/journal.pone.0210991.
6. Taur Y., Xavier J.B., Pamer E.G. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2012. Vol. 55(7). P. 905-914.
7. Стома И.О., Карпов И.А. Микробиом человека. Минск: Доктор Дизайн, 2018. 120 с.
8. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: Руководство для врачей. М., 2016. 504 с.
9. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ МЗ СССР № 535 от 22 апреля 1985 г.
10. Чеботкевич В.Н., Мартенс Э.А., Сидоренко С.В., Киселева Е.Е., Бессмельцев С.С. Ускоренный метод идентификации бактерий и микромицетов в гемокультурах у детей с использованием мультиплексной ПЦР в режиме реального времени // Журнал инфектологии. 2019. Т. 11. № 4. С. 107-112.
11. Киселева Е.Е. Алгоритм выявления и видовой идентификации бактерий в крови с использованием ПЦР // Вестник гематологии. 2017. Т. XIII. № 1. С. 19-24.
12. Стижак Н.П., Кайтанджан Е.И. Пейзаж микромицетов, выделенных из биоматериалов от больных гематологических клиник РосНИИГТ в период 2009—2011 гг. // Вестник гематологии. 2012. Т. VIII(1). С. 84.
13. Чеботкевич В.Н., Абдулкадыров К.М. Вирусные инфекции у онкогематологических больных. СПб., 2002. 134 с.
14. Моисеев С.И., Нуйя М.Л., Чеботкевич В.Н. [и др.]. Цитомегаловирусная инфекция в практике трансплантации костного мозга // Терапевтический архив. 2002. Т. 74. № 7. С. 44-48.
15. Успенский Ю.П., Захаренко С.М., Фоминых Ю.А. Перспективы использования мультивидовых пробиотиков для профилактики развития антибиотик-ассоциированной диареи // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2013. № 2. С. 054-064.
16. Taur Y., Pamer E.G. Microbiome mediation of infections in the cancer setting // Genome Medicine. 2016. Vol. 8(1). P. 8-40.
17. Almyroudis N.G. [et al]. Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients // Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society. 2005. Vol. 7(1). P. 11-17.
18. Stoma I. [et al]. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections during the pre-engraftment period after hematopoietic stem cell transplantation // Blood Research. 2016. Vol. 51(2). P. 102-106.
19. Stoma I. [et al]. Mesenchymal stem cells transplantation in hematological patients with acute graft-versus-host disease: characteristics and risk factors for infectious complications // Annals of Hematology. 2018. Vol. 97(5). P. 885-891.
20. Karanika S. Fecal colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk factors among healthy individuals: A systematic review and metaanalysis // Clinical Infectious Diseases. 2016. Vol. 63(3). P. 310-318.
21. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. [и др.]. Применение антибиотиков при фебрильной нейтропении

- у больных острыми лейкозами // Клиническая онкогематология. 2018. Т. 11(1). С. 100-109.
22. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease // Trends in Molecular Medicine. 2016. Vol. 22(6). P. 458-478.
 23. Стома И.О. Микробиота кишечника у пациентов с иммуносупрессией: переоценка взглядов на патогенез инфекций кровотока // Клиническая инфектология и паразитология. 2018. Т. 7. № 2. С. 224-233.
- References**
1. Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Rossiyskie mnogotsentrovye issledovaniya po lecheniyu ostrykh leykozov [Russian multicenter clinical trials in acute leukemias]. Terapevticheskiy arkhiv, 2019, no. 91(7), pp. 4-13.
 2. Wingard J.R., Majhail N.S., Brazauskas Retal. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol., 2011 Jun 1, vol. 29(16), pp. 2230-2239.
 3. Voytsekhovskiy V.A., Gruzdova A.V., Filatova E.A. [et al]. Analiz infektsionnykh oslozhneniy gemoblastozov v Amurskoy oblasti [Analysis of infectious complications of hemoblastosis in Amur region]. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya, 2012, no. 46, pp. 64-68.
 4. Chebotkevich V.N., Bessmel'tsev S.S., Kiseleva E.E. [et al]. Cellular blood stream infections and herpes virus activation following intensive chemotherapy of adult oncohematological patients. CellularTherapy and Transplantation, 2016, vol. 5(4), pp. 21-31.
 5. Ballo O., Tarazzit I., Stratmann J. [et al]. Colonization with multidrug resistant organisms determines the clinical course of patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive induction chemotherapy. Collection 2019, PLoS One, 2019 Jan 23, vol. 14(1), e0210991. DOI: 10.1371/journal.pone.0210991.
