

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ПЕДИАТРИИ
И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»**

УДК 616.155.392-089.6-053.2

На правах рукописи

**КАРАЕВ ИДИБЕК ИСЛОМУДИНОВИЧ
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У
ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ ДО И ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 - Онкология

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Юлдошев Равшан Зохидович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Рахматова Рухшона Акрамовна

Душанбе - 2023

Оглавление

Перечень сокращений, условных обозначений.....	4
Введение.....	6
Общая характеристика исследования.....	11
Глава 1. Современные аспекты инфекционных осложнений у детей с острым лейкозом до и после химиотерапии (Обзор литературы).....	17
1.1. Клинические проявления и особенности диагностики острого лейкоза у детей.....	23
1.2. Характер и этиология септических осложнений у детей с острым лейкозом до и после химиотерапии.....	31
1.3. Значение антибиотикотерапии у детей с острым лейкозом на фоне инфекционно-воспалительных осложнений.....	37
1.4. Состояние кишечной флоры у детей с острым лейкозом до и после химиотерапии.....	39
Глава 2. Материалы и методы исследование	39
2.1. Характеристика клинических наблюдений.....	39
2.2. Лабораторные методы исследования.....	49
2.3. Методы статистической обработки.....	57
Глава 3. Особенности клинико-анамнестических данных и инфекционных осложнений на этапах лечения и в процессе динамического наблюдения у детей с острым лейкозом.....	55
3.1. Особенности течения острого лейкоза у детей в зависимости от анамнеза	59
3.2. Особенности клинического проявления острого лимфобластного лейкоза и острого миелобластного лейкоза у детей.....	61
3.3. Особенности клинического течения инфекционных осложнений у детей с острым миелобластным лейкозом.....	63
3.4. Инфекционные осложнения и их особенности у детей с острым лимфобластным лейкозом.....	69
Глава 4. Эффективность антибактериальной терапии у детей с острыми лейкозами.....	73

4.1. Микробная обсеменённость кишечника и пути её коррекции у детей с острыми лимфобластными лейкозами до химиотерапии.....	75
4.2. Картина дисбактериоза кишечника у детей с острым лейкозом.....	81
4.3. Результаты антибиотикотерапии у детей с острым миелобластным лейкозом.....	84
4.4. Эффективность антимикробных препаратов у больных острыми лимфобластными лейкозами.....	89
4.5. Ведение больных детей с острым миелобластным лейкозом и острым лимфобластным лейкозом в период лейкопении без антибиотиков.....	93
Глава 5. Комплексная интенсивная терапия у детей с острыми лейкозами....	95
Глава 6. Обзор результатов исследования	112
Выводы	119
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования	121
Список литературы	123
Публикации по теме диссертации	138

Перечень сокращений, условных обозначений

ACS—Американское общество онкологов

APACHE-III- Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation

БЛРС - Бета-лактамаз расширенного спектра

ВАК - Высшая аттестационная комиссия

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГУ НМЦ - Государственное учреждение Национальный медицинский центр

ГУ РНКЦ ПиДХМЗиСЗН РТ - Государственное учреждение «Республиканский научно-клинический центр педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан»

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Groop (Восточная кооперативная онкологическая группа)

ECIL - European Conferenceon Infections in Leukemia

EGIL –Европейская группа по иммунологическому изучению лейкозов (European Group for the Immunological Characterization of Leukemia)

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

MODS-II - Multiple organ dysfunction syndrome

МК - микробная колонизация

НИР - научно-исследовательская работа

НСТД - недифференцированная соединительнотканная дисплазия

НСТД - синдром недифференцированной соединительнотканной дисплазии

ОЛЛ - острый лимфобластный лейкоз

ОЛМ - острый миелобластный лейкоз

ОЛ - острый лейкоз

ООЦ - Областной онкологический Центр

СПОН - синдром полиорганной недостаточности

СТД - соединительнотканная дисплазия;

ХТ - химиотерапия.

ЦНС - центральная нервная система

FAB –France American Britain

PAS-реакция- Periodic Acid Schiff reaction

Введение

Актуальность темы исследования. Лейкоз (лейкемия) — это неопластический процесс кроветворной системы, который сопровождается дисфункцией костномозгового кроветворения, а также прогрессивным повышением числа незрелых бластных клеток с уменьшением нормальных кровяных клеток. У пациентов с лейкозом не происходит правильное созревание кроветворных клеток. В периферической крови вырабатывается огромное количество незрелых (недоразвитых) клеток крови или неопластических клеток. На сегодняшний день частота детского лейкоза составляет 4-5 случаев на 100 тысяч детей [Ковалев Л.Г., 2010; Ходжиева Г.Б. и др., 2013; Муродов М.Д., 2015; Набиев З.Н., 2015; Волкова А.Р., 2020; Fernandes M.S. et al., 2021].

Острый лейкоз диагностируется на основе морфологии при выявлении свыше 25% бластных клеток в препарате, взятом из костного мозга. Классификация на основе морфологии впервые была предложена в 1976-1980 годах гематологами и патологами из стран Франции, США и Великобритании, получившая название FAB (FranceAmericanBritain) классификация [Бэйн Б.Дж, 2017; Волкова А.Р., 2020; Bernt K.M., 2014; Deffis-Court M. et al., 2014; Cooper S.L., 2015; Fernandes M.S. et al., 2021].

Соответственно этой классификации, на основание гистологических и цитологических особенностей, острые лейкозы делятся на лимфобластные с тремя подтипами и нелимфобластные с семью подтипами. Иммунологическая диагностика лейкозов основывается на анализе иммунофенотипических особенностей как трансформированных (лейкозных), так и здоровых клеток. На сегодняшний день в гематологии известны более 340 антигенных структур с дислокацией на поверхности мембран бластоматозных клеток различных ростков гемопоэза [Рахматов М.К., 2011; Дульцин М.С., 2015; Фролова И.Г. и др., 2020; Deffis-Court M. et al., 2014].

В 1995 году EGIL (Европейской группой по иммунологическому изучению лейкозов (European Group for the Immunological Characterization of Leukemia)) на основе исследования разных комбинаций маркеров была предложена следующая

классификация иммунологических подвариантов ОЛЛ: В-линейный лимфобластный лейкоз (ВI, ВII, ВIII, ВIV); Т-линейный острый лимфобластный лейкоз (ТI, ТII, ТIII, ТIV) [Marin D. et. al., 2011; Hoengil M. et.al., 2012].

По классификации ВОЗ, предложенной в 2001 году и адаптированной в 2008 году, ОЛЛ распределен между тремя большими категориями лимфоидных заболеваний: пре-В-клеточными, пре-Т-клеточными и зрелыми В-клеточными неоплазмами. В практике более удобные и наивысшие результаты дают иммуноцитохимия и проточная цитофлуориметрия костного мозга. По данным Американского общества онкологов (ACS), в 2018 году в США диагностировано около 6000 новых случаев ОЛЛ, из них у 1500 пациентов отмечен летальный исход, в течение одного года. К сожалению, 60% ОЛЛ встречаются у детей, самый уязвимый возраст от 2 до 5 лет; вторая волна болезни приходится на возраст выше 50 лет. ОЛ считается более распространенным видом раковых болезней у детей, составляя 75% лейкозов среди детей подросткового возраста, и по частоте причины смерти у них занимает второе место [Swerdlow S.H. et al., 2016; Wang S., 2016; Wenzinger C., 2018].

Среди различных форм ОЛ зачастую встречается миелоидная форма ОЛ. В Республике Таджикистан выявляемость острого лейкоза колеблется в диапазоне 3-4 случая на 100000 населения, из них 25% случаев встречается у детей [Рахматов М.К., 2011; Ходжиева Г.Б. и др., 2013; Меликова Т.И., 2015; Муродов М.Д., 2015; Ураков К.З. и др., 2016].

В структуре онкологических заболеваний ОЛЛ занимает ведущее место у детей [Литвинов Д.В., 2014; Баратова Д.А., 2019; Gao J., 2018]. В конце 20 столетия свыше 80% пациентов умирали в первые полгода с момента диагностики этого недуга [Bernt K.M., 2014]. Внедрение пролонгированной мультимодальной химиотерапии с учётом всех факторов патологии у 50-70% пациентов достигается безрецидивная 5-летняя выживаемость, и ОЛ перешел из разряда «фатальных» патологий в категорию «излечиваемых», с длительной ремиссией [Hoengil M. et.al., 2012; Deffis-Court M. et.al, 2014; Cooper S.L., 2018].

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Среди всех видов ОЛ в нашей республике лидирующую позицию занимает ОЛЛ. Статистика показывает, что лейкемия является самой распространенной онкологической патологией детского возраста (30%). Чаще всего рак крови диагностируется у детей раннего возраста. Современные схемы химиотерапии (ХТ) у 35,0-50,0% пациентов с ОЛ позволяют достичь продолжительности жизни в течение 5 лет [Меликова Т.И., 2015; Муродов М.Д., 2015].

Результативность ХТ зависит от специфики противоопухолевого препарата и от корректности сопроводительной терапии. К сожалению, на фоне достижения удовлетворительных результатов противоопухолевой терапии острого лейкоза увеличилось количество осложнений, связанных с инфекционным агентом.

Инфекционно-воспалительный процесс у пациентов ОЛ в процессе или после ХТ на фоне гранулоцитопении характеризуется малосимптомностью клинических проявлений и зачастую основным симптомом инфекционного процесса является гипертермия [Фролова И.Г. и др., 2020]. Гипертермия неясной причины даёт основание для назначения антибактериальных средств на фоне гранулоцитопении. На фоне достижений медицинской технологии, фармакологии, микробиологии существенно изменились диагностические и лечебные подходы у больных детей с острым лейкозом, особенно когда ХТ сопровождается осложненным клиническим течением - инфекционным процессом.

Соответственно назначение антимикробных препаратов может отличаться от стандартных схем терапии [Ганиева М.П., 2014; Набиев З.Н., 2015, Охмат В.А., 2015; Bow E.J. et.al., 2011; 77. Cohen-J., 2011]. Доля грамотрицательных бактерий, отвечающих за инфекционно-воспалительные процессы у пациентов ОЛ увеличилась [Охмат В.А., 2018; Lewis R.E., 2013].

Следует отметить, что большинство научных работ по изучению спектра инфекционного агента у больных с гемобластозами отдельно не рассматривали осложнённое течение ОЛ на фоне и после ХТ. Полирезистентность патогенных микроорганизмов в процессе терапии ОЛ указывает на использование широкого спектра действия антибиотиков [Bow E.J. et.al., 2011]. Гранулоцитопения является

основным показанием для проведения пролонгированной антибиотикотерапии у пациентов с ОЛ, продолжительность которой колеблется в пределах 2-3 недель. В этой связи особое значение приобретают меры по усовершенствованию антибактериальной терапии, которые направлены на коррекцию количества и длительности применяемых препаратов у детей с ОЛ на фоне гранулоцитопении. Количество научных исследований по этой проблематике ограниченное, в основном они носят ретроспективную информацию. Не большое число проспективных исследований по применению антибиотиков до купирования гранулоцитопении на этапе индукции и консолидации у пациентов ОЛ заставляет провести научное исследование в этом направлении. Частота выявления из гемокультуры микробов у пациентов ОЛ меньше 20%, в то же время на фоне инфекционных осложнений ситуация существенно меняется и достигает 70-80% на разных этапах терапии. Миграция микробов по слизистому покрову кишечника в проксимальном направлении служит пусковым механизмом в период гранулоцитопении при развитии сепсиса [Охмат В.А., 2015; Lewis R.E., 2013].

В этой связи особое внимание уделяется исследованию колонизации слизистой покрова кишечного тракта полирезистентными бактериями у пациентов с гранулоцитопенией. Европейское агентство по изучению инфекционных осложнений у больных лейкемией (European Conference on Infections in Leukemia ECIL-4) на первом этапе терапии при фебрильной нейтропении на фоне колонизации слизистой оболочки кишечника энтеробактериями, которые продуцируют бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), рекомендует использование карбапенемов [Saussele S. et.al., 2018].

До сих пор четких критериев по применению антибактериальных препаратов у детей с ОЛ на фоне инфекционных осложнений не имеется, что заставило нас глубже изучить проблему и разработать алгоритм оказания адекватной помощи.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Тема настоящей диссертационной работы является фрагментом научно-исследовательских работ ГУ «Республиканский научно-клинический центр

педиатрии и детской хирургии», посвященных изучению «Состояние достоверности и динамики развития показателей здоровья детей в младенческом возрасте, и разработка научно-обоснованной методологии межсекторального подхода к её устойчивости в Республике Таджикистан» ГР № 0121TJ1090.

Общая характеристика исследования

Цель исследования. Изучение результатов профилактики и терапии инфекционно-воспалительных осложнений у детей с различными формами острого лейкоза до и после химиотерапии.

Задачи исследования.

1. Определить спектр и особенность инфекционно-воспалительных процессов до и после химиотерапии у детей с острым лейкозом.
2. Определить клинико-прогностические предикторы, влияющие на возникновение инфекционных процессов и пути коррекции терапии у детей с острым лейкозом.
3. Оценить критерии обсеменённости слизистого покрова кишечника полирезистентными бактериями и определить их влияние на результаты антибиотикотерапии у детей с различными формами острого лейкоза.
4. Изучить влияние отмены антибиотиков на различных этапах химиотерапии на фоне гранулоцитопении у детей с острыми лейкозами.
5. Оценить эффективность комплексной интенсивной терапии на снижение степени интоксикации и нарушение гемостаза у детей с острым лейкозами.

Объект исследования. Объектом диссертационного исследования послужили дети, страдающие острым лимфобластным и острым миелобластным лейкозом, у которых ближайшие и отдаленные результаты лечения остаются неудовлетворительными, что и послужило объектом исследования нашей диссертационной работы.

Предмет исследования. Предметом исследования послужил анализ результатов обследования и лечения детей, страдающих острым лимфобластным и острым миелобластным лейкозам.

Предмет диссертационного исследования совпадает с концепцией темы диссертации. При этом предмет исследования соответствует паспорту специальности 14.01.12 - Онкология.

Научная новизна исследования. Выявлен спектр и особенности инфекционно-воспалительных процессов у детей с острым лейкозом на этапах индукции и консолидации.

Установлено, что основным показанием для проведения антибиотикотерапии является клинико-лабораторно установленная инфекция, гипертермия неустановленной этиологии и бактериемия. В качестве возбудителя, в основном, выступают грамотрицательные микроорганизмы в 65% случаев.

Установлены предикторы, непосредственно влияющие на ближайшие и отдалённые результаты лечения инфекционно-воспалительных процессов у детей с острым лейкозом.

Выявлено, что антибиотики первого ряда оказались более эффективными в терапии гипертермии неустановленного генеза, чем при лабораторно-верифицированной инфекции. Назначение антибактериального препарата-имипенем заметно реже, а его результативность в монорежиме достоверно выше, чем в комбинации, что значительно снижает его отрицательный эффект.

Клинико-лабораторно установлена возможность отмены антибактериальных препаратов на фоне гранулоцитопении у детей с ОЛ. Возврат гипертермии был установлен в 32% случаев с интервалом 6 суток, после завершения антибиотикотерапии на фоне длительной гранулоцитопении.

Изучена микробная обсеменённость слизистого покрова кишечника разнорезистентными бактериями и их влияние на антимикробную терапию детей с ОЛ.

Выявлено улучшение показателей гемостаза и снижение степени интоксикации у детей с ОЛ 2 группы по сравнению с 1 группой, что связано больше всего с патогенетически основанной проведенной 2 схемой оптимизированной комплексной терапии больных, страдающих острым лейкозом с применением реамберина и ремаксола в комплексной терапии, что даёт положительные результаты, благодаря антиоксидантным и дезинтоксикационным свойствам этих препаратов.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе студентов и слушателей медицинских ВУЗов. Разработан и внедрен в клиническую практику спектр особенностей инфекционно-воспалительных процессов у детей с острым лейкозом в период и после химиотерапии. Определены клинико-прогностические предикторы, влияющие на возникновение и пути коррекции инфекционно-воспалительных процессов у детей с острым лейкозом. Оценены критерии обсеменённости слизистого покрова кишечного тракта мультирезистентными бактериями и определено их влияние на результаты антибиотикотерапии у детей с острым лейкозом. Изучено влияние отмены антибиотиков на различных этапах химиотерапии на фоне гранулоцитопении у детей с острыми лейкозами. Выявлено улучшение показателей гемостаза и снижение степени интоксикации у детей с ОЛ 2 группы по сравнению с 1 группой, что связано больше всего спатогенетически основанной проведенной 2 схемой оптимизированной комплексной терапии больных, страдающих острым лейкозом, с применением реамберина и ремаксола в комплексной терапии, что даёт положительные результаты, благодаря антиоксидантным и дезинтоксикационным свойствам этих препаратов.

Положения, выносимые на защиту.

1. Инфекционно-воспалительный процесс может осложнить течение остrego лейкоза у детей как на этапе проведения химиотерапии, так и на этапе динамического наблюдения.
2. Основой назначения антибактериальных препаратов у детей с острым лейкозом считается клинико-лабораторно верифицированная инфекция, гипертермия неясной этиологии и бактеремия.
3. Диагностика инфекционно-воспалительного процесса в течении остrego лейкоза у детей является основанием для применения антибактериальных препаратов. У детей с гипертермией неясной этиологии результативность антибиотиков первого ряда оказалась значительно выше, чем у группы детей с

лабораторно доказанной инфекцией.

4. Ранняя отмена антибактериальных препаратов у детей с острым лейкозом на фоне гранулоцитопении отрицательно не влияет на результаты терапии, возобновление гипертермии встречается у детей с пролонгированной гранулоцитопенией.

5. Обсемененность слизистого покрова кишечного тракта энтеробактериями, производящими БЛРС, считается сигналом о возможной бактеремии, причиной которой являются эти же микроорганизмы, и антибактериальная терапия носит пролонгированный характер.

6. Применение антиоксидантных и дезинтоксикационных препаратов, таких как реамберина и ремаксола в комплексной терапии у детей с острым лейкозом улучшает показатели гемостаза и снижает степень интоксикации у этих пациентов.

Степень достоверности результатов.

Достоверность данных диссертационной работы подтверждается статистической обработкой результатов исследований достаточного объема материалов исследования и публикациями. Выводы и рекомендации диссертационной работы основаны на научном анализе результатов лечения детей с острым миелобластным и лимфобластным лейкозами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Исследование соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.12 - Онкология: 3.5. Клинические проявления опухолевой болезни, диагностика новообразований с использованием клинических, лабораторных, биохимических, цитологических, патоморфологических, иммунологических, иммуногистохимических и иммуноцитохимических, генетических, рентгенологических, эндоскопических, радиоизотопных и других методов исследования; дифференциальная диагностика опухолевых заболеваний; 3.6. Лечение опухолей в эксперименте и клинике: разработка и усовершенствование способов применения новых лекарственных противоопухолевых препаратов, разработка схем и вариантов лекарственной

противоопухоловой терапии, методов комбинированного лечения с использованием антиоксидантных комплексов, иммунотерапии и других модифицирующих факторов.

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования. Автором диссертации лично проведен обзор научных исследований и публикаций по теме НИР, внедрены модернизированные схемы терапии инфекционных осложнений детей ОЛ, осуществлен сбор и анализ научной информации, исходя из целей и задач исследования, по группам, а также статистический анализ, обобщение и интерпретация полученных результатов, на основании которых разработаны новые подходы в диагностике, профилактике и лечении этих пациентов. Автором подготовлены и опубликованы тезисы и статьи.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: годичных конференциях ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино (2015, 2016 и 2018); VII съезде онкологов и радиологов стран СНГ (Казань, 2016); III съезде педиатров и детских хирургов Таджикистана (2020), международной научно-практической конференции «Развитие системы паллиативной помощи в Республике Таджикистан» (Душанбе, 2015); ежегодной научно-практической конференции онкологов Республики Таджикистан-2020 год (в онлайн режиме) и на заседаниях Проблемно-экспертной комиссии ГУ «РНКЦ ПиДХ» МЗиСЗН РТ.

Результаты исследования и схемы терапии инфекционных осложнений детей с ОЛ используются в научной и учебно-педагогической практике ГУ «РНКЦ ПиДХ» МЗиСЗН РТ, отделения детской гематологии ГУ НМЦ «Шифобахш», областного онкологического центра г. Бохтар Хатлонской области.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертационных исследований опубликовано 14 научных работ, из них 7 в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте РТ и ВАК Российской Федерации.

Структура и объём диссертации. Диссертация оформлена в традиционном стиле, состоит из введения, общей характеристики работы, 6 основных глав, обзор результатов исследования, выводов, рекомендаций по практическому

использованию результатов исследования и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 139 страницах, включает 11 рисунков, 18 таблиц. Указатель литературы содержит 128 источников, из них 64 авторов на русском и 64 на иностранных языках.

Глава 1. Современные аспекты инфекционных осложнений у детей с острым лейкозом до и после химиотерапии (Обзор литературы).

По данным ряда авторов, злокачественные опухоли диагностируются у около 15 детей на 100000 детского населения. Структура онкозаболеваемости у детей характеризуется своими особенностями в отличие от взрослого. Первое место среди злокачественных заболеваний детского возраста приходится на лейкозы и лимфомы, составляя 45% от общего количества [61].

