

14. Onteniente L., Brisse S., Tassios P.T., Vergnaud G. Evaluation of the polymorphisms associated with tandem repeats for *Pseudomonas aeruginosa* strain typing. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41 (11): 4991—7.
15. Southern E.M. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J. Mol. Biol.* 1975; 98 (3): 503—17.
16. Stone G.G., Oberst R.D., Hays S., McVey S., Chengappa M.M. Detection of Salmonella serovars from clinical samples by enrichment broth cultivation-PCR procedure. *J. Clin. Microbiol.* 1994; 32: 1742—9.
17. Stull T.L., LiPuma J.J., Edlind T.D. A broad-spectrum probe for molecular epidemiology of bacteria: ribosomal RNA. *J. Infect. Dis.* 1988; 157 (2): 280—6.
18. Syrmis M.W., O'Carroll M.R., Sloots T.P., Coulter C., Wainwright C.E., Bell S.C. et al. Rapid genotyping of *Pseudomonas aeruginosa* isolates harboured by adult and paediatric patients with cystic fibrosis using repetitive-elementbased PCR assays. *J. Med. Microbiol.* 2004; 53: 1089—96.
19. Tenover F.C., Arbeit R.D., Goering R.V., Mickelsen P.A., Murray B.E., Persing D.H. et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33 (9): 2233—9.
20. Versalovic J., Koeuth T., Lupski J.R. Distribution of repetitive DNA sequences in eubacteria and application to fingerprinting of bacterial genomes. *Nucleic Acids Res.* 1991; 19: 6823—31.
21. Wolska K., Kot B., Jakubczak A., Rymuza K. BOX-PCR is an adequate tool for typing of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2011; 49 (4): 734—8.
22. Wolska K., Szweida P.A. A comparative evaluation of PCR ribotyping and ERIC-PCR for determining the diversity of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Pol. J. Microbiol.* 2008; 57: 157—63.

Поступила 09.01.14
Received 09.01.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.24-002-06:616.155-006.04+616.9-022:578.825.1]-078

Гаранжа Т.А., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Галстян Г.М., Филатов Ф.П.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕРПЕС-ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва

Цель исследования – выявление диагностически значимого клинического материала для определения этиологического агента пневмонии у онкогематологических больных, определение частоты ассоциации нозокомиальной пневмонии с герпес-вирусами (ГВ) и оценка вирусной нагрузки у пациентов со сниженным иммунитетом. Половина всех нозокомиальных пневмоний у онкогематологических больных ассоциирована с ГВ. Чаще (у каждого третьего больного) выявляли ДНК вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, ВПГ-2). Наиболее информативным материалом в данном случае является бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛ), а наиболее удобным диагностическим методом – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени. Для ВЭБ, цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) характерна низкая вирусная нагрузка в БАЛ. Концентрация ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2 с равной частотой находится в области как высоких, так и низких значений. Выявлен парадоксальный феномен более благоприятного течения нозокомиальной пневмонии, ассоциированной с ВПГ-1, ВПГ-2, у больных с более высокой вирусной нагрузкой в БАЛ. Требуется дальнейшие исследования в данном направлении.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония; герпес-вирусы; полимеразная цепная реакция; вирус Эпштейна–Барр; вирус простого герпеса; цитомегаловирус.

Garanja T.A., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Troitskaia V.V., Parovichnikova E.N., Galstian G.M., Filatov F.P.

THE LABORATORY DIAGNOSTIC OF HERPES VIRAL INFECTIONS UNDER NOSOCOMIAL PNEUMONIA IN ONCOLOGIC HEMATOLOGIC PATIENTS

The hematologic research center of Minzdrav of Russia, Moscow, Russia

The study was organized to discover diagnostically valuable clinical material for detection of etiologic agent of pneumonia in oncological hematological patients, rate of association of nosocomial pneumonia with herpes viruses and evaluation of viral load in patients with depressed immunity. In oncological hematological patients, half of nosocomial pneumonia cases is associated with herpes virus. In every third patient DNA of Epstein-Barr virus and DNA of type I and II are detected. The most informative material in this case is broncho-alveolar lavage fluid and the most convenient diagnostic technique is polymerase chain reaction in real-time. The low viral load in broncho-alveolar lavage fluid is specific for Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and human herpes virus type VI. The concentration of DNA of simple herpes virus type I and type II is located in both high and low values. The paradox phenomena is established concerning more benevolent course of nosocomial pneumonia associated with simple herpes virus type I and II in patients with higher viral load in broncho-alveolar lavage fluid. The further research in this direction is needed.