 6. Taur Y., Xavier J.B, Pamer E.G. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 2012, vol. 55(7), pp. 905-914.
 7. Stoma I.O., Karpov I.A. Mikrobiom cheloveka [Human microbiom]. Minsk, 2018. 120 p.
 8. Bessmel'tsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Mnozhestvennaya mieloma: Rukovodstvo dlya vrachey [Multiple myeloma: manual for doctors]. Moscow, 2016. 504 p.
 9. Ob unifikatsii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyaemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyakh lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniy: prikaz MZ SSSR № 535 ot 22 aprelya 1985 g. [On unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical and preventive institutions: Order of the Ministry of Health of the USSR No. 535 of April 22, 1985].
 10. Chebotkevich V.N., Martens E.A., Sidorenko S.V., Kiseleva E.E., Bessmel'tsev S.S. Uskorennyy metod identifikatsii bakteriy i mikromitsetov v gemokult'urakh u detey s ispol'zovaniem mul'tipleksnoy PTsR v rezhime real'nogo vremeni [Accelerated method for identification of bacteria and micromycetes hemocultures in children using multiplex PCR in real time]. Zhurnal infektologii, 2019, vol. 11, no. 4, pp. 107-112.
 11. Kiseleva E.E. Algoritm vyyavleniya i vidovoy identifikatsii bakteriy v krovi s ispol'zovaniem PTsR [Algorithm of detection and identification of bacteria in blood using PCR]. Vestnik gematologii, 2017, vol. XIII, no. 1, pp. 19-24.
 12. Stizhak N.P., Kaytandzhan E.I. Peyzazh mikromitsetov, vydelennykh iz biomaterialov ot bol'nykh gematologicheskikh klinik RosNIIGT v period 2009—2011 gg. [Micromycetes isolated from biological materials from patients in RosNIIGT hematological clinics during 2009-2011]. Vestnik gematologii, 2012, vol. VIII(1), p. 84.
 13. Chebotkevich V.N., Abdulkadyrov K.M. Virusnye infektsii u onkogematologicheskikh bol'nykh [Viral infections in oncohematological patients]. St. Petersburg, 2002. 134 p.
 14. Moiseev S.I., Nuyya M.L., Chebotkevich V.N. [et al]. Tsi-tomegalovirusnaya infektsiya v praktike transplantatsii kostnogo mozga [Cytomegalovirus infection in bone marrow transplantation practice]. Terapevticheskiy arkhiv, 2002, vol. 74, no. 7, pp. 44-48.
 15. Uspenskiy Yu.P., Zakharenko S.M., Fominykh Yu.A. Perspektivy ispol'zovaniya mul'tividovyykh probiotikov dlya profilaktiki razvitiya antibiotik-assotsirovannoy diarei [Prospects for the use of multispecies probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea development]. Eksperim. i klin. gastroenterologiya, 2013, no. 2, pp. 054-064.
 16. Taur Y., Pamer E.G. Microbiome mediation of infections in the cancer setting. Genome Medicine, 2016, vol. 8(1), pp. 8-40.
 17. Almyroudis N.G. [et al]. Pre- and post-engraftment bloodstream infection rates and associated mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society, 2005, vol. 7(1), pp. 11-17.
 18. Stoma I. [et al]. Risk factors for mortality in patients with bloodstream infections during the pre-engraftment period after hematopoietic stem cell transplantation. Blood Research, 2016, vol. 51(2), pp. 102-106.
 19. Stoma I. [et al]. Mesenchymal stem cells transplantation in hematological patients with acute graft-versus-host disease: characteristics and risk factors for infectious complications. Annals of Hematology, 2018, vol. 97(5), pp. 885-891.
 20. Karanika S. Fecal colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk factors among healthy individuals: A systematic review and metaanalysis. Clinical Infectious Diseases, 2016, vol. 63(3), pp. 310-318.
 21. Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. [et al]. Primenenie antibiotikov pri febril'noy neytropenii u bol'nykh ostrymi leykozami [Antibiotic treatment of febrile neutropenia in patients with acute leukemia]. Klinicheskaya onkogematologiya, 2018, vol. 11(1), pp. 100-109.
 22. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. Trends in Molecular Medicine, 2016, vol. 22(6), pp. 458-478.
 23. Stoma I.O. Mikrobiota kishechnika u patsientov s immunosupressiyey: pereotsenka vzglyadov na patogenez infektsiy krovotoka [Intestinal microbiota in patients with immunosuppression: a reassessment of views on the pathogenesis of bloodstream infections]. Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya, 2018, vol. 7, no. 2, pp. 224-233.