Острый лейкоз эта особая форма лейкемии, при котором адекватно функционирующие клетки костно-мозгового канала замещаются недифиризионированными или малодифиризионированными бластными клетками, которые являются предшественниками лейкоцитов. И они в последующем накапливаются в периферической крови и инфильтрации в мягких тканях и паренхиматозных органах. В гематологии применяются термины острый лейкоз и хронический, которые определяют на уровне с длительностью течения болезни цитохимическую и патоморфологическую особенности бластных клеток. Как показывает педиатрическая практика, лидирующую позицию среди всех форм гемобластозов занимает острый лейкоз, и развивается у 4-5 из 100000 человек, частота встречаемости у детей на треть меньше, чем у взрослых. У пациентов старше 40 лет зачастую диагностируется острый миелоидный лейкоз, в то же время у детей острый лимфобластный лейкоз.

По данным германского детского ракового регистра город Майнс ежегодная выявляемость острого лейкоза у детей до 14 лет достигает 500 случаев, а до 18 лет достигает 600 случаев.

Ежегодная выявляемость ОЛ у детей в Российской Федерации с различными типами лейкемии приравнивается к 1500 случаев.

В регионах, где установлен высокий радиационный фон город: Табошар, Бободжан Гафуровский район и Файзабадский район, у жителей наблюдается рост гематологических патологий, особенно гемобластозов. В выше указанных регионах частота встречаемости ОЛ составляет 2,6 на 100000 населения. В тоже

время в регионах с нормальным радиационном фоном частота заболеваемости доходит до 2,0 на 100000 населения.

Острый лейкоз (ОЛ) относится к злокачественным опухолям кроветворной системы, происходящим из костного мозга, и его субстратом являются лейкозные бластоматозные клетки [6, 21, 67, 88, 119].

Причина возникновения острого и хронического лейкоза на сегодняшний день окончательно неустановлен, вышеизложенное относится ко всем онкологическим заболеваниям.

В качестве этиологического фактора может выступать химический агент бензол и другие, а в качестве физического агента может выступить ионизирующее излучение. Особую роль в развитии острого лейкоза играют эндогенные факторы (имmunологические отклонения от нормы, а также гормональные нарушения).

Лейкоз считается бластоматозно-гиперпластическим течением, который характеризуется:

- гиперплазией тканей кроветворных органов,
- метаплазией, которая проявляется формированием новых патологических очагов кроветворения в костном мозге и в других органах,
- клеточной анаплазией при которой отмечается потеря способности кроветворных клеток к дифференцировке.

Вовлечение в патологический процесс сосудистой системы, чрезмерная тромбоцитопения, нарушение иммунитета, агранулоцитоз приводят к развитию ряда тяжелых патологических состояний (геморагический синдром, инфаркт мягких тканей, язвенно-некротические процессы, а также присоединение вторичных инфекционных агентов).

Адекватный подход в лечении детей с патологией системы крови позволил добиться удовлетворительных результатов и стабилизации показателей крови в период ремиссии. Оптимизация стандартов и клинических протоколов в терапии данной категории детей позволила длительную ремиссию более 80% [70, 78]. Нередко при современных программах терапии у детей с острым лейкозом, которые всегда имеют нарушение в системах гомеостаза и угнетение иммунных

показателей, вероятность развития септических осложнений очень высока, что становится основным фактором, влияющим на исход лечения при данном заболевании.

Следует отметить, что возникновение септических осложнений у детей с ОЛ связано с влиянием эндогенной флоры. У детей на фоне ОЛ нарушаются функции основных органов и систем, что проявляется в виде анемии, дисбаланса иммунной системы, энтеропатии, снижения антиоксидантной системы организма, на фоне чего непатогенная флора становится патогенной [9, 12, 15].

Применение антибиотиков является одним из основных принципов профилактики септических осложнений при ОЛ у детей. Несмотря на применение антибактериальных препаратов, не всегда удается получить хорошие результаты, что вынуждает осуществлять внедрение новых схем терапии в клинической практике, особенно у детей с ОЛ на фоне дисфункции всех органов и систем.

1.1. Клинические проявления и особенности диагностики острого лейкоза у детей

Для острого лейкоза не характерны строго стандартные клинические проявления. Воспалительные процессы дыхательной системы с последующим развитием пневмонии, остеогенные боли, гипертермия неясного генеза, увеличение периферических лимфатических узлов, особенно шейных и подмышечных лимфоузлов, увеличение печени и селезенки, а также инфекционно-воспалительные процессы со стороны слизистого покрова полости рта, десен, носа – все вышеизложенное считается первыми клиническими проявлениями острого лейкоза и заставляет обратиться за медицинской помощью.

Клиника ОЛ у детей весьма многообразна, и состоит из следующих симптомо-комплексов:

- интоксикационный синдром, который характеризуется головными болями, нарастающая слабость, гипертермия, особенно в вечернее время, потеря веса и бессонница.

- гиперпластический синдром, который характеризуется увеличением лимфатических узлов от 2-6 см, формируя конгламераты, но неспаянные между

собой, последние безболезненные при пальпации, а также отмечается гепатосplenомегалия,

- анемический синдром, отмечаются клинико-лабораторные изменения картины крови,

- геморрагический синдром, причиной которого является критическое снижение количества тромбоцитов, проявляющееся подкожными гематомами, кровотечение из десен, макрогематурия, кишечные и маточные кровотечения,

- костно-суставной синдром, которому характерны остеогенные боли, боли в крупных суставах.

Изредка встречаются симптомокомплексы из числа: синдром Микулича – двухстороннее увеличение околоушных и слюнных желез. А также появление подкожных узелков в виде лейкемидов.

Развитие острого лейкоза может быть внезапным или стертым. При неэффективности противоопухолевой химиотерапии развивается терминальная стадия острого лейкоза. Клиническими проявлениями данной стадии служит агрессивный опухолевый рост, а также глубокие нарушения функции жизненно-важных органов и систем.

До 90% случаев ОЛ у детей сопровождается инфекционными осложнениями, которые протекают тяжелыми клиническими течениями и трудно поддаются терапии.

В детском возрасте зачастую диагностируется септическое состояние, пиогенные синуситы, гнойные дерматиты.

На фоне ОЛ у детей могут встречаться микозные и вирусные инфекции 18-30% и 4-18% случаев соответственно. Одним из осложнений острого лейкоза является нейролейкоз, который проявляется менингоэнцефалическим синдромом, нарушением функции черепно-мозговых и периферических нервов.

Неопластическое преобразование происходит в начальных стадиях дифференцировки стволовых клетков кроветворения, а в дальнейшем не происходит его созревания [1, 22].

ОЛ - одно из часто диагностируемых гематологических заболеваний, входящих в группу гемобластозов. ОЛ в течение ближайших месяцев приводит к смерти, что и послужило причиной назвать эту патологию «острый лейкоз». На сегодняшний день гематологи достигли больших успехов в лечении ОЛ. У каждого третьего пациента удаётся достичь полного исчезновения симптомов болезни, продолжительность которого у 50% пациентов с ОЛЛ и у 10-20% больных с острыми нелимфобластными лейкозами может достигать более 5 лет [11, 121].

Несмотря на достижения гематологии успех в терапии лейкоза, как и других злокачественных заболеваний, зависит от своевременной диагностики. Ранняя диагностика - залог успеха в терапии у детей с острым лейкозом, при раннем верифицировании заболевания и проведении лечения шансы на излечение резко возрастают [7, 18, 114].

Основным морфологическим вариантом ОЛ считается лимфобластный и нелимфобластный, последний относится к клеткам миелопоеза, что составляет большинство случаев этого недуга. В зависимости от иммунологической и цитогенетической характеристики эти виды ОЛ друг от друга отличаются.

В начальном периоде диагностики у детей с ОЛ отмечаются различные варианты начала болезни и его течения в последующем. В основном отмечается прогрессирующее течение болезни [64, 71]. Проявление болезни в остром периоде происходит с симптомами воспаления верхних дыхательных путей [74].

На фоне гипертермии и выраженной интоксикации у некоторых детей отмечаются диспептические расстройства и боли в животе, что может послужить ложной информацией для направления в инфекционную больницу с подозрением на паратиф и брюшной тиф [4, 114].

Группа детей (10%) поступает в клинику с симптомами, похожими на язвы полости рта и ЖКТ. Примерно 15% случаев ОЛ из-за незначительной степени проявления симптомов остаются незамеченными со стороны врачей. Однако, автором в ходе исследования выявлено, что у детей отмечались боли в мышцах, костях и суставах, утомляемость, слабость, кожные кровоподтеки и умеренное увеличение периферических лимфоузлов до посещения врача [64].

Пациенты обычно на эти симптомы, ссылаясь на незначительные повреждения, не обращают внимания, и только после увеличения количества кровоподтеков обращаются за медицинской помощью. От того что боли иногда становятся интенсивными пациенты нередко находятся под врачебным наблюдением с различными диагнозами (ревматоидный артрит или заболевания сосудов). В основном причинами упущения является несвоевременное проведение анализа крови. Примерно у 45% пациентов болезнь протекает безсимптомно, а диагноз ставится случайно при плановом обследовании крови (например, при проведении планового осмотра с лабораторными данными). Наибольший шанс постановки диагноза ОЛ даётся в период проявления патологии, однако, клиника в этот период разнообразна, потому что те или иные симptomокомплексы проявляются в различной степени. Симptomокомплекс опухолевой интоксикации более выражается и проявляется гипертермиеей, адинамией, повышенным потовыделением и интенсивным похудением [109, 111].

Увеличение селезенки и лимфоузлов часто отмечают сами пациенты, что является проявлением гиперпластического синдрома. По мере прогрессирования анемии заметно проявляется циркуляторно-гипоксический синдром, заставляет думать о любой форме анемии [81, 89].

Тахикардия, небольшое расширение границ сердца, глухие тоны, а также в тяжелых случаях обнаруживают признаки сердечной недостаточности при поражении миокарда. Многочисленные исследования указывают на случаи поражения дыхательных путей, очаговые инфильтративные поражения и наблюдается бронхиальная обструкция. Дифференцировать специфическую лейкозную пневмонию от бактериальной пневмонии, что часто осложняет течение ОЛ, не легко [6, 18, 75].

Патологические состояния со стороны слизистого покрова инфильтративно-воспалительного характера могут проявляться появлением болей в области эпигастрции при её пальпации. Менингиальные симптомо-комплексы проявляются при угнетении тонуса поперечно-полосатых скелетных мышц, нарушение функции черепно-мозговых нервов при поражение оболочек головного

мозга, т.е. при нейролейкозе. Необходимо отметить, что указанной клиники может не быть, что физикальное исследование не даёт нужных данных для подозрения ОЛ. В постановке диагноза ОЛ, выявлении его формы и степени поражения органов, а также осложнений, особую роль играют клинико-лабораторные данные [116].

Чтобы подтвердить трансформации и кроветворные функции костного мозга к опухоли нужно проведение анализа костного мозга и крови. Клиника ОЛ проявляется после значительной замены места кроветворения бластными клетками. Полагают, что общая масса опухоли на 1 м²площади тела достигает 10¹² клеток в развёрнутой стадии заболевания. Количество лейкоцитов в крови может быть вариабельным. Может отмечаться лейкоцитоз до 20-50x10⁹/л. В 50% случаев отмечается лейкопения. Бластемия от 5-10 до 80-90%, выявляемых в масках крови, является главным симптомом ОЛ.

Характерным является лейкемическое зияние - отсутствие юных форм, палочкообразных и метамиелоцитов и значительно низкое содержание сегментоядерных. Отсутствуют или единично обнаруживаются бластные клетки в период лейкемии ОЛ. В таких случаях диагноз ОЛ ставится в результате исследования взятого из костного мозга пунктата, в котором выявляется более, чем на 30% больше количества бластных клеток [11, 65, 84, 102].

Костный мозг располагается внутри многих костей человеческого организма. Костный мозг, в основном, располагается в следующих костных структурах: позвоночниках, плоских и трубчатых костях, костях таза, а также в грудины.

Функцией костного мозга, в основном, является выработка новых кровяных клеток, таких как лейкоциты, эритроциты и тромбоциты. Последние состоят из стволовых клеток, находящихся в состоянии покоя, т.е. неактивные. Следует отметить, что до пятилетнего возраста костный мозг присутствует во всех скелетных костях организма ребенка.

С возрастом основной локализацией костного мозга становятся трубчатые кости, такие как мало- и большеберцовой кости, плечевые, лучевые и бедренные, а

также плоские кости, такие как кости таза, реберный каркас, черепные кости и позвоночник.

С возрастом после достижения старческого возраста красный костный мозг постепенно замещается жировой тканью, которая не в состоянии вырабатывать кровяные клетки.

Стернальная пункция простая, в тоже время многоинформативная процедура, которая очень четко даёт необходимые результаты в плане диагностики патологии кроветворной системы. При этом процедура малотравматичная, осложнения встречаются исключительно редко.

Показаниями для выполнения стернальной пункции являются следующие патологические состояния:

- диагностика патологических состояний кроветворных органов,
- нарушение лейкоцитарной формулы в клинических анализах крови,
- повышение уровня гемоглобина и эритроцитов,
- колебания уровня лейкоцитов и тромбоцитов,
- беспричинное повышение уровня СОЭ,
- гистоцитозы- патологические состояния макрофагальной системы,
- беспричинная длительная лихорадка,
- изучение эффективности пересадки костного мозга,
- диагностика метастатического поражения костного мозга,
- при необходимости внутрикостного введения лекарственных препаратов,

в том числе химиопрепаратов.

Целью стернальной пункции является получение биоматериала красного костного мозга для морфологического исследования. Показанием для стернальной пункции является диагностика патологических состояний кроветворной системы. Необходимое оснащение для проведения стернальной пункции:

- стол манипуляционный,
- игла Кассирского,
- шприцы 5.0, 10.0,
- антисептики,

- анестетики,
- ёмкость с дезинфицирующим средством.

Для проведения стернальной пункции необходимо письменное согласие родителей или родственников.

После местного обезболивания пункция производится в области рукоятки или тела грудины, на уровне Шили IV ребра по средне-срединной линии.

После аспирации полученный биоматериал наносится на обезжиренное сухое предметное стекло и отправляется для миелограммы. Для цитологического анализа необходимо приготавливать более 10 мазков – стеклопрепараторов, при необходимости количество стеклопрепараторов можно увеличить до 20-30. Оставшуюся часть биоматериала необходимо поместить в медицинские пробирки для иммуно-гистохимического, цито-генетического, иммуно-фенотипизирующего анализов.

Остальные гематологические данные особого значения в диагностике ОЛ не имеют. Однако, сопровождающие ОЛ анемия и тромбоцитопения, а также их комбинация со спленомегалией и гипертермией неясной причины могут рассматриваться непрямым диагностическим критерием [74].

По мере развития патологии отмечается угнетение нормального кроветворения, проявляющегося усилением анемии и снижением уровня тромбоцитов. Зачастую эти проявления сопровождаются аутоиммунными сдвигами, что проявляется ретикулоцитом, позитивной пробой Кумбса (выявление антиэритроцитарных антител), билирубинемией и желтушностью кожных покровов и склер [21, 36].

В некоторых случаях диагностируются малосимптомные формы ОЛ, которые характеризуются стёртой клинической картиной, основным клиническим симптомом является анемия в различных проявлениях, а также нарастание количества бластогенных клеток в костномозговом пунктате почти на 20%. Но такая клиническая картина долго не будет сохраняться, через некоторое время наступает истинная картина ОЛ [56, 61].

Характерной особенностью ОЛ, независимо от вариантов, считается наличие больших ядер, занимающий всю клетку [102].

В стандартных условиях цитологический анализ бластоматозных клеток в стernalных пунктатах не позволяет достичь окончательных результатов в плане дифференцировки различных форм ОЛ [96].

Для точного определения ОЛЛ проведение PAS-реакции является обязательным, для которой характерно выявление в цитоплазме клеток крупных гранул - напоминающих ожерелье. С целью верификации ОЛ от недифференцированного варианта особое значение приобретает позитивная реакция на пероксидазу. А для дифференцировки различных подтипов следует сочетать реакцию на пероксидазу с позитивной реакцией на неспецифическую эстеразу, а также на кислые мукополисахариды.

С целью адекватной верификации ОЛ значение иммунологических методов высоко (выявление иммуноглобулинов, которые характеризуются способностью розеткообразования). На фоне динамичного развития медицинской технологии особый статус занимает выявление адресных дифференцировочных антигенов. Последние по мере развития титр этих антигенов колеблются. На сегодняшний день для проведения этих анализов применяются адаптированные моновалентные антисыворотки [51, 88].

При развёрнутом анализе крови больных детей с острым лейкозом выявляется заметное снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, а также снижение количества тромбоцитов, увеличение количества лейкоцитов.

На фоне опухолевой интоксикации у детей с ОЛ наблюдаются изменения в деятельности ССС. Эти изменения отражаются на ЭКГ со снижением вольтажа и образованием отрицательного Т-зубца. Вышеизложенные изменения могут быть связаны с кардиотоксическим эффектом химиопрепаратов, применяемых в терапии ОЛ [94].

У детей с ОЛ паренхима печени может подвергаться лейкемической инфильтрации с формированием гипоэхогенности очагов различных сегментов печени. С целью окончательного выяснения следует проводить сцинтиграфию,

которая может диагностировать генез патологического процесса в паренхиме печени [114].

Вышеизложенные изменения носят вторичный характер, непосредственно связанные с токсическим влиянием неопластического процесса и гепатотоксичностью противоопухолевых препаратов [45].

На фоне опухолевой интоксикации паренхима почек также подвергается структурным изменениям в виде увеличения размера органа, появления очаговых структур его паренхимы. Иногда все эти изменения сопровождаются макрогематурией. При анализе мочи выявляется повышение уровня белка, цилиндрuria и гематурия.

При генерализации опухолевого процесса наблюдаются характерные патологические изменения в ликворе в виде гиперпротеинемии, макроцитоза, а также выявления бластоматозных клеток в пунктате. Особое значение имеют осложнения, которые возникают в процессе ХТ ОЛ у детей – агранулоцитоз-критическое падение уровня лейкоцитов, иначе критическая лейкопения до $1 \times 10^9/\text{л}$ и падение уровня нейтрофилов.

1.2. Характер и этиология септических осложнений у детей с острым лейкозом на этапах химиотерапии

Внедрение новых технологий и разработка современной схемы лечения у детей с ОЛ на всех этапах лечения в клинике позволили достичь хороших результатов, и увеличить период ремиссии [4, 6, 24]. Однако, на фоне этих успехов остаются высокие риски возникновения нарушения функции органов и систем с тяжелыми септическими процессами при длительном применении химиотерапии, приводящие к глубоким изменениям [27].

Вероятность инфекционных осложнений до и после проведения программной химиотерапии может достичь от 60 до 90%. Зачастую основным симптомом септического состояния на фоне гранулоцитопении является гипертермия безустановления инфекционного агента и источника инфекции, изредка проведение бактериологического исследования устанавливает источник инфекции[74].

В основном микробиологическое подтверждение септического процесса получается в период угнетения или нарушения в системе кровообращения, когда выделены микроорганизмы из гемокультуры. Проведение клинико-лабораторных исследований [13] указывает на то, что в более 50% эпизодах гипертермия при заболеваниях систем крови была неясной этиологии, только 48% клинико-лабораторных и бактериологических данных указывали на наличие инфекции. В 2% эпизодах лихорадка не имела септического характера.

Модернизированные схемы ХТ, а также адекватная корректирующая терапия даст возможность увеличить показатели пятилетней продолжительности жизни у детей с ОЛ [16].

Однако, полученные результаты в терапии ОЛ сопряжены с возникновением инфекционно-воспалительных осложнений на фоне снижения иммунной системы организма и гранулоцитопении. На фоне проводимой ХТ в период индукции и консолидации частота осложнений связана с инфекцией и может достигать 80-100%. Большинство из ранее проведенных научных исследований по изучению спектра инфекционного агента у детей с гематологической патологией включали всех пациентов с гемобластозами и не акцентировали внимание на отдельную нозологию [80].

В настоящее время количество научных публикаций, касающихся этиологии и спектра инфекционных агентов у детей с ОМЛ, резко ограничено. Исследования [26], где были анализированы инфекционно-воспалительные осложнения у 494 детей с острыми лейкозами, показали преобладание инфекционного процесса у детей с ОМЛ в более 60%, по сравнению с детьми с ОЛЛ - 20%. В течение длительного наблюдения у этих больных отмечалось более 2000 эпизодов повышения температуры тела, причиной которого в 60% клинико-лабораторно установлена инфекция, в 38,0% случаев причина гипертермии осталась неясной. Только в 2,0% случаев причиной гипертермии были воспалительные процессы.

В последних научных достижениях Европейских онкогематологов было установлено, что до 70% случаев в процессе присоединения инфекционного агента

наблюдается лабораторная верификация последнего, что позитивно сказывается на результатах терапии [35, 72].