Key words: nosocomial pneumonia; herpes virus; polymerase chain reaction; Epstein-Barr virus; simple herpes virus; cytomegalovirus.

Для корреспонденции:

Гаранжа Татьяна Анатольевна, канд. биол. наук, зав. научной лаб. вирусной безопасности трансфузий крови и ее компонентов
Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский пр., 4
E-mail: viridiag@yandex.ru

Введение. В диагностике и лечении заболеваний системы крови, в том числе и опухолевой природы, за последние несколько лет достигнуты серьезные успехи [1–10]. Основные достижения в этой области как у зарубежных, так и у отечественных исследователей связаны с разработкой и внедрением протоколов, включающих применение высокодозной химиотерапии [1, 4–7, 9] и новых подходов к проведению аллогенной трансплантации костного мозга [2, 3, 5, 6, 10]. Это позволяет повысить как частоту достижения полных гематологических ремиссий, так и общую безрецидивную выживаемость у пациентов с данной патологией [1–10]. Интенсификация терапевтического воздействия, связанного с применением препаратов, которые оказывают цитостатическое и/или иммуносупрессивное действие, приводит к неизбежному возникновению инфекционных осложнений. Из них нозокомиальные пневмонии одни из наиболее тяжелых [11–15]. Частота развития этого осложнения составляет приблизительно 10 случаев на 1000 госпитализаций [11, 12]. Наиболее часто пневмонии развиваются у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Такие пневмонии называются вентиляционно-ассоциированными (ВАП). Возникновение ВАП, по данным разных авторов, сопровождается от 15 до 20% госпитализаций [11–15], что значительно увеличивает продолжительность пребывания пациента в отделении интенсивной терапии и общую стоимость лечения. Также ВАП повышает риск летального исхода [11–15]. При нозокомиальных пневмониях смертность выше [11–13], чем при внебольничных.

Проходящие плановую терапию в условиях стационара онкогематологические пациенты, в том числе реципиенты аллогенного костного мозга, часто находятся в состоянии иммунодефицита. Они составляют группу риска в отношении развития инфекционных осложнений, в том числе нозокомиальных пневмоний. Антибактериальная терапия часто оказывается неэффективной из-за полирезистентности бактериальных микроорганизмов и более чем в половине случаев присоединения вирусных патогенов [16–23]. В последнее десятилетие в литературе активно обсуждается вопрос о роли герпес-вирусов (ГВ) в этиологии нозокомиальных пневмоний [15, 21–28]. Сообщения, проясняющие клиническое значение выявления вирусспецифических ДНК в ткани легкого или в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) у онкогематологических пациентов, немногочисленны. До сих пор неясно значение уровня вирусной нагрузки в БАЛ у пациентов данной категории. Отсутствует единый алгоритм обследования пациента при подозрении на вирусассоциированную пневмонию.

Цель настоящей работы – выявить диагностически значимый материал для определения этиологического агента пневмонии у онкогематологических больных; определить частоту выявления ДНК ГВ в БАЛ у пациентов со сниженным иммунитетом; оценить вирусную нагрузку при нозокомиальных пневмониях.

Материалы и методы. Провели анализ результатов вирусологического исследования 1500 образцов БАЛ и 315 образцов крови от онкогематологических пациентов с пневмонией. Диагноз пневмонии устанавливали на основании выявления у больного клинической картины инфекции (лихорадка, дыхательная недостаточность) и появления инфильтративных изменений при радиологическом исследовании и/или по результатам компьютерной томографии высокого разрешения. Методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в клиническом материале определяли концентрацию ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1, ВПГ-2), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), используя наборы реагентов ООО «ИнтерЛабСервис» (Россия). Полученные результаты нормировали на 1 мл БАЛ и на 10⁵ моноклеарных клеток периферической крови. Нормирование проводили посредством добавления внутренне-

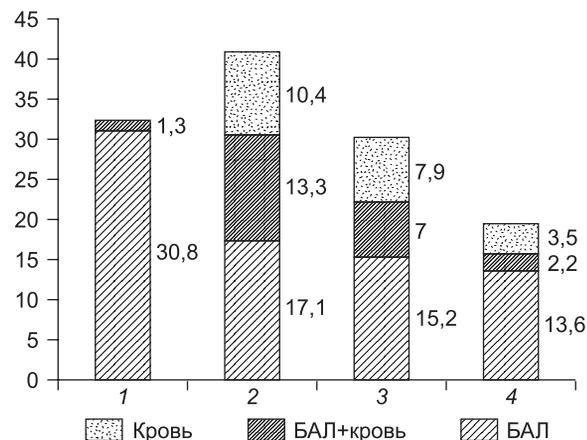


Рис. 1. Одновременное выявление (в %) ДНК ГВ в крови и БАЛ у онкогематологических больных при развитии нозокомиальной пневмонии.

1 – ДНК ВПГ-1, ВПГ-2; 2 – ДНК ВЭБ; 3 – ДНК ЦМВ; 4 – ДНК ВГЧ-6.

го контрольного образца, представляющего собой генно-инженерную конструкцию.

Результаты и обсуждение. Ранее мы показали, что вирусологическое обследование онкогематологических пациентов в случае развития пневмонии должно проводиться несколькими лабораторными методами с использованием различного клинического материала [16–23, 27–29]. После выполнения диагностических процедур и определения в легких очага наибольшего поражения из него производят забор БАЛ. Полученный образец подвергают бактериологическому и вирусологическому исследованию. Часто клиницисты в качестве диагностического материала в подобных ситуациях используют периферическую кровь. С нашей точки зрения, для определения этиологического агента пневмонии [16, 17–23, 28] этот материал малоинформативен. Для подтверждения этого тезиса у 315 пациентов одновременно исследовали образцы крови и БАЛ, взятые в один и тот же день. Вирусспецифические ДНК обнаружили в 196 (62,2%) образцах БАЛ и только в 108 (34,3%) образцах крови. В БАЛ статистически достоверно ($p = 0,00001$) чаще выявляли ДНК ГВ. При более детальном исследовании получили результаты, представленные на рис. 1.

Наиболее часто выявляемым вирусом, как и в наших предыдущих работах [16–23, 27–29], оказался ВЭБ (суммарно около 40% образцов). Его ДНК обнаруживали и в крови пациентов, и в БАЛ, причем в БАЛ чаще (30,1% против 23,7%). ДНК ВПГ-1, ВПГ-2 и ДНК ЦМВ выявляли с одинаковой частотой – 32,1 и 30,1% соответственно. ДНК ЦМВ в БАЛ регистрировали в 1,5 раза чаще, чем в крови. При этом у 7% пациентов ее одновременно обнаружили в обоих материалах. В отличие от ЦМВ геном ВПГ-1, ВПГ-2 ни разу не выявили изолированно в крови, а зарегистрировали у 95 (30,1%) пациентов в БАЛ и лишь у 2 (1,3%) одновременно в БАЛ и крови. На основании клинико-лабораторных данных у этих пациентов констатирован сепсис. Поскольку ВПГ-1, ВПГ-2 обладают тропностью к эпителиоцитам и депонируются в клетках нервных ганглиев, поиск их генома в крови нецелесообразно, что подтверждено результатами нашего исследования. ДНК ВГЧ-6 выявили у 20% пациентов. Одновременная детекцию ДНК вируса и в крови, и в БАЛ наблюдали лишь в единичных случаях.

Результаты нашей работы однозначно показывают, что БАЛ отличается более высокой диагностической ценностью при вирусологическом исследовании в случае развития пневмонии. Тестирование периферической крови нельзя полностью исключить в этой ситуации.

Мы провели анализ результатов выявления ДНК ГВ в

Выявление ДНК ГВ в БАЛ у онкогематологических больных

Суммарное количество образцов	ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2	ДНК ВЭБ	ДНК ЦМВ	ДНК ВГЧ-6
1500	447 (29,8)	422 (28,1)	263 (17,5)	196 (13,1%)

Примечание. В скобках указан процент.

БАЛ у 1185 пациентов, поскольку для этого клинического материала доказана его большая информативность. Результаты представлены в таблице.

Более чем половина образцов БАЛ ($n = 843$, или 54,2%) содержали какие-либо ДНК ГВ. С равной частотой в БАЛ обнаружили ДНК ВПГ-1, ВПГ-2 и ДНК ВЭБ – в 29,8 и 28,1% образцов соответственно. Реже выявляли ДНК ЦМВ (17,5%) и ДНК ВГЧ (13,1%). Встречали образцы, в которых одновременно присутствовали ДНК двух вирусов и более. У онкогематологических больных каждая вторая нозокомиальная пневмония оказалась ассоциирована с ГВ, что согласуется с ранее полученными нами данными [16–23, 27–29].