По результатам исследования российских гематологов по использованию антибактериальных препаратов в терапии в 70 эпизодах инфекции у 60 больных с ОЛ частота гипертермии неясной этиологии доходила до 45,6%, лабораторно доказанная инфекция до 41%, а септицемия 14,4% случаев [8].

На фоне гранулоцитопении единственным клиническим проявлением инфекционно-воспалительного процесса у детей с ОЛ было повышение температуры тела. Следует отметить, что летальный исход у детей с ОЛ при неадекватной антибактериальной терапии может достичь высоких показателей. Следовательно, адекватную антибактериальную терапию необходимо проводить ещё при первых симптомах инфекции, пока выявляется тип инфекционного агента и очаг инфекции [10].

Качественный и количественный состав микроорганизмов, которые являются причинами развития септицемии у детей с ОЛ, периодически меняется. В семидесятые годы наблюдалось преобладание грамнегативных штаммов, а в конце девяностых двадцатого века отмечалось преобладание грампозитивных микроорганизмов [6, 51, 66, 83, 97].

Научно доказано, что свыше 50% штаммов *P. aeruginosa* и *A. Baumannii* считаются устойчивыми к карбапенему, а показатель выработки БЛРС у этих бактерий достигает 40-60% [6, 49].

Выработка БЛРС приводит к устойчивости энтеробактерий в отношении к антибиотикам. В последние годы эффективность цефалоспоринового ряда по причине масштабного распространения микробов с выработкой БЛРС снизилась. Фермент БЛРС вырабатывается в основном грамотрицательными палочками и обеспечивает стойкость бактерии почти ко всем β-лактамным антибиотикам. Надёжный результат в 99-100% случаев в отношении продуктов БЛРС проявляет препарат карбапенем [1, 15].

Воспалительный процесс, вызванный различными бактериями, устойчивыми к антибиотикам, у детей с ОЛ характеризуется высоким летальным

исходом. По данным C.Gudioletal, который изучил результаты септицемии у 372 детей с ОЛ, где инфекционным агентом выступали грамотрицательные бактерии, были следующие: летальность в группе детей с септицемией, вызванной грамотрицательными бактериями, устойчивыми ко многим антибиотикам, была значительно выше, чем у детей с неустойчивыми к антибактериальным препаратам микробами 36,0% и 12,0% соответственно. В случае посева *P. aeruginosa* в крови последний служил микробиологическим предиктором летального исхода [42].

На основании анализа данных 38 детей с ОЛ бактериемия была вызвана *P. aeruginosa*, из 9 профильных гематологических больниц Италии [92]. Маркеры *P. aeruginosa* с выраженной полирезистентной лекарственной устойчивостью были установлены у 71,1% пациентов [29].

При анализе смертельных случаев в группах было установлено следующее: в группе детей с ОЛ с бактериемией, вызванной изолятами *P. aeruginosac* полирезистентной устойчивостью к лекарствам, смертность была значительно выше по сравнению с детьми с антибиотико-чувствительными бактериями, 40,1% и 9,1% соответственно.

P. Lodise и соавторы подвергли анализу более 100 случаев сепсиса у детей с ОЛ, который был вызван *P. aeruginosa*. Исследование было проведено в одной из клиник города Нью-Йорка, США. При изучении временного фактора было установлено, что задержка антибиотикотерапии на 52 часа служила основным фактором смерти у этой группы детей. Позднее правильная антибиотикотерапия имела место у 48 детей. При изучении летальных случаев было установлено в группе детей с адекватной антибиотикотерапией летальность статистически была ниже, 44,0% и 19,0% соответственно [5, 92].

Изучая результат терапии инфекционных осложнений у детей с ОЛ, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, можно отметить, что количество таких явлений в последнее время имеет тенденцию к увеличению. Возможно, вышеизложенное связано с повышением стойкости инфекционных агентов к антибактериальным препаратам. Инфекционно-воспалительный процесс, вызванный этими микроорганизмами, проявляется с более высокой стойкостью к

антибиотикам в процессе терапии и соответственно высокими цифрами летального исхода. По отношению к грамположительным микробам дело обстоит по иному, частота в этиологии инфекционных процессов у больных ОЛ имеет тенденцию к снижению. Страфилакокки коагулазонегативного характера преобладают в спектре септицемии, вызванной грампозитивными микробами, особенно *S. epidermidis*. Эти бактерии характеризуются стойкостью ко многим антибактериальным препаратам и высокой смертностью [6, 99].

Благодаря достижению микробиологии на сегодняшний день стала доступна верификация многих микроорганизмов ранее считавшихся редкими. Имеются сообщение о случаях отягощенной септицемии, этиологическим фактором которой выступала бактерия *B. Cereus* [27, 31, 37, 47, 96].

Эти грампозитивные, спорообразующие анаэробные микроорганизмы по фенотипу близки с *B. anthracis* и встречаются повсеместно по причине их стойкости к отрицательным факторам внешней среды. На сегодняшний день установлено, что *B. Cereus* может стать причиной тяжелой бактериемии у пациентов с ослабленным иммунитетом.

Более того, для пациентов с гранулоцитопенией свойственны генерализованные формы сепсиса с поражением головного мозга. Принципы антибактериальной терапии распространенной формы сепсиса, вызванного *B. Cereus*, досконально не изучены из-за небольшого числа имеющихся случаев. Лабораторно доказано, что для бактерии *B. Cereus* характерна выработка БЛРС, что делает последний стойким ко многим антибактериальным препаратам.

Поэтому карбапенемы являются антибиотиком выбора для терапии в тяжелых случаях этой инфекции у пациентов с ОЛ. Помимо карбапенемов, фторхинолоны и ванкомицин проявляют высокую активность *invitro* против *B. cereus*. Смертность при диссеминированных формах инфекционно-воспалительного процесса иногда достигает до 60-80%. В общей структуре бактеремии у детей с ОЛ около 5% случаев составляют анаэробные инфекции, среди которых преобладают *C. perfringens* (до 70%), *C. ramosum* (10-12%) и *C. Septicum*(5-19%). А в более 50,0% случаев диагностируется кооперация с другими

микробами [25, 76].

В клинической онкогематологии принята международная FAB-классификация острого лейкоза, который различает различные варианты патологического процесса в зависимости от морфологических структур опухолевых клеток:

- при лимфобластном лейкозе (источником патологического процесса вступают малодифференцированные клетки, которые являются предшественниками лимфоцитов);
- миелоидные (эта группа объединяет остальные формы острого лейкоза):
 1. Острые лимфобластные лейкозы у взрослых детей
 - a). Пре-В-форма,
 - б). В-форма,
 - в). Пре-Т-форма,
 - г). Т-форма,
 - д). Ни Т- ни В-форма.
 2. Острые миелоидные лейкозы
 - a). острый миелобластный (источником пролиферации являются предшественники гранулоцитов)
 - б). острый моно- и миелобластный вариант (характерной особенностью является усиленное размножение моноblasta)
 - в). острый мегакриобластный вариант (в развитии данного варианта острого лейкоза основную роль играет неуклонный недифференцированный рост мегакариоцитов)
 - г). острый эритробластный лейкоз (этот вариант острого лейкоза обусловлен выраженной пролиферацией эритробластов)
 3. Острый недифференцированный лейкоз (отдифференцировать морфологическую структуру, клеточный состав зачастую становится невозможным).

Клиническая картина острого лейкоза разнообразна, в зависимости от стадии заболевания.

1. Начальная стадия. В этой стадии отмечается присутствие не характерных симптомов.

2. Разворнутая, которая характеризуется отчетливо выраженными клинико-лабораторными гематологическими проявлениями болезни.

3. Терминальная – характерным признаком этой стадии является глубокое угнетение физиологического гемопоэза.

1.3. Значение антибиотикотерапии у детей с острым лейкозом на фоне инфекционно-воспалительных осложнений

На фоне изменения внутренней среды и дисбаланса органов и систем, угнетения иммунитета и гемограммы вероятность развития инфекционно-воспалительных осложнений резко возрастает. Поэтому комплексные мероприятия с учетом спектра действия антибиотиков играют важную роль в профилактике и предотвращении септических процессов у детей с острым лейкозом.

Нарастающая резистентность возбудителей инфекции к антибиотикам у детей с ОЛ способствовала пересмотру традиционных схем применения антибиотиков в онкогематологии. В 2013 году международная экспертная комиссия ECIL-4 (European Conference on Infections in Leukemia) выдвинула рекомендации по применению антибактериальных средств у пациентов с ОЛ на фоне гранулоцитопении. Базируясь на данные этих рекомендаций, на сегодняшний день предложены современные схемы антибиотикотерапии на фоне гранулоцитопении у детей с ОЛ.

Стандартный подход в терапии инфекционно-воспалительных процессов у детей с острым лейкозом подразумевает использование цефтазидима, цефоперазона/сульбактама, цефепима, пиперациллина/тазобактама, способных уничтожить бактерии семейств Enterobacteriaceae и *P. aeruginosa* на ранней стадии инфекционного процесса.

Согласно стандартам ECIL-4, выбор необходимой схемы терапии должен базироваться на клинико-лабораторных показателях, колонизации слизистого слоя кишечника БЛРС, производящими микроорганизмами, в том числе энтеробактериями, которым характерна устойчивость к цефалоспоринам, а также с

агрессивным клиническим течением. Комбинированное применение антибактериальных препаратов с БЛРС и аминогликозидов в первой стадии терапии тяжелого сепсиса у детей с ОЛ считается стандартом [20].

Действительным заменителем карбапенема при терапии инфекционно-воспалительных процессов, вызванных производящими БЛРС энтеробактериями, могут стать β -лактамы, прикрытым ингибитором - пиперациллин/тазобактам или цефоперазон/сульбактам [3].

При анализе *enterocoli*, производящих БЛРС, установлено, что чувствительность к вышеуказанным антибиотикам составляет 90% и 78% соответственно. В изученной литературе имеется малое количество медицинской информации о терапии инфекционно-воспалительных процессов у детей с ОЛ, вызванных кишечными бактериями, вырабатывающими БЛРС без использования карбапенемов.

В работе [38] были проанализированы 19 случаев использования пиперациллина/тазобактама у пациентов с инфекционно-воспалительным процессом, вызванным кишечными бактериями с выработкой БЛРС.

Однако, последние научные исследования указывают, что отмена антибиотикотерапии до ликвидации гранулоцитопении не влияет на летальный исход. В группе детей с ОЛ, получавших антибиотикотерапию до купирования гранулоцитопении, повтор температуры на фоне продолжающегося приема антибиотиков имел место в 40% случаев.

Таким образом, авторами было установлено, что ранняя отмена антимикробной терапии, несмотря на возобновление лихорадки, при условии незамедлительной антибиотикотерапии не вызывает повышения числа случаев смерти [19, 30, 34, 44, 46, 48, 58, 74, 81, 86]. И эти концепции о необходимости прекращения антибиотикотерапии имеют своё место в рекомендациях ECIL-4 [20, 21].

По современным данным мировой медицины случаи рецедива гипертермии во время гранулоцитопении встречаются до 50% [18, 23, 34, 46, 48, 63, 64, 75].

В качестве клинического ориентира для повторного применения

антибактериальных препаратов выступает нормализация показателей периферической крови, что отмечается абсолютным увеличением количества нейтрофилов и тромбоцитов. Это доказывается проведенным исследованием с учетом основных факторов прогноза, где случаи повторной гипертермии снизились до 8% [23, 34, 50, 63, 64].

В случаях ранней отмены антибиотиков без нормализации показателей гемограммы (гранулоциты) возврат к назначению антибиотиков имел место почти в 50% случаев [30, 48, 75].

Как известно, причиной гипертермии кроме бактерий могут быть другие неинфекционные факторы: реакция организма больного на введения противоопухолевых препаратов или гемотрансфузия.

Учитывая вышеизложенное, можно резюмировать, что в лечении инфекционного процесса на фоне ОЛ, которое направлено на профилактику бактеремии, особое место имеет адекватное применение антибиотиков.

1.4. Состояние кишечной флоры у детей с острым лейкозом в процессе химиотерапии

Гормоническое соотношение различных микрофлор кишечного тракта - это число ассоциированных микроорганизмов, влияющих на деятельность организма человека [85, 91, 113].

Иммунная система организма по отношению кэнтеробактериям создаёт условия для адекватного функционирования кишечной флоры и барьерной функции слизистого покрова кишечника [98, 115].

В связи с увеличением числа микробов в слизистом покрове кишечника изменение кишечного биоценоза и его картины приводит к дисбактериозу [27, 51, 85, 111].

Причины дисбактериоза многообразны, но лидирующую позицию занимает нарастающий эндотоксикоз и угнетение иммунной системы, что может привести к септическому состоянию и прогрессированию или рецидиву ОЛ [6, 39, 81, 107].

Дисбактериоз кишечного тракта и патофизиология, связанная с ним, являются факторами, приводящими к нарастанию дисфункции органов и

эндотоксемии. На начало рецидива болезни и на ее осложнения указывает энтеродисбиоз [77, 87].

По данным [127], микробиологические нарушения в просвете ЖКТ различаются по следующим степеням:

при I степени отмечается снижение количества бактерий на фоне умеренного повышения эшерихии;

при II степени отмечается заметное повышение гемолитических эшерихий или других микроорганизмов условно-патогенного характера (УПМ) до $10^5\text{-}10^7$ КОЕ/г (колониеобразующих единиц на 1 г);

при III степени отмечается выраженный дефицит бифидо-лактобактерий, обильный рост сложных ассоциаций условно-патогенного характера в количестве $10^6\text{-}10^7$ КОЕ/мл и более;

IV степень – развитие сепсиса.

Патогенная микрофлора верифицирована у 50% детей из полости зева, у 30% с носовых ходов, а также из поверхности слизистого покрова кишечника - 70% детей, что создаёт предпосылки для развития инфекционно-воспалительного процесса у детей с ОЛ [16, 37, 53, 89].

На основании научных исследований была установлена интенсивность инфекционно-воспалительных процессов, непосредственно связанная с адекватностью антибиотикотерапии в составе противоопухолевых препаратов, и наличие сопутствующей патологии [5, 25, 27].

Под воздействием различных факторов условно-патогенная микрофлора переходит на активно патогенную, на фоне полихимиотерапии отрицательно влияет на деятельность как ЖКТ, так и всего организма в целом [10, 29, 30, 31, 35, 36, 79].

Независимо от методики противоопухолевой терапии у детей с острым лейкозом чувствительность к инфекционному агенту резко возрастает [9, 111, 118, 119].

Таким образом, литературная информация свидетельствует о том, что у детей с ОЛ как в процессе индукции, так и консолидации возможно присоединение

инфекционно-воспалительных процессов, проявляющихся нарушением функции ЖКТ и эндотоксикозом, что требует усовершенствования методов диагностики и терапии.

В заключении обзора литературы следует отметить, что инфекционно-воспалительные процессы все же остаются на высоком уровне в нынешней детской онкогематологии, что связано с оптимизацией схем полихимиотерапии на фоне появления новых противоопухолевых препаратов, которые обладают выраженным иммуносупрессивным эффектом.

У детей с ОЛ в процессе ХТ и антибиотикотерапии заметно меняется спектр патогенных микроорганизмов. Грамотрицательные бактерии являются основными возбудителями инфекции у детей с ОЛ.

Одним из пусковых механизмов в развитии инфекционно-воспалительного процесса в период гранулоцитопении выступает колонизация слизистой покрова кишечника с микроорганизмами, что косвенно указывает на возможный инфекционный агент, а также может служить основой для выбора адекватной антибиотикотерапии.

Эффективными препаратами в лечении септического состояния у детей с ОЛ являются антибактериальные препараты, обладающие разрушающим действием против бактерии, вырабатывающие β -лактамные антибиотики.

Таким образом, при анализе литературных источников установлено, что объём научных работ по изучению спектра и этиопатогенеза у детей с острым лейкозом резко ограничен. В серии ранних напечатанных трудов анализ проводился у всех больных с онкогематологическими патологическими процессами и вектор научных исследований не был направлен на конкретные нозологические состояния.

Благодаря достижениям современной медицины и внедрению в практическую деятельность оптимизированных медико-лабораторных технологий отношение к назначению антибактериальных препаратов подверглось значительным изменениям благодаря верификации возбудителя и выявлению очага инфекции, что способствовало прицельному назначению антибиотиков,

одновременно снижая побочные эффекты препаратов и летальность.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Характеристика клинических наблюдений

В основу настоящей работы положены результаты исследования 85 детей с острым лейкозом (ОЛ), находившихся на лечении в отделении детской гематологии Национального медицинского центра РТ «Шифобахш» и областном онкологическом центре г. Боктар за период 2015-2019 гг. В исследуемую группу включены 32 ребенка с диагнозом острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) и 53 с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) (таблица 2.1.).

Таблица 2.1. – Распределение детей основной группы с ОЛ по возрасту и нозологии

Нозология	Возраст детей				Всего
	3-7 лет	7-10 лет	10-14 лет	14-17 лет	
ОМЛ	6	10	11	5	32 (37,6%)
ОЛЛ	12	25	7	9	53 (62,4%)
Всего	18 (21,2%)	35 (41,2%)	18 (21,2%)	14 (16,4%)	85 (100%)

Примечание: % - от общего количества больных

При изучении возрастных особенностей детей ОЛ было установлено, что дети от 3 до 7 лет в группе с ОМЛ составили 7,0%, а в группе ОЛЛ 12, что составило 14,1% от общего количества больных. В возрасте от 7 до 10 лет в группе больных детей ОМЛ было 11,8%, а в группе больных ОЛЛ 29,4% от общего количества. Следует отметить, что пик заболеваемости острым лейкозом в изучаемой группе совпадает в возрасте 7-10 лет, что составляет 41,2% от общего количества больных детей.

При изучении половых особенностей основной группы было установлено, что 51 (60,0%) составили мальчики и 34 (40,0%) девочки с острыми лейкозами, из них было 32 (37,6%) больных: с ОМЛ мальчики 18 (57,3%), девочки 14 (43,7%) и 53 (62,3%) больных с ОЛЛ: мальчики 30 (56,7%), девочки 23 (43,4%) (таблица 2.1). Следует отметить, что ОЛ в основной группе диагностировано у детей от 7 до 10

лет, что составило более 41,0%.

Наименьшее количество детей с ОЛ установлено в возрастной группе 14-17 лет, что составило 16,5%.

Обобщая клинико-анамнестические данные детей с ОЛ, следует отметить, что при первичном обращение у 48 детей (56,5%) педиатрами на местах был установлен диагноз ОЛ, что свидетельствует об онкологической настороженности врачей общей лечебной сети (таблица 2.2).

Таблица 2.2. - Общая характеристика и клинико-анамнестические данные детей с ОЛ

Общая группа	ОМЛ (n=32)	ОЛЛ (n=53)
Количество прицельно направленных детей	17 (53,1%)	31(58,4%)
Перевод из других педиатрических стационаров РТ	15 (46,9%)	22 (41,6)
Госпитализация в гематологическое отделение	26 (81,2%)	39 (73,6%)
Госпитализация в ОРИТ	6 (18,8%)	14 (26,4%)
Доказанные инфекции:	22 (68,7%)	39 (73,5%)
Пневмония	10 (31,2%)	20 (37,7%)
Рожистые воспаления	4 (12,5%)	7 (13,2%)
Стоматиты	5 (15,5%)	10(18,8%)
другие локализации	3 (9,2%)	2 (3,7%)
Колонизация слизистого покрова кишечника БЛРС продуцирующими бактериями	9 (28,1%)	16 (30,1%)
Обсеменение слизистой оболочки кишечника P. Aeruginosa	3 (9,3%)	5 (9,4%)

Примечание: %-соотношение к общему числу пациентов.

Из общего количества детей с ОЛ (85) 37 (43,5%) детей были госпитализированы в профильное гематологическое отделение с подозрением на острый лейкоз и в процессе комплексной диагностики вышеуказанный диагноз был подтверждён, что свидетельствует о высокой онкологической настороженности врачей общей лечебной сети.

Из группы детей с ОМЛ 15 больных, а из группы ОЛЛ 22 больных были переведены в специализированное детское гематологическое отделение НМЦ РТ «Шифобахш» и областной онкологический центр города Бохтар из различных педиатрических-соматических отделений, с подозрением на острый лейкоз.

Из общего количества исследуемых детей с ОЛ 20 (23,5%) из-за тяжести общего состояния госпитализированы в ОРИТ. Из них 6 (18,8%) детей составили из группы ОМЛ, 14 (26,4%) из группы ОЛЛ. Тяжесть состояния оценивалась по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Groop (Восточная кооперативная онкологическая группа)) и составила 3-4 балла (рисунок 2.1.).