Доказательство вирусной этиологии пневмонии представляет сложную задачу. При выявлении у больного в БАЛ бактериальных или грибковых патогенов клиницисты, как правило, прекращают дальнейший поиск других патогенов. ГВ, за исключением ЦМВ, обычно не рассматривают в качестве этиологических агентов поражения ткани легкого. Даже выявление в БАЛ какой-либо вирусной ДНК не является сигналом к началу специфического лечения. Противовирусную терапию, как правило, либо вообще не назначают, либо назначают эмпирически при отсутствии эффекта применения антибактериальных препаратов. При выявлении генома вируса в БАЛ речь идет лишь об ассоциации герпетической инфекции с пневмонией [15, 25, 26, 28]. Низкую концентрацию вирусспецифических ДНК в БАЛ часто рассматривают как депонирование вируса, а не его репликацию. Измерение концентрации вирусных ДНК в БАЛ может дать основание для изменения этой точки зрения. Литературные данные о вирусной нагрузке в БАЛ практически отсутствуют. Мы измерили концентрацию ДНК ГВ в 355 образцах БАЛ. Результаты представлены на рис. 2.

Концентрация вирусспецифических ДНК варьировала в широком диапазоне: от низких ($< 10^4$ копий геном-эквивалент/мл – ГЭ/мл) до высоких ($> 10^4$ ГЭ/мл) и очень высоких (около 10^8 ГЭ/мл).

Концентрация ДНК ЦМВ, ДНК ВЭБ и ДНК ВГЧ-6 статистически достоверно чаще ($p = 0,0001$) находилась в пределах низких значений (см. рис. 2). Концентрация ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2 в отличие от других вирусов находилась в области высоких и низких значений с равной частотой.

У 26 пациентов проанализировали связь вирусной нагрузки ВПГ-1 и ВПГ-2 в БАЛ с течением пневмонии. Все пациенты находились в отделении реанимации и интенсивной терапии в связи с резким ухудшением состояния, нарастанием дыхательной недостаточности и признаками начинающегося сепсиса. Выделили 2 группы – пациенты с низкой ($n = 11$) и высокой ($n = 15$) вирусной нагрузкой. У больных оценили состояние на момент поступления в реанимационное отделение и после выписки. Длительность наблюдения составила до 3 нед.

В 1-й группе от септического шока умерли 2 больных, у 3 наблюдали улучшение состояния, а у большинства (у 6 из 11) клиническая картина не претерпела особых изменений за все время госпитализации в отделении реанимации (около 3 нед). Эти пациенты выписаны из реанимационного отделения в стабильном состоянии. Ни один из этих пациентов не получал специфическую противовирусную терапию, поскольку вирусная нагрузка была низкой.

Во 2-й группе от септического шока умер 1 больной, у 1

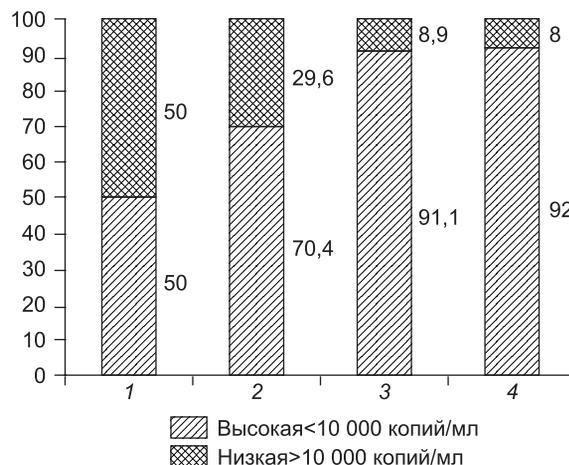


Рис. 2. Концентрация (в %) ДНК ГВ в БАЛ у онкогематологических больных.

1 – ВПГ-1, ВПГ-2; 2 – ВЭБ; 3 – ЦМВ; 4 – ВГЧ-6.

состояние ухудшилось. Этот больной выписан из реанимационного отделения в связи с переводом в другую больницу. У 2 пациентов клиническое состояние осталось неизменным. У остальных 9 из 15 больных наблюдали положительную динамику течения пневмонии. Только 2 из 15 пациентов получили противовирусное лечение, но в редуцированной дозе. Выявили парадоксальный феномен более благоприятного течения вирусассоциированной нозокомиальной пневмонии у больных с более высокой концентрацией ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2 в БАЛ. Малочисленность выборки пациентов требует проведения более масштабного исследования по изучению влияния вирусной нагрузки на течение пневмонии, ассоциированной с этим вирусом.