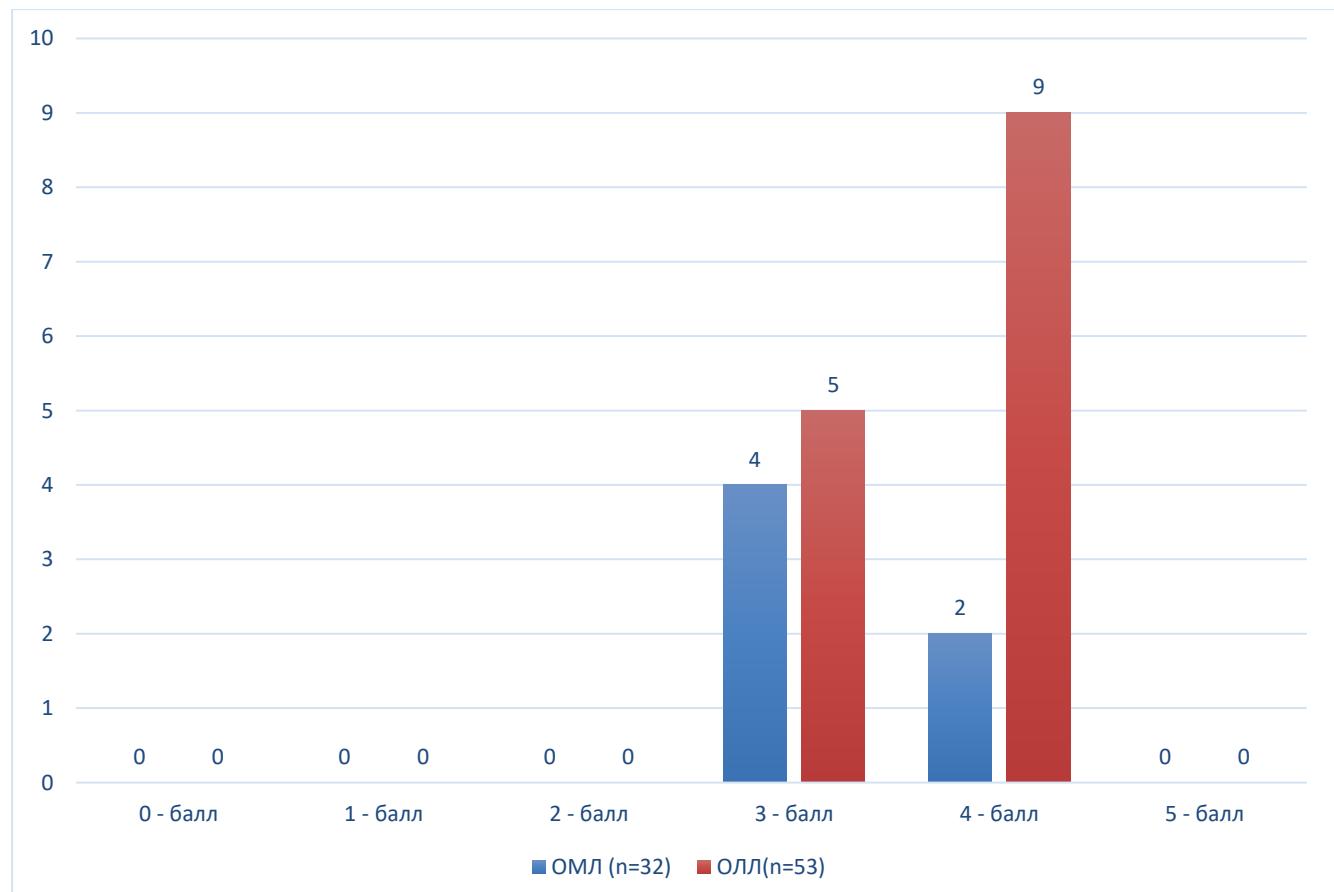


Рисунок 2.1. – Оценка тяжести состояния исследуемых больных по шкале ECOG

У больных, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, при поступлении тяжесть состояния по шкале ECOG оценивалась у 9 (45%) 3 балла, у 11 (55%) 4 балла. Согласно шкале ECOG тяжесть состояния у больных с ОЛЛ и ОМЛ определяется по следующим клиническим проявлениям:

- 0 баллов- пациент полностью активен, способен выполнять все работы как в здоровом состоянии, так и в процессе болезни,
- 1 балла – пациент не в состоянии выполнять тяжелую физическую нагрузку,
- 2 балла – больной получает специализированную терапию в амбулаторных условиях, больной способен к самообслуживанию за исключением любой работы. Более 50% времени бодрствования пациент проводит в вертикальном положении,
- 3 балла – больной более 50% времени бодрствования проводит в пределах постели или кресла, ареал самообслуживания ограничен,
- 4 балла – больной считается инвалидом, абсолютно не способен к самообслуживанию, все время находится в постели.

При госпитализации детей с ОМЛ (32) в 68,7% ОЛ имел осложненное клиническое течение: пневмония у 10 (31,2%), из них у 7 детей обнаружена односторонняя пневмония, у трех двухсторонняя пневмония, рожистое воспаление мягких тканей у 4 (12,5%) с локализацией в поясничной области и на задней поверхности бедра, язвенный стоматит имел место у 15,5% больных, которые лечились у детского стоматолога, после установления основного диагноза были направлены в специализированный гематологический центр.

Также следует отметить, что в группе детей с ОМЛ у 3 диагностирован неврит лицевого нерва на фоне ОМЛ. Следует отметить, что во всех случаях неврит лицевого нерва носил двухсторонний характер, один из пациентов в возрасте 12 лет, а двое до 7 лет.

В организме человека обитает множество разнообразных микроорганизмов, основным местом локализации последних считается кишечный тракт. Их количество может доходить до 10^{14} - 10^{18} . Научно установлено, что в физиологическом состоянии эта цепочка состоит из бифидобактерии,

лактобактерии, кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами. При нарушении соотношения микроорганизмов наступает дисбактериоз-микроэкологические нарушения микробного пейзажа кишечника.

Следует отметить, что одним из важных показателей клинического течения ОЛ является колонизация слизистого покрова кишечника бактериями вырабатывающими особые ферменты для самозащиты, которые называются бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС).

Вышеизложенные свойства особенно характерны для *E.coli* и клебсиеллы. Фермент бета-лактамаз расширенного спектра резко повышает барьерные возможности бактерии, при этом может вызвать различные патологические состояния, такие как инфекционно-воспалительный процесс мочевыделительной системы нефриты, циститы.

Из паренхиматозных органов зачастую агрессии подвергаются легкие. Пациент может подвергаться колонизации вышеизложенными микроорганизмами или заразиться, с повышением концентрации бактерии процесс колонизации может переходить в патологическое состояние, вызывая ту или иную патологию.

У больных с ОЛ на фоне дефицита иммунных систем вероятность заражения бактериями высока.

Бета-лактамаз расширенного спектра является продуктом (энзимами) энтеральной бактерии, отвечающей за поддержание баланса микрофлоры кишечника, направленной на борьбу с различными патогенными агентами.

Во всех живых организмах имеются кишечные бактерии- иначе энтеральная физиологическая флора. Последняя необходима для переваривания пищевых масс и занимает ведущую роль в иммунной системе организма.

Огромный риск развития дисбактериоза связан антибиотик-стойкими бактериями, за счет не адекватного применения антибиотиков в процессе терапии различных воспалительных процессов.

Большинство пациентов, у которых в кишечнике бактериями вырабатывается БЛРС, практически здоровые люди- или носители, последний не является показанием для целенаправленной терапии.

Если причиной дисбактериоза являются бактерии, вырабатывающие БЛРС, то возникает необходимость в применении антибиотиков широкого спектра действия.

У 9 детей из группы ОМЛ и у 16 детей из группы ОЛЛ отмечается колонизация слизистого покрова кишечника БЛРС производящими бактериями в основном, *E. Coli* (n=17), *K. Pneumonia* (n=8).

В тоже время при изучении обсеменения слизистого покрова кишечника *P. Aeruginosa* наличие этого микробы было установлено у 8 (9,4%) детей из общего числа.

У 47 (55,2%) из 85 детей имел место отрицательный соматический фон, который проявился в виде дефицита массы тела до 25%. Следует отметить, что у 7 (8,2%) больных потеря массы тела доходила до 34% от общей массы тела ребёнка.

У 22,6% детей отмечается вентиляционная недостаточность, которая диагностирована методом бронхоспирометрии и пульсоксиметрии. Недостаточность дыхания, первой и второй степени, диагностирована у 25 больных методом бронхоспирометрии.

Степень оксигенации периферической крови, которая установлена пульсоксимером, выявила минимальный уровень оксигенации до 78% и максимальный уровень до 85%.

Со стороны сердечно-сосудистой системы наличие кардиодилляции диагностировано у 5 больных. Накопление серозной жидкости в полости сердечной сумки установлено у 7 пациентов. Последнее состояние связано с наличием интоксикационного синдрома и развитием гипопротеинемии, уровень общего белка ниже 50 грамм на литр.

У 26,4% отмечалось проявление токсического поражения печени. Обычно явление токсического гепатита непосредственно связано в воздействие чужеродных агентов, таких как химические, лекарственные, алкогольный и другие факторы.

Вследствие воздействия агента в гепатоцитах возникает явление гипоксии с последующим развитием некроза. Учитывая общее состояние детей с вышеуказанной клинической картиной, возникла необходимость в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При обращении в стационар у всех госпитализированных детей имела место полноценная клинико-лабораторная картина ОЛ.

Верификация диагноза основывалась на данных морфологического и цитохимического анализа костного мозга и крови. Обнаружение в стернальном пункте злокачественных клеток, число которых превышало 20, дало основание к постановке диагноза ОЛ, а на основе анализа ликвора установлена степень поражения мозга.

Учитывая современные достижения фармакологии, дети с верифицированными диагнозами получали оптимизированные схемы химиотерапии, без трансплантации костного мозга-гемопоэтических клеток, из-за отсутствия в то время специализированного центра в нашей республике.

Учитывая токсическое влияние на организм детей с ОЛ, нами изучена степень побочного эффекта химиопрепаратов с помощью шкалы токсичности новой версии (CTCAE v.4.03).

Под шкалой токсичности подразумевается анализ осложнений с различной степенью клинической выраженности в процессе химиотерапии.

При оценке учитывается степень токсичности химиотерапии:

- нет токсичности - 0,
- слабо выраженная токсичность - 1,
- умеренная токсичность - 2,
- сильная токсичность - 3,
- токсичность, угрожающая жизни пациента - 4.

С целью оценки состояния органов средостения больные подверглись КТ исследованию и эхокардиографии, УЗ-исследованию паренхиматозных органов.

При КТ органов средостения и брюшной полости у 70 (82,3%) больных нами было установлены следующие патологические изменения. Смещение органов

средостения за счёт увеличения медиастинальных лимфоузлов было установлено у 62(72,9%) больных, с развитием бронхопневмонии у 7 больных(8,3%), с развитием дисфагии первой степени. Этим пациентам было произведено ЭГДС, при котором патологии со стороны пищевода не были установлены.

Этап частичной ремиссии диагностировался, когда в цитологических анализах имело место неболее 5% бластоматозных клеток. Это всё на фоне отсутствия явления лейкоза в гемограмме. По протоколу все пациенты подвергались гормонотерапии в течение недели до начала первого этапа полихимиотерапии.

2.2. Лабораторные методы исследования

Все дети с ОЛ подверглись комплексному обследованию, включающему клинические, рентгеноэндоскопический, лабораторный анализы, УЗИ, КТ, стернальную пункцию и анализ ликвора.

Стернальную пункцию проводили в традиционном варианте со строгим соблюдением правил асептики и антисептики по средне-срединной линии на уровне 3-4 ребро. Местное обезболивание проведено раствором лидокаина 1,0% 3,0-5,0 мл. Пункцию проводили иглой Кассирского.

Пунктат костного мозга сразу нанесен на стеклопрепарат обезжиренный и сухой. После чего препарат отправлен для гистологического анализа в лабораторию ГУ НМЦ РТ «Шифобахш».

Гематологические анализы проводил врач лаборант высшей категории Мирзоев К.А. на автоматическом гематологическом анализаторе HTI Micro CC-20 Pluss (США), анализ скорости оседания эритроцитов на аппарате Панченкова (Россия).

Нарушение свертываемости крови определялось по методе Дукей по Ли-Уайта. Состояние иммунной системы у детей с ОЛ в обеих группах в период активного клинико-гематологического проявления определялось по показателям гуморального и клеточного звеньев иммунитета.

Состояние иммунного статуса у детей с ОЛ в развёрнутой фазе болезни подверглось анализу с целью определения как гуморального, так и клеточного

звеньев. Определение сывороточных иммуноглобулинов проведено по методике радиоальной иммунодиффузии (G.Mancini et al, 1964).

При изучение иммунологического статуса больных с ОЛЛ и с ОМЛ было установлено, что не зависимо от стадии ОЛ у всех больных имело место развитии Т-клеточного иммунодефицита.

Снижение Т-лимфоцитов, уменьшение корреляции соотношения СД 4 +СД-8 свидетельствует о появлении новых рецидивных процессов в развитии острого лейкоза.

Клиника-биологическим маркером рецидивирования острого лейкоза является повышение количества клеток киллеров- NK клеток.

Для определения степени активности фагоцитов следует определить фагоцитарный показатель, поглотительную активность нейтрофилов, индекс фагоцитарной активности, а также выявить сегментоядерные нейтрофилы в крови.

По данным Земского А.М., отклонение иммунитета в сторону патологии подразделяется на следующие степени:

- снижение показателей иммунограммы до 30% от нормы - I степень;
- снижение до 60% - II степень;
- более 60% - III степень.

При поражении лимфоузлов забрюшинного пространства, брыжейки кишечника соответственно наступает паралитическое нарушение функции последнего. Клиническим проявлением такого патологического состояния является увеличение объема живота за счет пневматоза кишечника, склонность к запору и снижение перистальтической активности кишечного тракта при аусcultации.

У ряда больных: 11(20,7%) из группы ОЛЛ и 17(53,1%) из группы больных ОМЛ при поражении забрюшинных лимфоузлов с формированием конгломератов до 8-10 см и нарушении системного лимфооттока, за счет компрессии лимфоколлекторов имел место асцит.

Асцит – патологическое скопление жидкости в свободной брюшной полости. У взрослых больных асцит появляется при цирротическом изменении печени, кардиоваскулярной патологии или нефротическом синдроме.

А у пациентов детского возраста основной причиной развития асцита является новообразование злокачественного генеза.

Эти дети подверглись лапароцентезу, и мы вычисляли число микробных тел. Методика лапарасинтеза у детей практически не отличается от взрослых. После предварительного обеззараживания антисептиками слева от пупка на 2 см и на 2 см ниже, под местным обезболиванием раствором новокаина 1%, производят пункцию брюшной полости в сидячем положении больного.

Полученный материал доставляли в лабораторию в течение 30 минут. Все 28 анализов больных подвергались исследованию в лаборатории биохимии ГУ НМЦ РТ «Шифобахш».

Следует уделять особое внимание в плане не повреждения кишечника, так как за счёт конгломерата в брыжейке кишечника имеет место паралитическое состояние.

Вычисление микробных тел в асцитической жидкости поможет в оценке эффективности проводимых санационных мер брюшной полости.

Различаются 4 уровня обсемененности абдоминальной полости:

- I степень - когда количество микробов доходит до 10^{5-6} ,
- II степень - 10^{6-7} ,
- III степень - 10^{7-8}

- IV степень - при достижении микробной агрессии выше 10^9 в 1,0 мл абдоминального экссудата.

Показатель числа микробных тел равный 10^5 является клинически значимым порогом. Свидетельством абдоминальной катастрофы септического характера является повышение индекса микробных тел выше 10^5 .

Из 28 детей у 17(60,7%) клинико-лабораторно были установлены I-II степени обсеменённости брюшинного покрова брюшной полости, где установлено,

что количество микробов в асцитической жидкости доходило от 10^5 до 10^7 в одном миллилитре асцитической жидкости.

А у 9 детей с высокими показателями микробной обсеменённости до 10^8 возникла необходимость во введение антибактериальных препаратов в свободную брюшную полость.

С целью антимикробной терапии нами был использован препарат диоксидин 10 мл, разведённый в 100 мл физраствора, так как при определение чувствительности бактерии к антибиотикам была установлена высокая эффективность диоксицина.

Во всех случаях определяли чувствительность бактерии к антибиотикам: по диско-диффузной методике в 15(53,6%) случаях и у 13(46,4%) больных по методике разведения в жидкой питательной среде.

Рентгеноскопию лёгких проводили на аппарате «Kodak» в клинике ГУ НМЦ РТ «Шифобахш», а в областном онкоцентре города Быхтар на аппарате Олимпиус или Электрон.

Целью исследования являлось выявление патологических процессов в легких или в других структурах средостения.

Лучевую диагностику произвели по общепринятой методике на рентгеноаппарате по стандартной методике с использованием аппарата DX-D 300 AGFA.

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате «Toshiba» (Япония, 2014). Оно проводилось до, в процессе и после курсов химиотерапии. Ультразвуковое исследование паренхиматозных органов проведено на аппарате «Toshiba-500» по стандартной методике.

При необходимости рентгено-эндоскопическому исследованию подвергались органы верхнего этажа брюшной полости. Функциональное состояние сердца и крупных сосудов определялось методом ЭКГ в покое и после физической нагрузки. При необходимости в процессе терапии были привлечены для консультации специалисты узкого профиля.

Инфекционные осложнения ОЛ, согласно рекомендациям ВОЗ (1993) и МКБ 10 пересмотра, были диагностированы клинико-лабораторными методами.

Для высеивания энтерококков были использованы среда Левита, среда агар Эндо, висмут-сульфит агар и агар Плоскирева.

На базе основного концентрата формировали последующие разведения 10-2 до 10-12. Производили посев от 0,1-1,0 мл на необходимой питательной среде. Процесс инкубирования проводился в термостате при температуре 37°C. Бактерии - молочнокислые и кокки высеивали на агаре MRS, а процесс инкубации в микроаэрофильных средах от 1 до 2 суток.

Среда на основе бактофока была применена для определения уровня бифидобактерии из расчёта 1 мл суспензии, раздёйнной 10-5 и 10-12.

Стафило- и энтерококки были высеяны на энтерококковом и стафилоагаре (США). Грибы дрожжеподобные из рода Candida высеивали на среде Saburo, а также разведение из расчёта 10-3 и 10-5, инкубированы в термостате при температуре 37-38°C.

Среда Плоскирева и Эндо была использована для высеивания энтеробактерии в 1 мл кишечного испражнения, из расчёта разведения 10-3. Полный спектр микробиологических исследований проведен для выявления условно-патогенных и патогенных микробов. На 5% кровяном агаре путем посева суспензий 10-5 и 10-7 определяли количество аэробных микроорганизмов и их гемолизирующие свойства.

После 24 часов инкубирования проводили вычисление и микроскопическое исследование мазков, которые были окрашены по методике Грамма. В одном грамме кала определяли количество высеянных на необходимых средах колонны, в зависимости от биоматериала.

С целью верификации кишечных бактерий была использована среда Левита на основе селекции, питательной среды сорбитол E. coli, которая способствует росту и дифференциации энtero и геморрагических кокков.

Для окончательной верификации инфекционного агента при необходимости были использованы простые среды, такие как цитратная среда Симонса, Кристенса и Кларка.

Показателем положительной динамики от используемых лекарственных веществ для устранения дисбактериоза были биологические особенности бактерии.

Детей с ОЛ мы условно разделили на 2 группы. В первую группу вошли дети с ОЛ, у которых в процессе противоопухолевой терапии были применены препараты пробиотики и антиоксиданты.

Во вторую группу вошли дети, которые получили противоопухолевую терапию по протоколу без применения пробиотиков и антиоксидантов.

С целью ликвидации дисбактериоза кишечника нами был применен препарат Лактофлор, производитель «Фарма», Нидерланды.

Учитывая общий принцип противобиотикотерапии - полезные бактерии недолжны гибнуть в желудке, мы применяли вышеуказанный пробиотик, благодаря особой DR-капсule последний особенностично устойчив к соляной кислоте желудочного сока и пробиотики полностью растворяются в просвете кишечника.

В основной группе, получавшей лактофлор и антиоксиданты, в течение 30 дней от начала противоопухолевой терапии проводили комплексное обследование для оценки состоятельности проводимой терапии.

Учитывая соматическое состояние детей с ОЛ, для оценки общего статуса здоровья были использованы шкалы APACHE-III и MODS-II. По критериям этих шкал можно прогнозировать возможность неблагоприятного исхода, уровень полиорганной недостаточности и продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии детей с ОЛЛ.

В критерии клинической оценки шкалы APACHE-III -(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) входят:

- измерение температуры тела,
- измерение артериального давления,
- частота дыхания в минуту,
- напряжение кислорода в зависимости от его концентрации,

- содержание электролитов сыворотки крови,
- криатенин крови,
- гематокрит,
- pH крови
- число лейкоцитов,
- бикарбоната,
- возраст пациента,
- неоперированные, или оперированные, в том числе после экстренных операций,
- диурез,
- остаточный азот,
- общий белок крови,
- неврологический статус, в которой входит выполнение словесных команд, локализация боли, сопротивление, сгибание/декортационная ригидность, децеребрационная ригидность/ нет реакции,
- коагулопатия/тромбоцитопения,
- болезни системы крови,
- сепсис,
- другие патологии органов и систем.

Критерии оценки по шкале MODS-II включают:

- дыхательную систему,
- гематологическую систему,
- печеночную пробу,
- показатели сердечно-сосудистой системы,
- шкалу Глазго,
- почечные показатели (креатенин).