С точки зрения доказательной медицины, определение вирусной этиологии пневмонии должно основываться на применении нескольких принципиально отличающихся методов исследования различных клинических материалов. При совпадении результатов, полученных разными методами, этиологический агент считается идентифицированным. В случае определения герпес-вирусной этиологии пневмонии тестирование периферической крови не дает исчерпывающей информации. Материалом выбора в данной ситуации является БАЛ, а методом исследования – ПЦР. Чаще всего клиницисты в качестве референс-метода рассматривают иммуногистохимическое исследование биоптата легкого. Биопсия легкого является инвазивной процедурой, угрожающей жизни больного, особенно при ИВЛ и низком уровне тромбоцитов в периферической крови. Даже в случае доступности биоптата легкого результаты его гистохимического исследования имеют сомнительную ценность для доказательства вирусного поражения легкого. Отличительной особенностью при диагностике этим методом ГВ является то, что в качестве субстрата выступают белки латентной фазы инфекции. Их выявление свидетельствует лишь о факте инфицирования каким-либо вирусом, но не дает информации об активности вирусного процесса. Выявление же ДНК ГВ особенно в высокой концентрации указывает на активную вирусную репликацию. Альтернативой ПЦР-исследованию в данном случае могут служить лишь классические вирусологические методы, а именно заражение клиническим материалом чувствительных клеточных культур. Несмотря на несомненные достоинства, этот метод имеет и множество ограничений, среди которых длительность исследования, возможность контаминации клеточной культуры дрожжевыми агентами, потеря жизнеспособности вируса в клиническом материале. Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод о том, что ПЦР-исследование