При оценке по шкале MODS-II 0 баллов продолжительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии достигает до 2 дней.

Смертность при этом в отделении реанимации и интенсивной терапии составит 0%, госпитальная смертность 0%.

При оценке по шкале MODS-II 1-4 балла продолжительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии достигает до 3 дней.

Смертность при этом в отделении реанимации и интенсивной терапии составит 1-2%, госпитальная смертность 7,0%.

При оценке по шкале MODS-II5-8 баллов продолжительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии достигает до 6 дней.

Смертность при этом в отделении реанимации и интенсивной терапии составит 3-5%, госпитальная смертность 16%.

При оценке по шкале MODS-II9-12 баллов продолжительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии достигает до 10 дней.

Смертность при этом в отделение реанимации и интенсивной терапии составит 25%, госпитальная смертность 50%.

При оценке по шкале MODS-II13-16 баллов продолжительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии достигает до 17 дней.

Смертность при этом в отделении реанимации и интенсивной терапии составит 50,0%, госпитальная смертность 70,0%.

При оценке по шкале MODS-II17-20 баллов продолжительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии достигает до 21 дней.

Смертность при этом в отделение реанимации и интенсивной терапии составит 75,0%, госпитальная смертность 82,0%.

При оценке по шкале MODS-II21-24 балла продолжительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии достигает до 0 дней.

Смертность при этом в отделении реанимации и интенсивной терапии составит 100%, госпитальная смертность 100%.

В нашей диссертационной работе была использована отчетная документация Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

2.3. Методы статистической обработки

Первичный материал исследования и подсчет средней арифметической ошибки подверглись статистической обработке с использованием методов критерия знаков и критерия Вилкоксона, вариационной статистики по критерию Стьюдента-Фишера.

Результаты исследования подверглись статистической обработке на персональном компьютере программой Statistica 6,0 с пакетом программ Microsoft Office.

Все результаты обработаны вариационной, разностной статистикой с вычислением $M \pm m$ и с определением показателя статистической значимости различий (t). Если по таблице Стьюдента вероятность возможной ошибки была $p < 0,05$, то разница считалась достоверной. Для сравнения зависимых выборок, парные сравнения абсолютных величин проводились по Т-критерию Вилкоксона, а для сравнения независимых выборок - по U-критерию Манна-Уитни.

Глава 3. Особенности клинико-анамнестических данных и инфекционных осложнений на этапах лечения и в процессе динамического наблюдения у детей с острым лейкозом

Течение острого лейкоза многообразно, который характеризуется разнообразным клиническим проявлением в связи с чем многие пациенты первоначально поступают на приём к врачам общей лечебной сети.

В зависимости от симптомокомплекса складываются клинические проявления. Немотивированное повышение температуры тела до 39-40⁰С. Гиперплазия периферических лимфатических узлов, костные боли, гепатосplenомегалия, инфекционно-воспалительные изменения со стороны слизистого покрова полости носа и рта являются основными клиническими проявлениями онкопатологии кроветворной системы.

Учитывая особенности молниеносного течения острого лейкоза, клиническая классификация отражает пораженные органы и системы:

- синдром интоксикации, которому характерны головные боли, нарастающая слабость, гипертермия, особенно, в вечернее время, потеря веса и бессонница;
- синдром гиперплазии лимфатических узлов от 2-6 см, формируя конгломераты, но неспаянные между собой, последние безболезненные при пальпации, а также отмечается гепатосplenомегалия;
- токсико-анемический синдром, в котором отмечаются клинико-лабораторные изменения картины крови;
- синдром геморрагии, причиной которого является резкое снижение количества тромбоцитов, проявляющийся под кожными гематомами, кровотечением из десен, макрогематурия, кишечные и маточные кровотечения;
- остеогенный синдром – характеризуется костными болями, болями в крупных суставах.

Иногда у пациентов отмечается симптомокомплексы из числа: синдром Микулича – двухстороннее увеличение околоушных и слюнных желез. А также появление под кожных узелков в виде лейкемидов.

Проявления острого лейкоза может быть внезапным – с чем и связано его названия.

Учитывая резкое снижение иммунологического ответа организма детей с острым лейкозом, данная патология почти до 85-90% случаев ОЛ у детей сопровождается инфекционно-воспалительными осложнениями, которые протекают с тяжелыми клиническими проявлениями, трудно поддающимися корригирующей терапии.

Из числа гнойно-септических осложнений часто встречается рожистые воспаления мягких тканей, гнойные дерматиты и другие.

У детей на фоне ОЛ могут встречаться микозные и вирусные инфекции 18-30% и 4-18% случаев соответственно. Проявление менингоэнцефалопатии свидетельствует о вовлечение в онкогематологический процесс оболочки головного мозга.

3.1. Особенности течения острого лейкоза у детей в зависимости от анамнеза

Нами исходя из цели и задач нашей диссертационной работы был анализирован ретро и проспективный материал 105 детей, разделённых на 2 группы, из них 85 детей с различными формами лейкоза и 20 детей в качестве контрольной группы без гематологических отклонений.

Анализ изучения медицинской документации детей, находящихся на стационарном лечении и диспансерном наблюдении с острым лейкозом, выявил, что у 31 (36,4%) ребенка с молниеносным течением болезни с предикторами ОЛ встречались в возрасте от 4 до 7 лет, у 28 (33,0%) – от 1 до 3 лет, у 11 (13,0%) - 8-11 лет и у 15 (17,6%) - 12-15 лет (рисунок 1).

Изучая результаты гениалогических данных и гематологического анамнеза детей с ОЛ на наличие у родственников онкопатологии, обремененный анамнез был установлен у 26 детей (Рисунок 3.1.).

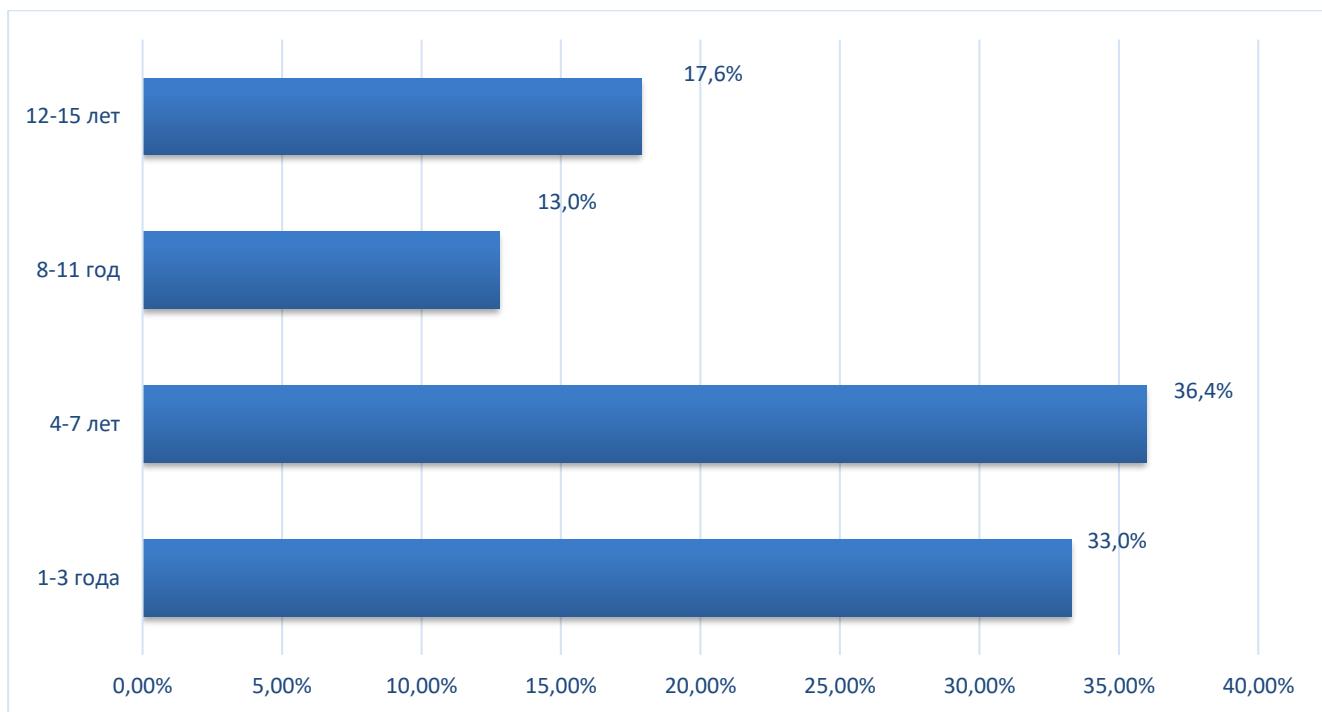


Рисунок 3.1. Распределение детей с острым лейкозом в зависимости от возраста.

У 6 больных детей с ОЛ (11,3%) онкологическими патологиями болели родители, из них у 3 (50,0%) - был диагностирован ОЛ, у 1 (16,6%) - рак ободочной кишки и у 2 (33,3%) установлена саркома легкого.

Патологический процесс в течение беременности имел место у 50 (60,9%) матерей, выявленный на основе анамнеза. Такие патологические состояния как выкидыши у 26,7%, гестоз у 58,9% и анемия имела место у 64,2% (рисунок 3.2.).

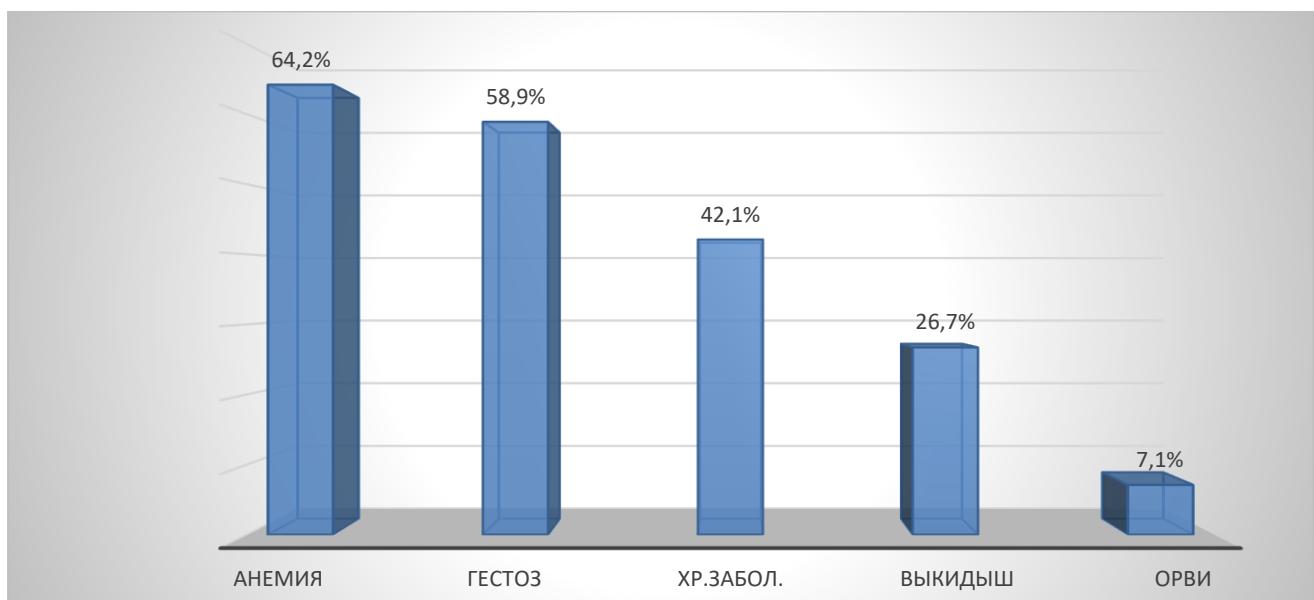


Рисунок 3.2. Патологии, перенесенные в анамнезе матерей детей с ОЛ

Высокий процент внутриутробной инфекции у детей, страдающих ОЛ, свидетельствует о высокой вероятности отрицательного влияния перинатальных факторов на развитие этой патологии. Большое количество спонтанных выкидышей и токсикозов у матерей, чьи дети страдали ОЛ, связано с влиянием факторов внешней среды. Средняя масса тела у 15% детей соответствовала пределам нормы, а у остальных отмечалась гипотрофия.

Выявлено, что 39 (45,8%) детей из 85 основной группы были жителями города, возможно среда проживания могла быть причиной развития онкопатологии.

Таким образом, следует сделать вывод, что вероятность возникновения ОЛ высока у больных с перинатальной патологией, осложненной наследственной патологией и отрицательным влиянием факторов внешней среды.

С целью установления частоты дисбактериоза кишечного тракта у детей с ОЛ анализу подверглись учётные карты. Следует отметить, что дисбактериоз до времени манифестации ОЛ имел место у 26 детей, что составило 30,5%. Изучая состояние кишечной флоры у детей с ОЛ, нами было установлено, что только у 18,8% с ОЛ кишечная флора соответствовала нормобиозу. А дисбактериоз I-II степени установлен у 27,1%, а III-IV степени дисбактериоз отмечался у 15,3% детей ($p<0,01$).

У детей грудного возраста с дисбактериозом кишечника зачастую имело место инфекционное патологическое состояние верхних дыхательных путей, осложнившиеся ларинготрахеитом и обструктивным бронхитом, острым и обструктивным бронхитом, ларинготрахеитом, которым поэтому поводу неоднократно проведено стационарное противовоспалительное лечение, без особых положительных эффектов. У 17,6% детей отмечался запор, а диарея установлена у 20,0% детей, что потребовало консервативной коррекции. У 14,0% детей отмечалась абдоминальная боль спастического характера.

3.2. Особенности клинического проявления острого лимфобластного лейкоза и острого миелобластного лейкоза у детей

На фоне нарастающей внутренней интоксикации нарушение гемограммы лимфопролиферативных сдвигов отмечалось выраженным изменением показателей гемо- и коагулограммы.

Проявление диспепсического синдрома в виде вздутия, запора и жидкого стула имело место у 41 больного с ОЛ, а также у указанных пациентов имели место общее недомогание, потеря аппетита и адинамия (рисунок 3.3.).

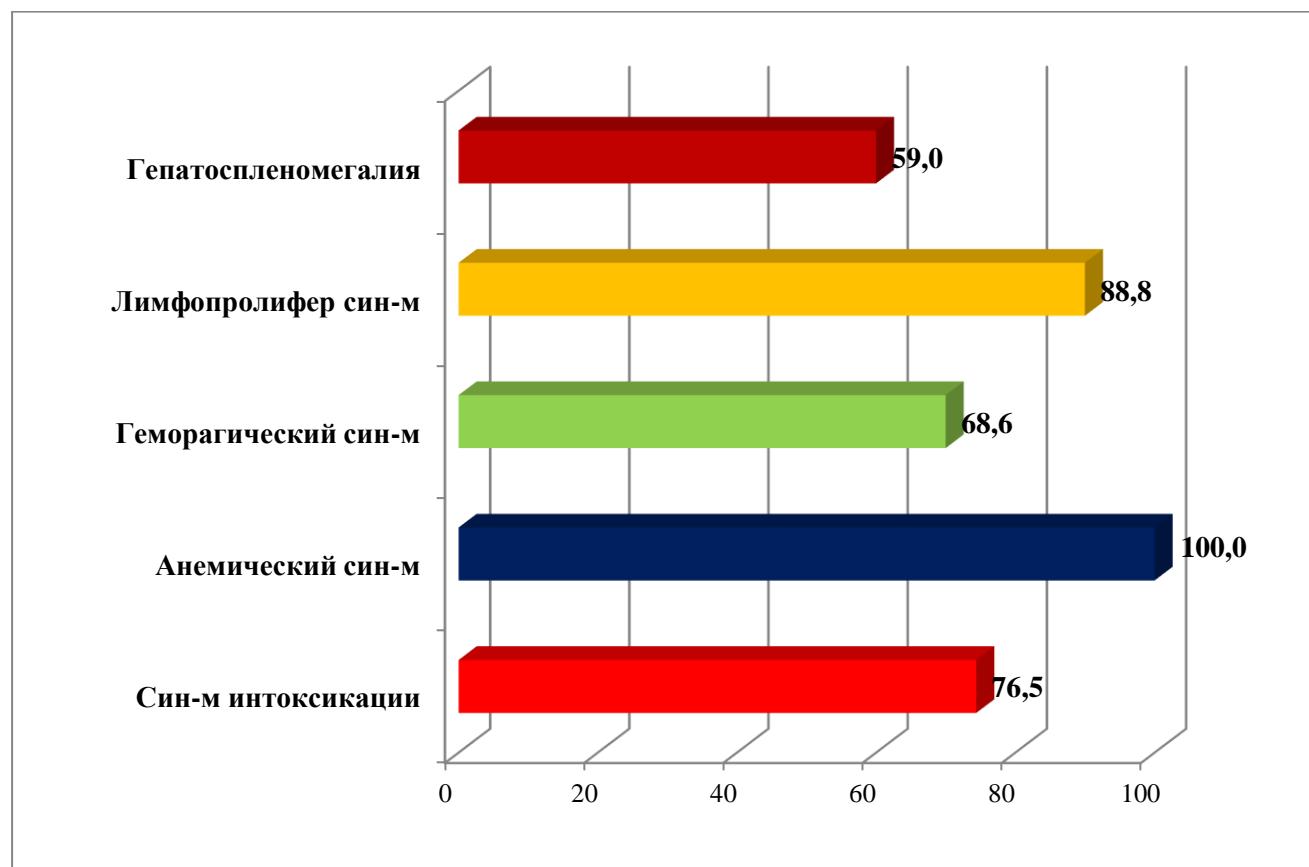


Рисунок 3.3. – Основные клинические симптомокомплексы ОЛЛ у детей (в %)

У 85 (100,0%) с ОЛ клинико-лабораторно диагностирована анемия в различных формах. Анемия легкой степени была установлена у 36 детей (42,3%), в тоже время анемия средней степени тяжести у 30 (35,3%) детей. Клинико-лабораторные проявления анемии тяжелой степени диагностированы у 19 (22,4%) детей. Клиническое проявление лимфопролиферативного синдрома диагностировано у 88,0% детей, что отмечалось увеличением периферических

лимфоузлов, у 54,0% увеличение лимфоузлов забрюшинного пространства и медиастинальных лимфоузлов у 20,0%, которые подтверждены компьютерной томографией. У 59,0% отмечалась гепатосplenомегалия.

При определении границы печени по Курлову нами было установлено, что увеличение печени +2-3 у 20 (40,0%), +4-5 у 25 (50,0%) детей, а также увеличение печени до 10 см от нормы было у 5 (10,0%) детей.

Увеличение селезенкинами было установлено у 27 детей из общего количества. Селезенка пальпировалась у края рёберной дуги слева, местами доходила до уровня пупка слева.

Клиническое проявление геморрагического синдрома у 66 больных, что составило 77,6% от общего количества больных с острым лейкозом, у 37 (43,5%) в виде петехиальных сыпей, а у 24 (28,2%) имело место кровотечение из носовых ходов - в зоне Кисельбаха и кровоточивость из десен наблюдалась у 5 больных, которые составили 5,9% от общего числа пациентов.

Симптомы интоксикации были диагностированы в 76,5% случаев от общего количества детей с ОЛ, как в основной, так и в контрольной группе. Клиническим проявлением интоксикации явились лихорадка, тахикардия, одышка, потливость, а также выраженная слабость.

3.3. Особенности клинического течения инфекционных осложнений у детей с острым миелобластным лейкозом

Необходимо отметить, что проведение химиотерапии на фоне угнетения показателей гомеостаза создает условие и нарастает риск возникновения септических процессов. В связи с этим у больных детей с ОМЛ до проведения программной химиотерапии нами всесторонне проводилась подготовка и профилактика дисфункции органов и систем (коррекция анемии, применение антибактериальной терапии, метаболитов, комплекс витаминов и пробиотиков).

С целью коррекции анемии до начала противоопухолевой терапии у детей, страдающими ОМЛ в семи случаях, что составляет 21,9% от общего числа больных

ОМЛ, была проведена гемотрансфузия отмытыми эритроцитами по две дозы, с интервалом от 48 часов до 72 часов.

Показанием для проведения гемотрансфузии был уровень гемоглобина ниже 70,0г/л.

Результаты анализа проведенного курса химиотерапии у больных ОМЛ на этапах лечения по схеме AUBFM 90. Из 32 больных с ОМЛ в начале проведения программной химиотерапии констатировано 87% гранулоцитопении и на этапах проведения терапии уменьшилось до 76%.

Основной мишенью токсического влияния химиопрепаратов являются органы ЖКТ, с проявлением энтеральной недостаточности. Нами для профилактики и коррекции этих нарушений до и на этапах лечения применялись пробиотики.

На фоне химиотерапии в связи с ухудшением показателей гемодинамики (нарушение дыхания с проявлением дыхательной недостаточности, дисфункции ЖКТ, гипертермия) у 11 больных с ОМЛ из 32 появилась необходимость перевода в реанимационное отделение. Надо отметить, что перевод в реанимационное отделение больше всего отмечен в начале проведения химиотерапии, чем на этапах консолидации (33%, по сравнению 3%).