БАЛ на данный момент является хорошим диагностическим методом для выявления этиологического агента пневмонии. Также он позволяет измерять концентрацию вирусных ДНК, что в свою очередь дает возможность оценить эффект от проводимой противовирусной терапии. Только для ЦМВ определена пороговая концентрация ДНК для назначения противовирусной терапии. Для других ГВ подобная информация отсутствует. Для решения вопроса о связи вирусной нагрузки с течением пневмонии и назначении противовирусной терапии необходимо проведение масштабного перспективного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Паровичникова Е. Н., Клясова Г.А., Исаев В.Г., Соколов А.Н., Кохно А.В., Троицкая В.В. и др. Первые итоги терапии Рн-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу научно-исследовательской группы гематологических центров России ОЛЛ-2009. *Терапевтический архив*. 2011; 83 (7): 11–7.
2. Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Урнова Е.С., Троицкая В.В. и др. Трансплантация аллогенного костного мозга без проведения предтрансплантационного кондиционирования с использованием циклофосфида и мезенхимальных стромальных клеток в качестве индукции толерантности. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 59 (1): 42–6.
3. Любимова Л. С., Кузьмина Л.А., Урнова Е.С., Желнова Е.И., Анухина М.В., Менделеева Л.П. и др. HLA-идентичная трансплантация костного мозга в первой хронической фазе хронического миелолейкоза в ранние сроки заболевания или длительная терапия ингибиторами тирозинкиназ? *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57 (3): 6–10.
4. Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Кузьмина Л.А., Менделеева Л.П. и др. Эффективность лечения взрослых больных острым Т-лимфобластным лейкозом по протоколу ОЛЛ-2009 Российской научно-исследовательской группы по изучению острых лейкозов. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (8): 29–34.
5. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Клясова Г.А., Галстян Г.М., Кузьмина Л.А. и др. Лечение взрослых больных острым промиелоцитарным лейкозом по протоколу AIDA. *Терапевтический архив*. 2013. 85 (7): 10–7.
6. Петинати Н.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н., Любимова Л.С., Грибанова Е.О., Шипунова И.Н. и др. Лечение острой реакции «трансплантат против хозяина» у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками из костного мозга донора. *Терапевтический архив*. 2012; 84 (7): 26–30.
7. Соколов А.Н., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Лечение рецидивов и резистентных форм острых лейкозов. В кн: *Савченко В.Г., ред. Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови*. М.; 2012: 343–57.
8. Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Соколов А.Н., Кохно А.В., Махия С.А., Галстян Г.М. и др. Лечение острого промиелоцитарного лейкоза у беременных. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (10): 56–63.
9. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Кравченко С.К., Шмаков Р.Г., Барях Е.А., Воробьев В.И. и др. Восьмилетний опыт лечения агрессивных В-крупноклеточных лимфом средостения. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (7): 50–7.
10. Kuzmina L.A., Petinati N.A., Parovichnikova E. N., et al. *Multipotent Mesenchymal Stromal Cells for the Prophylaxis of Acute Graft-versus-Host Disease – A Phase II Study*. *Stem Cells International* 2012. Available at: <http://www.hindawi.com/sci-hub.org/journals/sci/2012/968213/>
11. Brito V., Niederman M.S. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. *Curr. Opin. Inf. Dis.* 2009; 22: 316–25.
12. Jeon E.J., Cho S.G., Shin S.W. et al. The difference in clinical presentations between healthcare associated and community-acquired pneumonia in University-Affiliated Hospital in Korea. *Yonsei Med. Journal*. 2011; 52: 282–7.
13. Shor A.F., Owens R.C. Jr. Quality pneumonia care: distinguishing community-acquired from health care-associated pneumonia. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2009; 66 (12 suppl. 4): S8–S17.
14. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. EPIC International Advisory Committee. *J.A.M.A.* 1995; 274: 639–44.
15. Галстян Г.М., Клясова Г.А., Катрыш С.А., Золотовская И.К., Галстян А.Г., Городецкий В.М. Этиология нозокомиальных пневмоний у онкогематологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011; 13 (3): 231–40.
16. Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Туполева Т.А., Катрыш С.А., и др. Количественная оценка вирусной нагрузки при пневмонии, ассоциированной с вирусом простого герпеса. *Инфекционные болезни*. 2013; 11 (1): 395.
17. Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Туполева Т.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Галстян Г.М. и др. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций при развитии пневмонии на фоне полихимиотерапии у онкогематологических больных. *Лаборатория*. 2014; 2: 15.
18. Гаранжа Т.А., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Савченко В.Г., Филатов Ф.П. Особенности диагностики инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, у пациентов со сниженным иммунитетом. *Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией*. 2011; 8: 26–32.
19. Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Туполева Т.А., Ярославцева Н.Г., Галстян Г.М., Филатов Ф.П. Маркеры герпетических инфекций при пневмонии у онкогематологических больных. *Материалы VII научно-практической конференции «Современная гематология. Проблемы и решения» 31.10.13-01.11.13 г. Москва*. М.: 2013: 44.
20. Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Ярославцева Н.Г., Романова Т.Ю., Филатов Ф.П. Лабораторная диагностика пневмонии у гематологических больных. *Вестник гематологии*. 2012; 8(1): 86–7.
21. Гаранжа Т.А., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Ярославцева Н.Г., Филатов Ф.П. Комплексное лабораторное обследование онкогематологических больных с пневмонией. *Материалы VII съезда гематологов и трансфузиологов республики Беларусь «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии» Минск*. 2012; 265–8.
22. Гаранжа Т.А., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Галстян Г.М. и др. Герпесвирус-ассоциированные пневмонии у онкогематологических больных. Роль молекулярных методов диагностики. *Сборник трудов VIII всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2014» 18.03.2014–20.03.2014*; 302–3.
23. Гаранжа Т.А., Туполева Т.А., Ярославцева Н.Г., Сомова А.В., Грумбкова Л.О., Игнагова Е.Н. и др. Диагностика герпесвирусных инфекций в гематологическом стационаре. *Новое в трансфузиологии*. 2006; 42: 74–81.
24. Assink-de Jong E., Groeneveld J.A.B., Pettersson A.M., Koek A. et al. Clinical correlates of herpes simplex virus type 1 loads in the lower respiratory tract of critically ill patients. *J. Clin. Virol.* 2013. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2013.05.007>.
25. Lasithiotaki I., Antoniou K.M., Vlahava V.-M., Karagiannis K., Spandidos D.A. et al. Detection of Herpes Simplex Virus Type-1 in Patients with Fibrotic Lung Diseases. *PLoS ONE*. 6(12): e27800. Available at: doi:10.1371/journal.pone.0027800
26. Linssen C.F., Jacobs J.A., Stelma F.F., van Mook W.N., Terporten P. et al. Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 2202–9.
27. Scheithauer S., Manemann A.K., Krüger S., Häusler M., Krüttgen A., Lemmen S.W. et al. Impact of herpes simplex virus detection in respiratory specimens of patients with suspected viral pneumonia. *Infection*. 2010; 38 (5): 401–5.
28. Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Савченко В.Г., Филатов Ф.П. Диагностическая ценность вирусологического исследования бронхоальвеолярной жидкости у гематологических больных с поражением легких. *Вестник гематологии*. 2001; 7(4): 48.