Проведение антибиотикотерапии у этой категории детей практически было с момента госпитализации с учетом септических процессов, обосновано применение антибиотиков клинико-лабораторными данными об индукции (34%), гипертермии неясной этиологии до 28%, бактеремии 12% и бронхопневмонии обструктивного характера (4%). При этом в начале программной химиотерапии (индукции) клинические проявления септического процесса достигали до 46%, а на этапах (консолидации) после проведения 4-5 курсов химиотерапии частота клинически подтвержденной лихорадки была равной (37 и 29%).

Одно из лидирующих мест занимали осложнения со стороны дыхательной системы: пневмонии у 14 (16,5%), энтеральная недостаточность у 11 (12,9%) больных, рожистые воспаления 8 (9,4%). Необходимо отметить, что нарушение функции дыхания за счет пневмонии больше всего диагностировано на этапах

индукции, после проведения первых 2-х курсов химиотерапии, чем в динамике и на этапах консолидации. Это связано, в первую очередь, с обострением процесса, угнетением показателей красной крови и снижением иммунного статуса.

Проведение параллельного комплексного мероприятия у больных с ОМЛ позволило стабилизацию гемодинамики и снижение инфекционных осложнений в динамике. Однако, бактеремия в динамике нарастала от 12% до 25%.

Таким образом, вероятность возникновения бактеремии на этапах лечения от момента поступления в клинику ГУ НМЦ «Шифобахш» РТ и отделение гематологии ООЦ г. Быхтар у больных детей с ОЛ составила 32%, 37% соответственно.

Больные дети с ОМЛ от момента госпитализации по бактериологическим данным 27 (84,4%) из 32 имели бактеремии, из них 19 (59,4%) были с одним микроорганизмом, 8 больных были с сочетанной бактеремией (*E.coli*, *S. aureus*, *E. coli*, *Streptococcus* группы).

Бактериологические анализы указали на одинаковое соотношение как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов (51,0% и 49,0%). Лидирующее место занимает *E.coli* (30,0%), *Streptococcus* групп (20,0%) и *S. epidermidis* (11,0%).

Анализу подверглись 199 сеансов химиотерапии, из них 89 курсов в процессе индукции и 110 в процессе положительной динамике (консолидации) проведенной ХТ (таблица 3.1).

Гранулоцитопения в процессе индукции была диагностирована у 88,7% (n = 79) на фоне ХТ, а в процессе консолидации этот показатель незначительно увеличился до 89,1% ($p<0,05$). Выявлено, что течение лейкопении в процессе индукции было значительно больше по сравнению с консолидацией и составило 29 против 9 суток. Следует отметить, что необходимость в госпитализации в реанимационное отделение имела место у 24 детей с ОЛ в период индукции и всего у 2 детей в период консолидации ($p<0,01$).

В общей сложности антибиотики были использованы в 177 случаях из проведенных курсов ХТ как в процессе индукции, так и в процессе консолидации.

В период индукции в 86 (96,7%) случаях при установленных инфекционных процессах и в 91 случае в процессе консолидации, что составило 82,7%.

Основным показанием к применению антибактериальных препаратов была клинически установленная инфекция у 46% в процессе индукции и у 31,0% на этапе консолидации, одно или двухсторонняя пневмония имела место у 24 и 11 соответственно. Инфекционный процесс с поражением мягких тканей на фоне консолидации заметно выше, чем в период индукции, 19 и 13 случаев соответственно. Следует отметить, что в процессе проведенной ХТ в 66 (37,3%) случаях была установлена гипертермия неясной этиологии, что послужило показанием для назначения антибиотиков. Лихорадка неясной этиологии в процессе консолидации диагностирована на 20,0% больше, чем в период индукции (таблица 3.1.).

Таблица 3.1. Антибактериальная терапия в процессе лечения детей с ОМЛ

Показатель	Индукция	Консолидация
Число курсов ХТ	89(44,5%)	110(55,5%) [*]
Лейкоцитоз	79(88,7%)	98 (89,1%) [*]
Госпитализация в отделение реанимации	24 (26,9%)	2 (1,8%) [*]
Антибиотикотерапия	86 (96,7%)	91 (82,7%) [*]
Показания к применению антибиотиков		
Клинически установленная инфекция	41 (46,0%)	34 (30,9%) [*]
Пневмония	24 (26,9%)	11 (10%) [*]
Инфекция мягких тканей	13 (14,6%)	19 (17,3%) [*]
Лихорадка неясной этиологии	30 (33,7%)	36 (32,7%) [*]
Бактериемия	11 (12,3%)	19 (17,3%) [*]

Примечание:*-достоверность($p<0,05$)

В процессе динамического наблюдения за детьми с ОЛ развитие бактериемии на 6-й месяц от первого обращения в ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» и ООЦ Бохтарсоставило 41,0% (рисунок 3.4).

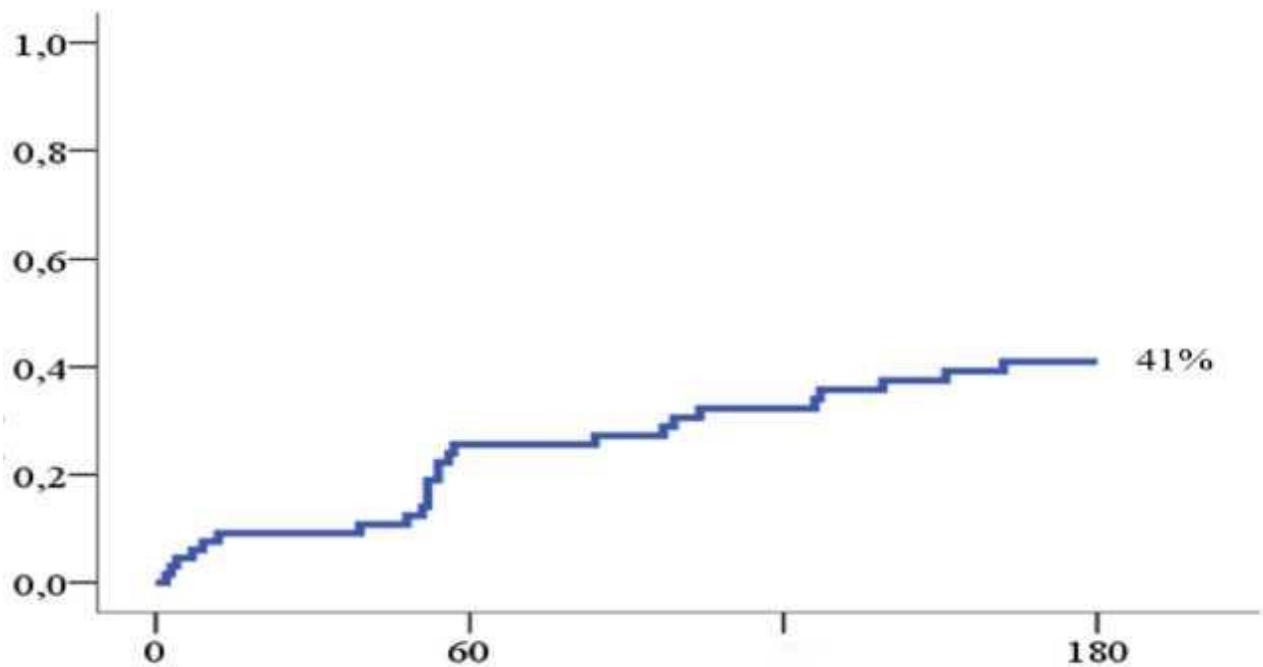


Рисунок 3.4. – Динамика развития бактериемии у детей с ОЛ в зависимости от времени возникновения.

Возникновение бактериемии в среднем от первого обращения к специалистам в стационар до конца терапии установлено в 65 дней (4-126).

В процессе диагностического поиска нами было установлено, что бактериемия имела место в 32 случаях, в 25 случаях (78,1%) в качестве инфекционного агента выступил единственный микроорганизм и в 7 (21,8%) случаях множество микроорганизмов, в число которых вошли *E. coli* и *S. aureus* ($n = 1$), *S. maltophilia* и *S. aureus* ($n = 1$), *E. cloacae* и *Streptococcus* группы «viridans» ($n=1$). Итого было выделено 32 вида микроорганизмов, и соотношение грамотрицательных и грамположительных 1:1.

Лидирующую позицию в процессе бактериемии занимала *E. Coli* (45%), *Streptococcus* из группы «viridans» (26%), *P. aeruginosa* (16%) и *S. epidermidis* (7%).

В процессе активной индукции в качестве основного возбудителя выступил *Streptococcus* группы «viridans» (50,0%), *E. coli* (45,0%) лидировал в период консолидации (таблица 3.2).

Таблица 3.2. Спектр возбудителей бактериемии на этапах терапии больных детей с ОМЛ

Показатель	Индукция	Консолидация
	(начало терапии) n=12	(после 3-х месяцев) n=20
Вид микроорганизмов		
<i>E. coli</i>	-	9 (45,0%)
<i>Streptococcus</i> группы «viridans»	6 (50,0%)	2 (10,0%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (8,3%)	3 (15,0%)
<i>S. pneumonia</i>	1 (8,3%)	2 (10,0%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (8,3%)	1 (5,0%)
<i>S. aureus</i>	1 (8,3%)	1 (5,0%)
<i>K. pneumonia</i>	-	1 (5,0%)
<i>E. cloacae</i>	-	-
<i>S. afermentans</i>	1 (8,3%)	-
<i>A. veronii</i>	-	1 (5,0%)
<i>E. faecium</i>	-	-
<i>C. maltophilia</i>	1 (8,3%)	-

Примечание: % к общему количеству пациентов.

Следует отметить, что грамнегативные микробы выселялись из гемокультуры достоверно часто на этапе динамического наблюдения, чем на этапе индукции (14 и 2 соответственно), в основном за счёт - *E. Coli* у 9 детей и *P. Aeruginosa* у 3 ($p<0,05$) (таблица 3.3.).

Таблица 3.3. Спектр грамотрицательных возбудителей бактериемии на этапах индукции и консолидации у больных ОМЛ

Показатель	Индукция (начало химиотерапии)	Консолидация (после 3-х месяцев)
Грамотрицательные бактерии:	2	14
- <i>E. coli</i>	-	9 (64,3%)
- <i>P. aeruginosa</i>	1 (50,0%)	3 (21,5%)

Продолжение таблицы 3.3.

- <i>K. pneumonia</i>	-	1 (7,1%)
- <i>E. cloacae</i>	-	-
- <i>S. maltophilia</i>	1 (50,0%)	-
- <i>A. veronii</i>	-	1 (7,1%)

Примечание: % к общему числу случаев в индукции и консолидации

В то время как высевание грамположительных бактерий превалировало в период индукции, по сравнению с консолидацией (10 против 6). Больше всего встречался *Streptococcus* группы «viridans» 6 (60,0%) случаев, остальные в равных единицах, $p<0,05$ (таблица 3.4).

Таблица 3.4. Показатели грампозитивных источников бактериемии на различных этапах химиотерапии у детей ОМЛ

Показатель	Индукция (начало химиотерапии)	Консолидация (после 3-х месяцев)
Грамположительные бактерии:		
- <i>Streptococcus</i> группы «viridans»	10	6
- <i>S. epidermidis</i>	6 (60,0%)	2 (33,3%)
- <i>S. pneumonia</i>	1 (10,0%)	1 (16,7%)
- <i>S. aureus</i>	1 (10,0%)	2 (33,3%)
- <i>E. faecium</i>	1 (10,0%)	1 (16,7%)
- <i>C. afermentans</i>	-	-

Примечание. – значение $*p<0,05$.

Применение антибиотиков с профилактической целью имело место в 93% случаев в процессе ХТ, значительно чаще на этапе индукции, чем консолидации.

Основным показанием к применению антибактериальных препаратов послужила верифицированная инфекция (44%), затем следовало повышение температуры неясного генеза (39%) и (17%) бактериемия.

Установлено, что пневмония (23%) чаще возникала на этапе проведённых курсов ХТ, а септицемия в процессе консолидации.

На основании микробиологического анализа было установлено, что грамотрицательные микробы имели место в 53% случаев, грамположительные бактерии (47,0%). Бактерии из группы «viridans» *E. coli* и *Streptococcus* составили основу и верифицированы в 42% случаев. Выработка фермента беталактамаз расширенного спектра была выявлена у 42% изолятов энтеробактерий.

3.4. Инфекционные осложнения и их особенности у больных с острым лимфобластным лейкозом

Учитывая цель и задачи нашего исследования, нами был проведен анализ результатов ХТ, состоящий из 255 курсов, 45 курсов в период индукции и 210 курсов в период консолидации. Программа ХТ проведена согласно протоколу ОЛЛ-2009.

В зависимости от клинического проявления, тяжести состояния ребенка нами был использован следующий вариант назначения антибиотиков (таблица 3.5).

Таблица 3.5. Применение антибактериальных препаратов в процессе лечения детей с ОЛЛ (n=53)

Показатель	Индукция	Консолидация
Число курсов ХТ	45	210
Гранулоцитопения	31(68,9%)	52(24,7%)*
Госпитализация в отделение реанимации	10 (22,2%)	2 (0,9%)*
Антибиотикотерапия	33 (73,3%)	20 (9,5%)*
Показания к применению антибиотиков	14 (31,1%)	4 (1,9%)*
Бронхопневмония		
Инфекция мягких тканей	3 (6,7%)	5 (2,4%)
Лихорадка неясной этиологии	5 (11,1%)	7(3,3%)
Бактериемия	7 (15,5%)	3(1,4%)*

Примечание: *-достоверность($p<0,05$)

Гранулоцитопения – прогрессивное уменьшение количества гранулоцитов

в периферической крови имело место в 83 (33,0%) плановых курсах ХТ, более чаще на этапах завершения ХТ, чем в процессе проведения лекарственной терапии, 69,0% против 25,0% ($p < 0,01$).

При изучении пролонгированности гранулоцитопении на этапе консолидации установлено, что она была заметно больше по сравнению с процессом индукции и составила 21 против 9 дней ($p < 0,01$) соответственно.

В связи с ухудшением клинической картины ОЛЛ, связанным с ХТ, после заражения бактериями необходимость в госпитализации в отделение ОРИТ возникла у 12 (22,6%) детей из группы ОЛЛ, что статистически достоверно было на этапе индукции, чем в процессе консолидации, 22,2% против 0,9% ($p < 0,01$).

Из общего количества детей с ОЛЛ необходимость в назначении антибиотиков возникла у 82,1%, значительно чаще на этапе индукции, чем в процессе консолидации, 33(73,3%) и 20(9,5%) соответственно.

Показанием для применения антибиотикотерапии у детей с ОЛЛ была бронхопневмония - 18 случаев, в процессе консолидации 14 (1,9%) и индукции 14 (31,1%) соответственно. В случае инфекционного процесса в мягких тканях 3 (6,7%) детей в период индукции и у 5 (2,4%) детей в период консолидации возникла необходимость в применении антибиотиков.

Следует отметить, что у двух (25,0%) больных инфекционно-воспалительный процесс располагался в области предплечье справа, у 3 (37,5%) пациентов в области поясницы, а у трех (37,5%) пациентов инфекционный агент поражал ягодичную область. В последних случаях, возможно, имело место явление постинъекционного абсцесса.

Необходимость в хирургическом вмешательстве возникла у трех (37,5%) больных.

В случае гипертермии неясной этиологии у 5 (11,1%) детей в период индукции и у 7 (3,3%) детей в период консолидации были применены антибактериальные препараты.

У 7 (15,5%) детей в период индукции и у 3 (1,4%) детей в период консолидации была выявлена бактериемия и применены антибактериальные

препараты.

Таким образом, у детей основной группы с ОЛЛ бронхопневмония преобладала над другими видами инфекционных осложнений. У детей с ОЛЛ гипертермия неясной этиологии преобладала над бактериемией в период консолидации, 7,0 против 5,0 и, наоборот, бактериемию регистрировали чаще чем лихорадку неясной этиологии, в индукции 7,0 против 3,0 на фоне использования антибактериальных препаратов.

Следует отметить, что в процессе индукции и консолидации диагностировано 10 случаев бактериемии. Бактериологический анализ показал, что наличие одного возбудителя имеет место в 8 (80,0%), а в 2 (20,0%) сочетание нескольких возбудителей (*K. pneumoniae* и *E. asburae*, *E. coli* и *C. youngae*, *B. cereus* и *E. faecalis*).

Лидирующую позицию среди возбудителей бактериемии занимают *E. coli* (24%) и *Salmonella* spp. (23%), далее следовали *K. pneumoniae* (15%), *S. aureus* (9%) и *B. cereus* (10%), реже выявляли *E. faecalis* (5%), *E. asburae* (8%) и *C. youngae* (6%) (рисунок 3.5.).

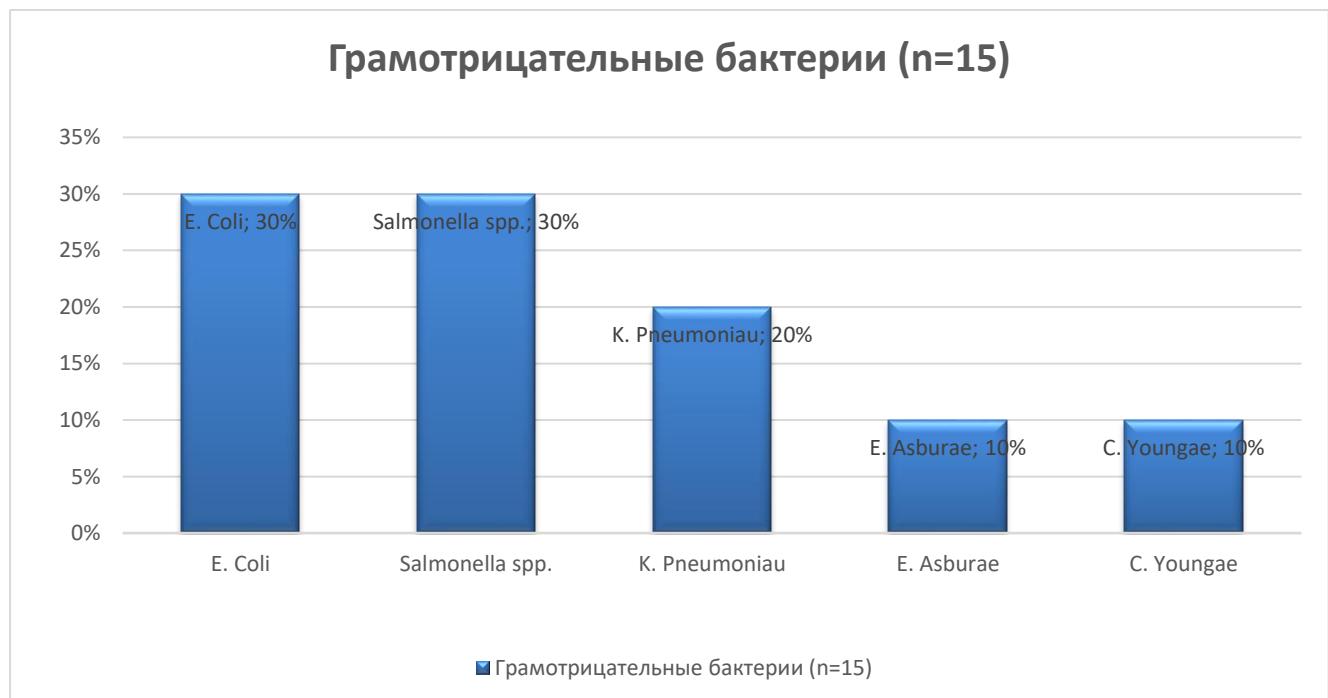


Рисунок 3.5. Диапазон грамотрицательных и грамположительных источников бактериемии на этапах индукции и консолидации у больных ОЛЛ.

Среди грамотрицательных микроорганизмов имели место энтеробактерии ($n = 5$), причем, *Salmonellaspp.* (30%) соперничали с *E. coli* (30%) и *K. pneumonia* (20%) (рисунок 3.6.).

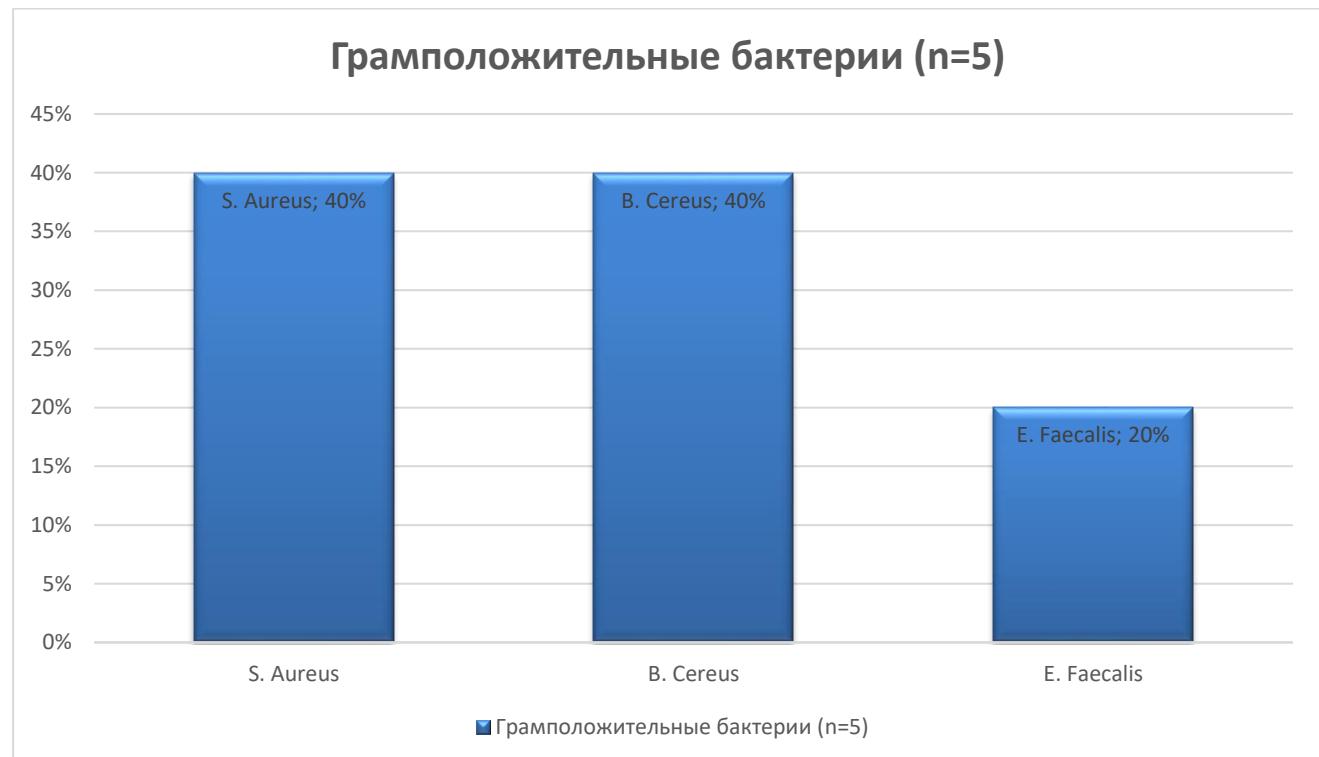


Рисунок 3.6. Диапазон грамотрицательных и грамположительных возбудителей бактериемии на этапах индукции и консолидации у больных ОЛЛ.

Причинами бактериемии у детей с ОЛЛ в индукции были *Salmonellaspp.* ($n = 2$), *S.aureus* ($n = 1$), *B. cereus* ($n = 1$), *E. coli* ($n = 2$), *K. pneumoniae* ($n = 1$), *E. faecalis* ($n = 1$) и *E. asburae* ($n = 1$). В период консолидации из гемокультуры выделяли *E. coli* ($n = 2$), *Salmonellaspp.* ($n = 1$), *K. pneumoniae* ($n = 1$), *S.aureus* ($n = 1$), и *E. faecalis* ($n = 1$) (таблица 3.6).

Таблица 3.6. Соотношение возбудителей бактериемии на этапах индукции и консолидации у больных ОЛЛ

Показатель	Индукция	Консолидация
Число микроорганизмов	9	6
<i>E. coli</i>	2 (22,20%)	2 (33,3%)
<i>Salmonellaspp.</i>	2 (22,0%)	1 (16,6%)
<i>K. pneumonia</i>	1 (11,1%)	1 (16,6%)

Продолжение таблицы 3.6.

<i>S. aureus</i>	1(11,1%)	1(16,6%)
<i>B. cereus</i>	1(11,1%)	-
<i>E. faecalis</i>	1 (11,1%)	1(16,6%)
<i>E. asburiae</i>	1 (11,1%)	-

Примечание: %-процент к общему числу случаев

На этапе индукции соотношение грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также на этапе консолидации без особой разницы (таблица 3.7.).

Таблица 3.7. Корреляция возбудителей бактериемии на разных этапах терапии у детей с ОЛЛ

Показатель	Индукция	Консолидация
Число микроорганизмов	9	6
Грамотрицательные бактерии:		
- <i>E. coli</i>	6 (66,7%)	4 (66,6%)
	2 (33,3%)	2 (50,0%)
- <i>Salmonella</i> spp.	2 (33,3%)	1 (25,0%)
- <i>K. pneumonia</i>	1 (16,6%)	1 (25,0%)
- <i>E. asburiae</i>	1 (16,6%)	-
Грамположительные бактерии:		
- <i>S. aureus</i>	3 (33,3%)	2 (33,3%)
	1 (33,3%)	1 (50,0%)
- <i>B. cereus</i>	1 (33,3%)	-
- <i>E. faecalis</i>	1 (33,3%)	1 (50,0%)

Примечание – значение * $p < 0.01$

Бактерии группы кишечной палочки иначе называются колиморфами или колiformными бактериями, которые используются в микробиологии как маркер кишечной контаминации.

Продукция β -лактамаз расширенного спектра, фермент, который активно участвует в разрушении антибиотиков, в 3 (33.3%) из 9 (63.7%) случаев выявлен в процессе индукции у больных детей с ОЛЛ. За период исследования у больных ОЛЛ не было зарегистрировано ни одного случая выделения из гемокультуры

неферментирующих микроорганизмов. Из 3 случаев бактериемии, вызванной грамположительными бактериями, был 1 случай выделения такого редкого возбудителя, как *B. cereus*.

Следует отметить, что на основании полученных данных частота антибиотикотерапии у больных ОЛЛ в процессе индукции и консолидации составляет 20,8%. Основным показанием для назначения антибиотиков являлись микробиологически верифицированная инфекция, гипертермия неясной этиологии у 4,7%, бактериемия у 3,9%, бронхопневмония у 7,0% детей и у 3,1% инфекция мягких тканей.

Выделение фермента БЛРС было установлено в 12 случаев. Не было диагностировано ни одного случая выделения из гемокультуры неферментирующих микроорганизмов.

Глава 4. Эффективность антибактериальной терапии у детей с острыми лейкозами

4.1. Микробная обсеменённость кишечника и пути ее коррекции у детей с острым лимфобластным лейкозом до химиотерапии

Дисбактериоз - это патологическое состояние, но считается самостоятельной патологией. Для него характерна дискоординация динамического соотношения микрофлоры в различных отделах кишечного тракта как в количественном, так и в качественном.

Дисбактериоз - это достаточно сложный биологический процесс, где наблюдается не только количественный и качественный сдвиг, но и клинико-лабораторное нарушение.

Что может служить профилактикой траслокации микрофлоры из тонкой кишки в просвет толстого кишечника:

- адекватная секреция соляной кислоты, которая препятствует размножению микрофлоры.
- адекватное функционирование илеоцекального клапана, который препятствует переходу микрофлоры из толстого кишечника в тонкий.

В физиологических условиях кишечная флора представлена 4-я основными формами микроорганизмов, хотя их количество значительно больше: 1) бифидобактерии, 2) молочнокислые бактерии, 3) кишечная палочка, 4) бактериоиды.

Основные причины дисбактериоза - это заболевание ЖКТ, медикаментозный, паразитарный и стрессовый дисбактериоз. У детей с ОЛЛ на фоне снижения активности различных звеньев иммунной системы отмечаются различные проявления дисбактериоза, что может служить причиной возникновения различных осложнений.

В настоящее время клинико-лабораторно установлено, что дисбаланс количественного и качественного состава интестинальной микрофлоры всегда сопровождается дисфункцией пищеварительной системы.

Дисбактериоз кишечника - это процесс, который носит вторичный характер и возникает вследствие воздействий патогенных агентов на внутреннюю среду кишечника. Кишечный тракт, особенно толстый кишечник, является биотопом (био от греч. жизнь, топ – место) с обсемененностью высокой степени, где установлено наличие более 400 видов микроорганизмов, где имеет место преобладание микрофлоры анаэробной природы, представленной на 90% бифидобактериями и бактероидами, в тоже время аэробы составляют 10%, это кишечная палочка, энтерококки, лактобацилы. Менее одного процента составляют представители остаточной флоры, представленные клебсиелами, протеем, кандидами.

Следует отметить, что по мере продвижения от начальных отделов ободочной кишки к дистальным нарастает степень обсемененности. Если в правых отделах ободочной кишки число микроорганизмов составляет 10^8 – 10^9 , а в ректальной зоне 10^{11} – 10^{12} в 1 грамме кала. Почти 90% массы химуса составляют бактерии.

Однако, у детей с ОЛЛ могут развиваться как патологическая, так и физиологическая микробная колонизация. Появление инфекционно-воспалительных очагов на коже свидетельствует о развитии дисбиоза у детей с ОЛЛ, что нехарактерно биотипическим показателям.

При изучении клинико-лабораторных данных 27 детей в возрасте от месяца до 12 месяцев – 14 (51,8%) и у детей старшего возраста – 13 (48,2%), микробная колонизация с патологическим отклонением установлена у 24 детей, что составляет 88,8%.

В условиях лаборатории ГУ НМЦ РТ «Шифобахш» проводили следующие методы лабораторной диагностики дисбактериоза кишечного тракта:

- бактериологический анализ кала,
- анализ на дизгруппу,
- и другие необходимые анализи.

Следует отметить, что в процессе и после ХТ отмечались следующие гнойно-септические осложнения: фурункулёз у 3 (11,1%) детей, деструктивная бронхопневмония у 5 (18,5%) детей, гастроэнтероколит у 6 (22,2%) детей.

Таким образом, у детей с ОЛЛ имеет место дисбактериоз в различных проявлениях, отклонение в функционировании иммунных систем, что требует комплексного подхода в проведении антимикробной терапии и коррекции деятельности иммунных систем.

Существует очень много методов определения положительной динамики и оптимизации антибактериального лечения, информативность которых низка. Для определения эффективности антибиотиков и оптимизации антибактериального лечения мы применяли цитологический способ анализа нативного биоматериала.

На сегодняшний день имеются различные варианты определения чувствительности микробных культур к антибиотикам. Среди них: а). диффузные методы с использованием дисков с антибиотиками и с помощью Е-тестов, б). метод разведения в жидкой питательной среде (бульоне), в) разведение в агаре.

Мы применяли метод, рекомендованный Муборакшоевым М.Ш., Кенджаевой И.О., бактериологические исследования биоматериалов из патологического очага. В зависимости от роста и чувствительности были назначены антибиотики.

Учитывая высокий процент вероятности развития гнойно-воспалительных осложнений, связанных с ХТ у детей с ОЛЛ мы для оптимизации антибактериальной терапии и снижения риска развития осложнений подвергли изучению микробные обсеменённости зева и кишечника у 53 детей с ОЛЛ.

Результаты анализа кала показали следующие отклонения микрофлоры кишечного тракта. При поступлении в отделение гематологии у 44 (83,0%) из 53 исследуемых детей с ОЛЛ имели место следующие проявления септических процессов: у 10 (18,8%) детей обнаружен золотистый стафилококк, у 5 (9,4%) обнаружен стрептококк.

Анализ кишечной флоры у пациентов с ОЛЛ показал следующее: при госпитализации у 18 (34,0%) больных был выявлен стрептококк, а сочетание нескольких микроорганизмов имело место у 14 (26,4%) детей. В процессе проводимой терапии микрофлора кишечника менялась и увеличилось количество

E-Coli, достигая 22,3%. Примечательно, что у детей с ОЛЛ соотношение бифидумбактерии несколько уменьшилось и составило 33,1% и 14,2%.

Дисбаланс микрофлоры зева у детей с ОЛЛ приводит к нарушению основных функций органов пациента. Следует отметить, что микробиологический состав кишечной флоры может выступить как предиктор осложнения септического характера на фоне проводимой противоопухолевой терапии. В группе сравнения при микробиологическом исследовании посева зева были обнаружены сопрофиты – условно-болезнетворная флора. У 26,1% обнаружен золотистый стафилококк, у 24,3% - Клебсиела, 18,4% - Kandida, а у 31,2% была обнаружена монокультура.

Следует отметить, что у детей контрольной группы при посеве из поверхности миндалин, в основном, были верифицированы микробы, которые являются условно патогенными для организма. Золотистый стафилококк обнаружен в 27,1%, в 28,4% случаев обнаружена клебсиелла, а также в 21,3% и 34,6% были выявлены кандидомикозы и монокультура.

При сравнении лабораторных данных детей с ОЛ и практически здоровых детей была получена следующая картина: зачастую кооперация стрептококков и стафилококков, кандидомикозы со стрептококками в разных соотношениях.

Микробы, распространившиеся на поверхности миндалин у детей с ОЛЛ, оказались легко подаваемыми лечению при использовании следующих антибиотиков: гентамицин в 44,1% случаев, цефтриаксон в 64,2% случаев и налидиксовая кислота в 53,5%.

По сравнению с другими антибактериальными препаратами цефтриаксон показал более удовлетворительные результаты.

Сочетание кишечной палочки, стрептококка и стафилококка золотистого выявлено у 31,2%, кандидомикозные грибы в комбинации с клебсиеллой были диагностированы у 22,5%, стафилококки в различных вариациях были обнаружены в 13,5% случаев. Стафилококк золотистый, который является высокорезистентным - занимал лидирующее место (рисунок 4.1.).

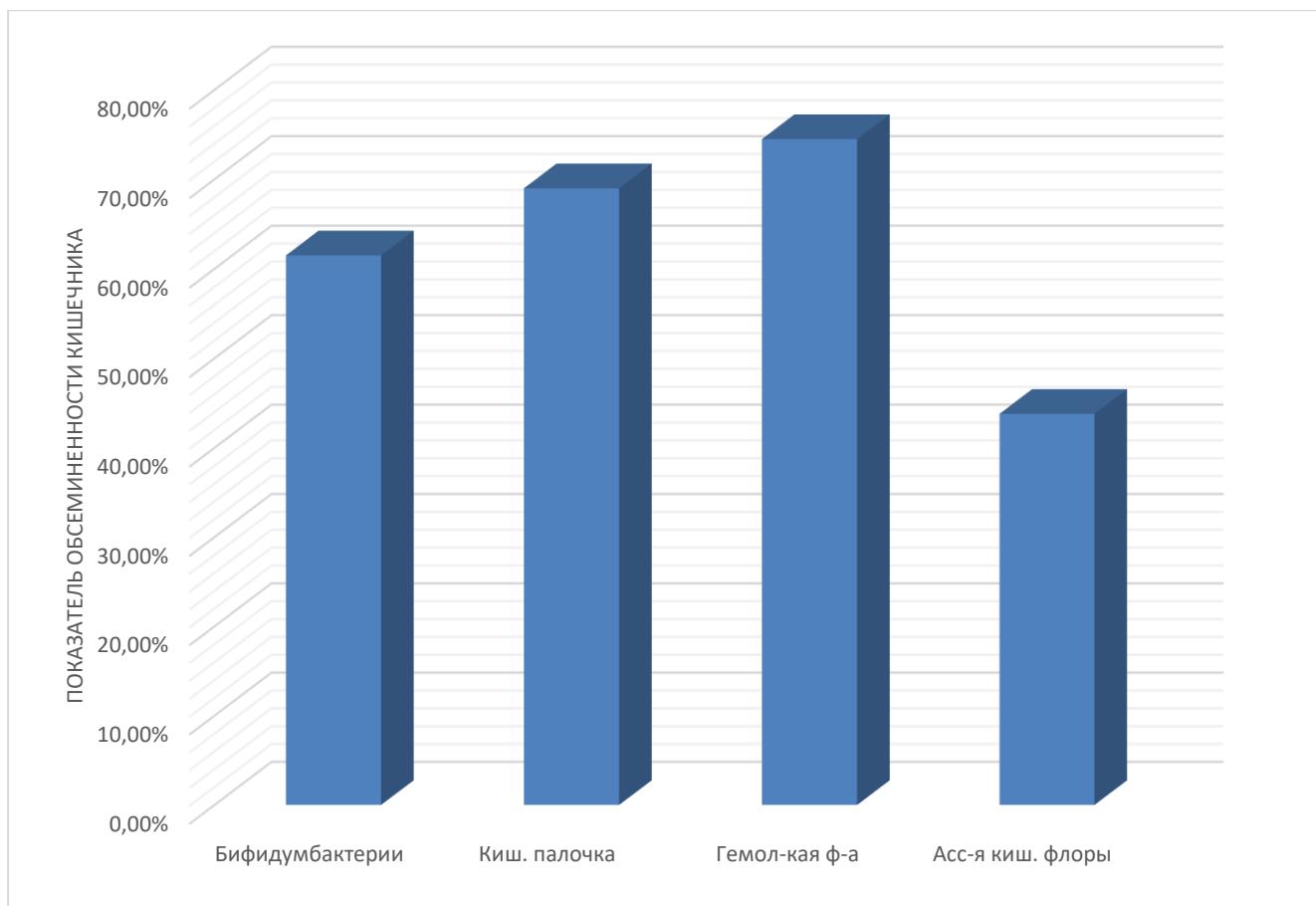


Рисунок 4.1. Картина микробной обсемененности зева и кала у детей с ОЛЛ

На фоне интенсивной антибактериальной терапии с учётом результатов посева из зева и флоры кишечника, полученные результаты можно характеризовать следующим образом: лидирующую позицию занимают антибиотики цефалоспорины, чувствительность к последним оказалась более чем 62,4% случаев применения при золотистых стафилококах. Вышеуказанные антимикробные препараты следует применять с соблюдением всех принципов.

При микробиологическом анализе кала у детей с ОЛЛ было установлено, что в основе гнойно-воспалительного процесса и энтерального дисбактериоза лежит снижение иммунной реакции организма больного, внутренняя токсемия на фоне проводимой противоопухолевой полихимиотерапии. Следует указать, что проведение пролонгированных схем ХТ у детей с различными формами ОЛ является пусковым механизмом в развитии дисбактериоза кишечника (рисунок 4.2.).

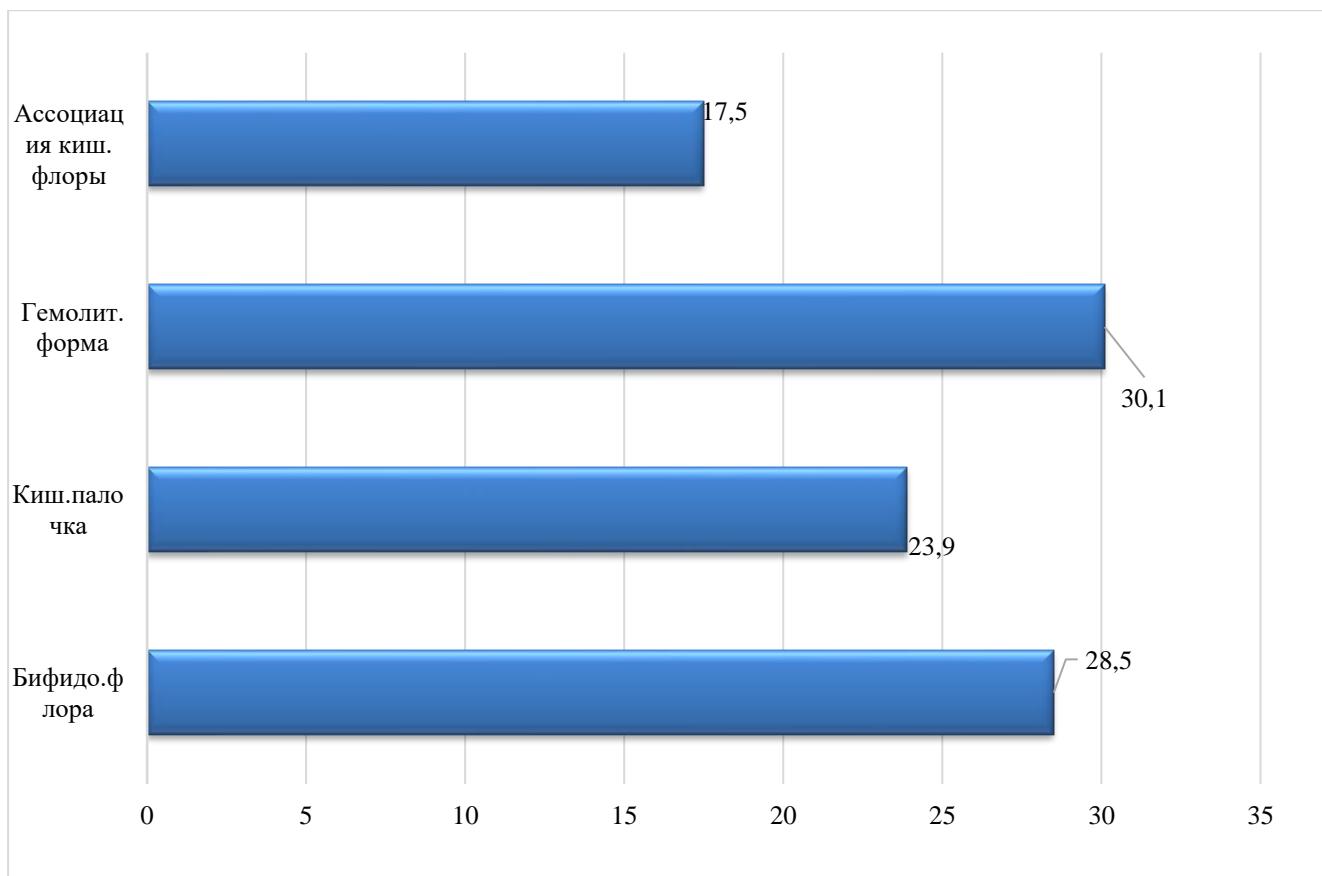


Рисунок 4.2. Показатели энтеральной флоры в процентном соотношении.