29. Меликян А.Л., Гаранжа Т.А., Капланская И.Б., Варламова Е.Ю., Ковалева Л.Г., Филатов Ф.П. Вирус Эпштейна–Барр у больных с затяжной лимфаденопатией. *Гематология и трансфузиология*. 2007; 52(4): 21–7.

REFERENCES

1. Parovichnikova E.N., Klyasova G.A., Isaev V.G., Sokolov A.N., Kokhno A.V., Troitskaya V.V. et al. First results of Ph-negative ALL therapy according to ALL-2009 protocol in Russia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011; 83 (7): 11–7. (in Russian)
2. Drovkov M.Yu., Parovichnikova E.N., Kuz'mina L.A., Vasil'eva V.A., Urnova E.S., Troitskaya V.V. et al. Conditioningless transplantation of allogeneic bone marrow using cyclophosphamide and mesenchymal stromal cells as tolerance induction. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014; 59 (1): 42–6. (in Russian)
3. Lyubimova L.S., Kuz'mina L.A., Urnova E.S., Zhelnova E.I., Anukhina M.V., Mendeleeva L.P. et al. Early stage of CLL: HLA-identical bone marrow transplantation or prolonged tyrosine kinase inhibitors therapy? *Gematologiya i transfuziologiya*. 2012; 57 (3): 6–10. (in Russian)
4. Parovichnikova E.N., Klyasova G.A., Troitskaya V.V., Sokolov A.N., Kuz'mina L.A., Mendeleeva L.P. et al. ALL-2009 protocol efficiency in Ph-negative ALL therapy according data observed in Russian hematology research centers. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85 (8): 29–34. (in Russian)
5. Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Sokolov A.N., Klyasova G.A., Galstyan G.M., Kuz'mina L.A. et al. Treatment of adult patients with acute promyelocytic leukemia according to AIDA protocol. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013. 85 (7): 10–7. (in Russian)
6. Petinati N.A., Kuz'mina L.A., Parovichnikova E.N., Lyubimova L.S., Gribanova E.O., Shipunova I.N. et al. Treatment of acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation using donor's stem cells. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 84 (7): 26–30. (in Russian)
7. Sokolov A.N., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Treatment of relapses and refractory forms of acute leukemia. In: Савченко В.Г., ред. Diagnostic algorithms and protocols for treatment of hematological malignancies (Sbornik algoritmov diagnostiki i protokolov lecheniya zabollevaniy sistemy krovi). M.; 2012: 343–57. (in Russian)
8. Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Sokolov A.N., Kokhno A.V., Makhinya S.A., Galstyan G.M. et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia during pregnancy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85 (10): 56–63. (in Russian)
9. Mangasarova Ya.K., Magomedova A.U., Kravchenko S.K., Shmakov R.G., Baryakh E.A., Vorob'ev V.I. et al. Eight-year experience of treatment of aggressive B-large cell lymphoma of the mediastinum. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85 (7): 50–7. (in Russian)
10. Kuzmin, L.A., Petinati N.A., Parovichnikova E.N. et al. *Multipotent Mesenchymal Stromal Cells for the Prophylaxis of Acute Graft-versus-Host Disease – A Phase II Study. Stem Cells International 2012*. Available at: <http://www.hindawi.com/sci-hub.org/journals/sci/2012/968213/>
11. Brito V., Niederman M.S. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. *Curr. Opin. Inf. Dis.* 2009; 22: 316–25.
12. Jeon E.J., Cho S.G., Shin S.W. et al. The difference in clinical presentations between healthcare associated and community-acquired pneumonia in University-Affiliated Hospital in Korea. *Yonsei Med. Journal*. 2011; 52: 282–7.
13. Shor A.F., Owens R.C. Jr. Quality pneumonia care: distinguishing community-acquired from health care-associated pneumonia. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2009; 66 (12 suppl. 4): S8–S17.
14. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. EPIC International Advisory Committee. *J.A.M.A.* 1995; 274: 639–44.
15. Galstyan G.M., Klyasova G.A., Katrysh S.A., Zolotovskaya I.K., Galstyan A.G., Gorodetskiy V.M. The etiology of nosocomial pneumonia in patients with hematological malignancies, aimed in the ICU. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2011; 13 (3): 231–40. (in Russian)
16. Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Tupoleva T.A., Katrysh S.A. et al. Quantitative evaluation of the viral load during herpes simplex associated pneumonia. *Infektsionnye bolezni*. 2013; 11 (1): 395. (in Russian)
17. Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Tupoleva T.A., Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Galstyan G.M. et al. Laboratory diagnosis of herpes viruses in patients with hematological malignancies with pneumonia. *Laboratoriya*. 2014; 2: 15. (in Russian)
18. Garanzha T.A., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Savchenko V.G., Filatov F.P. et al. The diagnosis of Epstein–Barr virus, in patients with reduced immunity. *Spravochnik zaveduyushchego kliniko-diagnosticskoy laboratoriyey*. 2011; (8): 26–32. (in Russian)
19. Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Tupoleva T.A., Yaroslavtseva N.G., Galstyan G.M., Filatov F.P. Herpes viruses in patients with hematological malignancies with pneumonia. In: *Materials of VII scientific conference «Hematology today. Problems and solution» [Materialy VII nauchno-prakticheskoy konferentsii «Sovremennaya gematologiya. Problemy i resheniya»]*. Moscow: 2013: 44. (in Russian)
20. Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Yaroslavtseva N.G., Romanova T.Yu., Filatov F.P. Laboratory diagnosis of pneumonia in hematological patients. *Vestnik gematologii*. 2012; 8(1): 86–7. (in Russian)
21. Garanzha T.A., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Yaroslavtseva N.G., Filatov F.P. *Comprehensive laboratory testing of blood cancer patients with pneumonia*. In: *Materials of the VII Congress of Hematology and Blood Transfusion of the Republic of Belarus «Actual problems of Hematology and Blood Transfusion» [Materialy VII svezda gematologov i transfuziologov respubliki Belarus' «Aktual'nye problemy gematologii i transfuziologii»]*. Minsk. 2012: 265–8. (in Russian)
22. Garanzha T.A., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Galstyan G.M. et al. *Herpesvirus-associated pneumonia in patients with hematological malignancies. Role of molecular diagnostic methods*. In: *Materials of the VIII scientific and practical conference with international participation «Molecular Diagnostics 2014» [Sbornik trudov VIII vsrossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii mezhduнародnymuchastiem «Molekulyarnaya diagnostika 2014»]*. Moscow. 2014: 302–3. (in Russian)
23. Garanzha T.A., Tupoleva T.A., Yaroslavtseva N.G., Somova A.V., Grumbkova L.O., Ignatova E.N. et al. Diagnosis of herpes viruses in hematology hospital. *Novoe v transfuziologii*. 2006; 42: 74–81. (in Russian)
24. Assink-de Jong E., Groeneveld J.A.B., Pettersson A.M., Koek A. et al. Clinical correlates of herpes simplex virus type 1 loads in the lower respiratory tract of critically ill patients. *J. Clin. Virol.* 2013. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2013.05.007>.
25. Lasithiotaki I., Antoniou K.M., Vlahava V.-M., Karagiannis K., Spandidos D.A. et al. Detection of Herpes Simplex Virus Type-1 in Patients with Fibrotic Lung Diseases. *PLoS ONE* 6(12): e27800. Available at: doi:10.1371/journal.pone.0027800
26. Linssen C.F., Jacobs J.A., Stelma F.F., van Mook W.N., Terporten P. et al. Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 2202–9.
27. Scheithauer S., Manemann A.K., Krüger S., Häusler M., Krüttgen A., Lemmen S.W. et al. Impact of herpes simplex virus detection in respiratory specimens of patients with suspected viral pneumonia. *Infection*. 2010; 38 (5): 401–5.
28. Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Savchenko V.G., Filatov F.P. Diagnostic value of viral screening of bronchoalveolar fluid from hematological patients with pulmonary. *Vestnik gematologii*. 2001; 7(4): 48. (in Russian)
29. Melikyan A.L., Garanzha T.A., Kaplanskaya I.B., Varlamova E.Yu., Kovaleva L.G., Filatov F.P. Epstein–Barr virus in patients with persistent lymphadenopathy. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2007; 52(4): 21–7. (in Russian)

Поступила 23.06.14
Received 23.06.14