По результатам лабораторной диагностики у 21 (39,6%) ребенка с ОЛЛ выявлены E.Coli превышающие 10^6 КОЕ/г, у 12 (22,6%) детей с ОЛЛ выявлена стрептококковая инфекция – 10^7 - 10^9 КОЕ/г.

О том, что ХТ является пусковым механизмом в развитии дисбактериоза свидетельствуют следующие данные: до начала проведения ХТ стафилококковая инфекция в кале была обнаружена у 8 (15,1%) детей, а после завершения очередного курса ХТ эти показатели повысились на 55,3%, что на 40,0% больше.

На фоне снижения количества бифидумбактерии более 50% отмечалось повышение уровня стафилококка золотистого и энтеральной палочки более чем на 70%.

Подводя итоги, можно дать следующее заключение: у детей с ОЛЛ на фоне проводимых агрессивных и пролонгированных курсов химиотерапии наблюдается

выраженный дисбактериоз, что следует учитывать при проведении сопроводительной терапии, с целью профилактики возможных осложнений.

Учитывая энтеральный дисбаланс в процессе полихимиотерапии, всем детям с ОЛЛ проводили целенаправленную сопроводительную терапию, что включало проведение инфузионной терапии с применением кристаллоидов, в основном раствор рингера.

Вышеизложенное свидетельствует о том, что до начала проведения противоопухолевой терапии следует разработать обоснованную тактику ведение детей с ОЛЛ.

4.2. Картина дисбактериоза кишечника у детей с острыми лейкозами

Ввиду того, что химиотерапия агрессивно влияет на биоценоз кишечного тракта, мы проводили изучение энтеральной флоры до начала, в процессе и после противоопухолевой терапии.

Дети с ОЛ были распределены на следующие этапы обследования и лечения: 1 этап - до проведения противоопухолевой терапии, 2 этап - в процессе проведения химиотерапии, 3 этап спустя 90 дней после окончания противоопухолевой терапии, 4 - через 6 месяцев после завершения последнего курса ХТ и 5-й этап через 12 месяцев после окончательного завершения ХТ (в процессе динамического наблюдения).

Микробиологические анализы больных ОЛ до начала противоопухолевой терапии выявили следующие изменения энтеральной флоры. Дисбактериоз первой степени был выявлен в 41,1%, второй степени дисбактериоз установлен у 39,6%, третьей степени дисбактериоз был выявлен у 11,2% и дисбактериоз четвёртой степени в 8,1% случаев (рисунок 4.3).

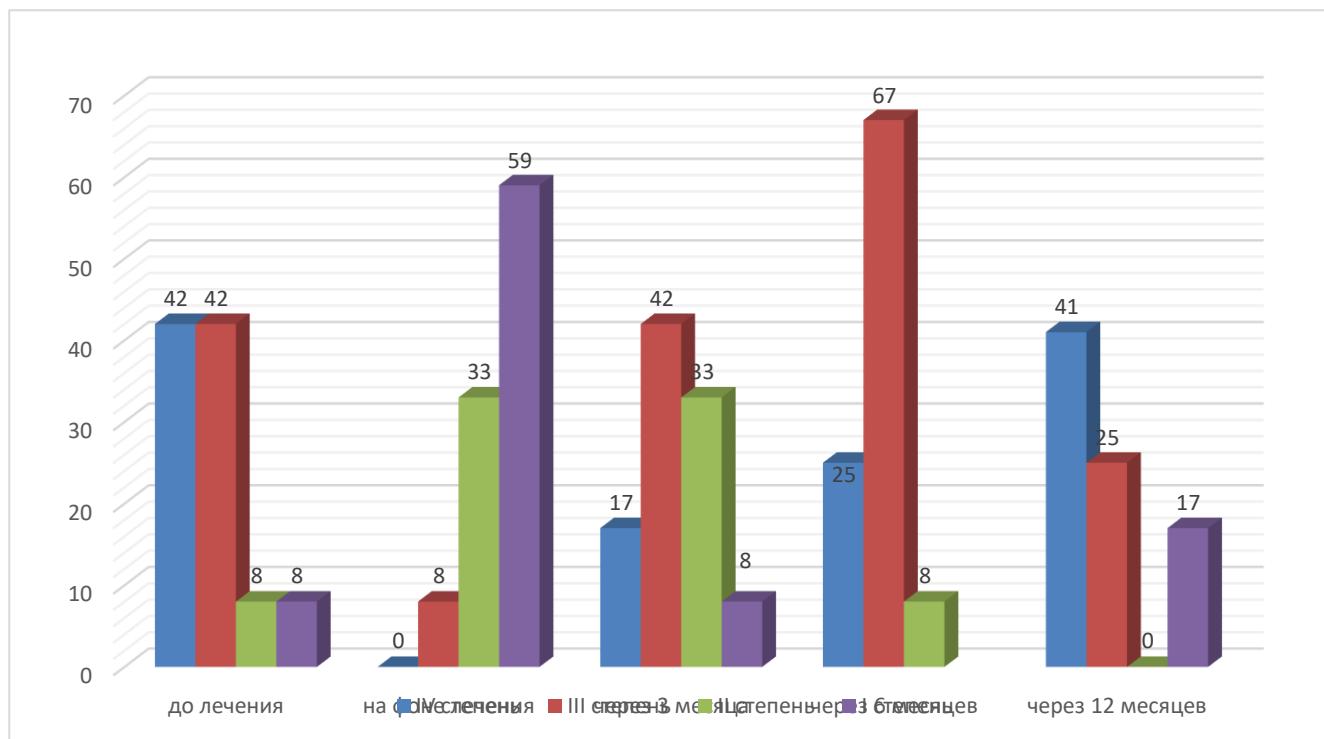


Рисунок 4.3. Колебания энтерального дисбактериоза на различных этапах терапии ОЛ.

На первом этапе *E. coli* в числе $10^7\text{-}10^9$ КОЕ/г установлен у 43,1% больных, а у 17,3% больных *E. coli* установлены в числе меньше $10^7\text{-}10^9$ КОЕ/г., у 40,1% больных *E. coli* установлены в числе больше $10^7\text{-}10^9$ КОЕ/г., *E.coli* в числе меньше 10^5 КОЕ/г невыявлены (рисунок 4.4.).

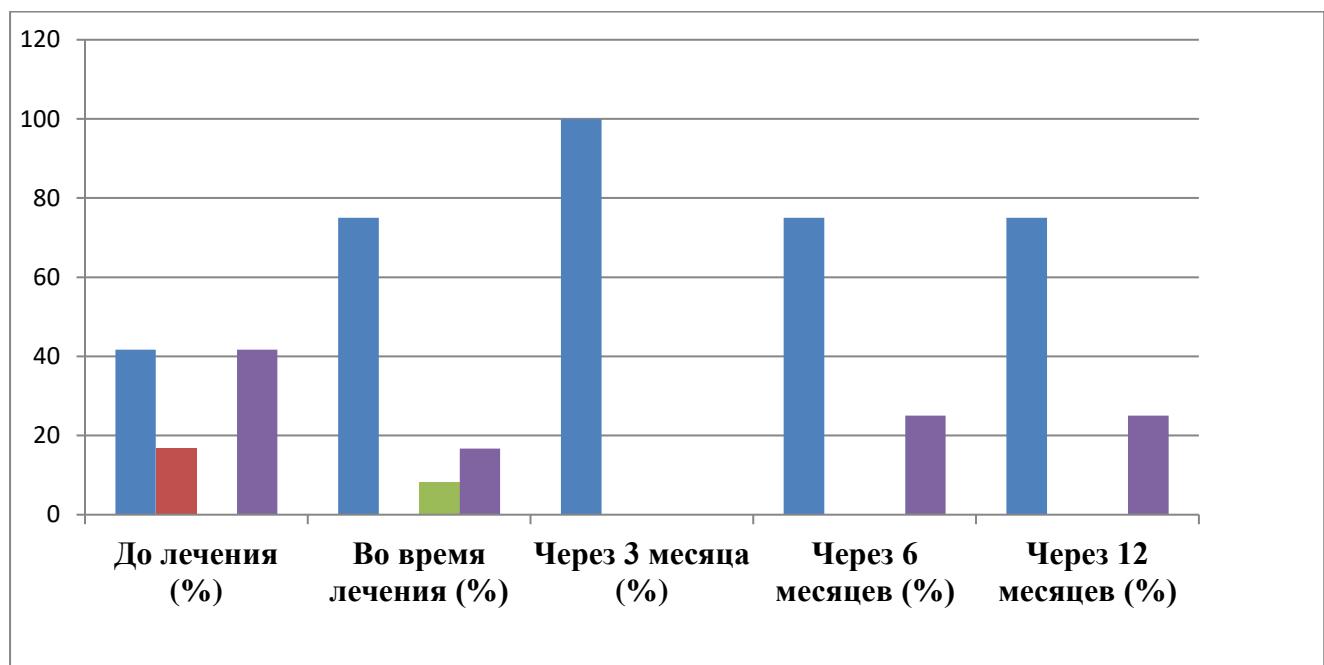


Рисунок 4.4. Показатели дисбактериоза у детей с ОЛЛ и их сравнительная оценка

При проведении микробиологического посева кала больных детей с ОЛЛ количество *Staphylococci* доходило до уровня 10^3 КОЕ/г, а в начале терапии $18\pm7,24\%$ детей.

Следует отметить, что у детей с ОЛЛ на фоне химиотерапии отмечено: увеличилось количество пациентов с дисбактериозом кишечной микрофлоры III степени $-34,5\pm10,6\%$, в сравнительном аспекте с началом терапии - $8,9\pm5,8\%$ ($p<0,05$), с нарушением кишечной микрофлоры IV- $59,3\pm11,06\%$, в начале лечения $-10,1\pm7,23\%$ ($p<0,001$).

А также сократилось количество больных детей с ОЛ с дисбиозом II степени $-9,4\pm6,61\%$, по сравнению с началом терапии - $42,7\pm11,05\%$ ($p<0,001$).

Следует отметить, что биоценоза кишечника I степени у детей с ОЛ не зарегистрировано, а также уменьшилось количество бифидофлоры после завершения химиотерапии: до терапии в количестве 10^9 КОЕ/г – $51\pm11,22\%$.

Химиотерапия заметно увеличила число анализов, где бифидофлора не имела места: среди обследованных детей с ОЛ до начала лечения установлена у $77\pm9,82\%$, в течение противоопухолевой терапии и после неё снизилась до $8,9\pm6,93\%$ ($p<0,001$).

На фоне проведения противоопухолевой терапии у всех детей выделялось КПИС на I этапе обследования -у $50\pm10,21\%$ больных ($p<0,001$).

В период индукции повысилось количество детей, у которых высеивалось КПГС в количестве $<10^5$ КОЕ/г - $9,9\pm6,63\%$, а в I периоде таких больных выявлено $8,3\pm6,53\%$ ($p<0,05$). За время проведения противоопухолевой терапии у $16,7\pm7,61\%$ детей была высеяна условно-патогенная флора -*Proteusspp.* и *Klebsiellaspp*, а на других этапах эта флора не выявлена ($p<0,05$).

Нормализация физиологического биоценоза кишечника после химиотерапии к концу года обнаружена у $25,2\%$ больных детей с ОЛ. Распределение дисбиоза у детей с ОЛ выглядело следующим образом: I степени у $41,7\%$ ($p<0,05$), II степени - у 25% ($p<0,001$), а дисбиоз III степени - всего у $16,7\%$ пациентов ($p<0,05$). Дисбиоза IV степени после завершения химиотерапии

у детей с ОЛ через год не выявлено. За этот временной интервал показатели кишечного микробиоценоза у больных с ОЛЛ оставались стабильными.

С целью информативности, как скрининговый метод для оценки состояния кишечной микрофлоры, нами применен бактериоциногенный тест, который определяет степень нарушений кишечной функции. Положительная корреляция бактериоциногенного теста (- 0,58 ($p<0,01$)) определена у больных с нарушением микрофлоры кишечника III и IV степеней.

Таким образом, анализ биоценоза кишечной флоры, как на этапе индукции, так и на этапе консолидации с применением бактериоцинегенного теста позволяет повысить диагностические возможности и проводить скрининговые исследования кишечного биоценоза.

4.3. Результаты антибиотикотерапии у детей с острым миелобластным лейкозом

Современные схемы цитостатической терапии позволили получить удовлетворительные результаты в терапии детей с острым лейкозом (ОЛ). Наряду с этим достигнутые эффекты химиотерапии (ХТ) в основном сопровождаются тяжёлыми инфекционными осложнениями, частота которых достигает до 85%.

В процессе полных 199 курсов химиотерапии необходимость в использовании антибиотиков возникла в 177 случаях. Применение антибактериальных средств меньше наблюдался на этапе индукции (86), чем в период динамического наблюдения (консолидации) (91), спектр антибиотиков и полученные результаты отражены в таблице 4.1.

Прииспользовании антибиотиков первого этапа позитивная динамика отмечалась у 71 (35,7%) ребенка с ОМЛ из 177 случаев осложнений, связанных с инфекционно-воспалительными процессами, ниже на этапе индукции, чем в процессе консолидации (31,4% против 48,3%).

В 43 случаях из 177 применение антибактериальных препаратов первого этапа в монорежиме, и в случае сочетания с другими противомикробными препаратами показали лучшие результаты 28 из 177 случаев, с относительной

разницей на этапах химиотерапии и динамического наблюдения (21,0% и 27,5%; 10,4% и 21,0% соответственно).

Таблица 4.1. Варианты антибиотикотерапии на разных этапах ХТ у детей с ОМЛ

Показатель	Индукция	Консолидация
Антибиотикотерапия	86	91
Результативность антибиотиков	27 (31,4%)	44 (48,3%)
- по схеме монотерапии	18 (21,0%)	25 (27,5%)
- комбинация с другими антибактериальными препаратами	9 (10,4%)	19 (21,0%)
• сумамед	3 (33,3%)	1 (5,3%)
• циклоферон	1 (11,1%)	1 (5,3%)
• амикацином	2 (22,2%)	12 (63,2%)
• клотrimазол	1 (11,1%)	2 (10,5%)
• другими антибактериальными средствами*	2 (22,2%)	3 (16,0%)
Назначение имипенем	56 (65,1%)	50 (55,0%)
Промежуток между манифестацией инфекции и применением имипенем, часы	5(2-20)	2 (2-10)
- < 48 часов	11 (12,8%)	23 (25,3%)
- >48 часов	42 (48,80%)	30 (33,0%)
Эффективность имипенем	55 (98,2%)	48 (96,0%)
- в монотерапии	18 (32,1%)	26 (52,0%)
- в комбинации с другими препаратами:	37 (66,1%)	22 (44,0%)
• бисептолом 120мг	7 (19,0%)	2 (9,0%)
• вориконазолом	6 (16,2%)	4 (18,1%)
• ванкомицином/даптомицином	6 (16,2%)	7 (31,8%)
• эхинокандином**	5 (13,5%)	3 (13,6%)
• амфотерицином-В	3 (8,1%)	-
Дезокосихолатам		
• амикацином	2 (5,4%)	2 (9,0%)
• ацикловиром	2 (5,4%)	-
• колистином	3 (8,1%)	2 (9,0%)
• флуконазолом	3 (8,1%)	-
• тигециклином	-	2(9,0%)
Отмена антибиотиков в период гранулоцитопении	38 (44,1%)	19 (21,0%)
Возврат антибиотиков в случае их отмены в период гранулоцитопении	15 (17,4%)	3 (15,7%)

Примечания: %- в отношении к общему числу группы.

В связи с отсутствием результативности антибиотиков 1-го этапа возникла необходимость замены препарата на карбопенем, как на этапе индукции, так и на этапе консолидации 65,1% и 55,0% соответственно ($p<0.001$).

Интервал между рецидивами инфекции и применением имипенем составил в среднем 5 дней (2-20).

В течение двух суток от начала гипертермии неясного генеза карбопенем был применен в 34 случаях, заметно чаще в процессе динамического наблюдения, чем на этапе химиотерапии (25,3% и 12,8% соответственно).

Результативность применения имипенема в монорежиме выявлена в 44(41,5%) из 106 случаев, а в комбинации с другими антибиотиками в 59 (55,5%) из 106 случаев.

Недожидаясь клинико-лабораторной нормализации гранулоцитопении, отмена антибактериальных препаратов имела место в 57 (32,5%) из 177 эпизодов инфекции и она преобладала на этапах индукции по сравнению с консолидацией (44,1% и 21,0% соответственно). Анализ показал, что повторное назначение антибактериальных препаратов после их отмены чаще имело место в индукции, по сравнению с консолидацией.

Длительность антибактериальной терапии в среднем составила 13 (2-66) суток. На этапе индукции антибиотикотерапия имела положительный характер, чем в процессе консолидации (9 и 17 суток соответственно). При клиническом проявлении первых симптомов гипертермии продолжительность антибиотикотерапии в процессе индукции составила 14 дней, а на этапе консолидации 8 суток. Следовательно, в процессе индукции необходимость в применении антибиотиков значительно больше, чем на этапе консолидации.

В случае повторной гипертермической агрессии возникла необходимость в использовании антибиотиков и продолжительность составила 10 (3-22) суток. Следует отметить, что при рецидиве лихорадки продолжительность антибиотикотерапии первого этапа как на этапе индукции, так на этапе консолидации имела одинаковые показатели.

Что касается продолжительности антибиотикотерапии имипенемом,

следует отметить следующее: необходимость применения имипенема на этапе индукции у детей с ОМЛ была достоверно длиннее на 57,1%, чем на этапе консолидации, 11 и 7 суток соответственно (таблица 4.2.).

Таблица 4.2. Фактор времени в использовании антибиотиков на этапах индукции и консолидации у детей с ОМЛ

Показатель	Индукция	Консолидация
Период применения антибиотиков, сутки	17 (2-66)	9 (2-60)
Пролонгированность антибиотикотерапии привыявлении инфекции, сутки	15 (2-66)	9 (2-60)
Антибиотикотерапия при рецидиве инфекции, сутки	10 (2-22)	10 (6-23)
Длительность применения имипенема, сутки	11 (2-63)	7 (2-55)

Мы также изучили эффективность применения антибактериальных препаратов в зависимости от показаний их назначения. Показания к применению антибиотиков у детей с ОМЛ при гипертермии невыясненной этиологии имели место в 70(40%) из 177 случаев. Микробиологически верифицированный инфекционный процесс служил основанием для назначения антибиотиков в 107(60,0%) из 177 случаев. Использование имипенема было значительно ниже на 63,7% при гипертермии неясного генеза, чем при микробиологически верифицированном инфекционном процессе (41,4% и 75,0% соответственно).

Позитивные результаты использования антибиотиков 1-го этапа были значительно выше у группы детей с лихорадкой неустановленной этиологии, чем у детей с микробиологически верифицированным инфекционным процессом (61,4% и 25,0% соответственно).

У детей с гипертермией неясной этиологии были получены хорошие результаты после назначения имипенема в монорежиме, по сравнению с группой детей, у кого имела место микробиологически верифицированная инфекция (68,9% и 37,1% соответственно).

Комбинация имипенема в сочетании с другими антибактериальными препаратами значительно преобладала в группе детей с ОМЛ, где имела место лабораторная верификация возбудителя инфекции, чем при гипертермии неясной этиологии, 62,8% и 27,5% соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что продолжительность антибиотикотерапии первого ряда и имипенема суммарно и в отдельности были статистически достоверно дольше при верифицированной инфекции, чем при гипертермии неустановленной этиологии, 15 и 9 суток соответственно, 9 и 6 суток соответственно (таблица 4.3.).

Таблица 4.3. Результаты антибиотикотерапии в зависимости от показаний у детей с ОМЛ

Показатель	Гипертермия не установленной	Клинически и микробиологи- чески
Антибиотикотерапия, случаи	70	107
результативность антибиотиков 1-го этапа	43 (61,4%)	27 (25,0%)
- в схемонотерапии	29 (41,4%)	15 (14,0%)
- в комбинации с другими препаратами	14 (20,0%)	12 (11,2%)
Назначение имипенем	29 (41,4%)	80 (75,0%)
состоятельность	28 (96,4%)	78 (97,5%)
имипенем в монорежиме	20 (68,9%)	29 (37,1%)
в комбинации с другими антимикробными препаратами.	8(27,5%)	49 (62,8%)
продолжительность антибиотикотерапии, сутки	9 (2-30)	15 (2-65)
Продолжительность применения имипенема, сутки	6 (1-18)	9 (2-63)

Примечания: %- отношение общему числу группы.

Учитывая особенности клинического течения ОЛ, и ОМЛ в частности, нами анализированы случаи отрицательного эффекта лечения, т.е. случаи смерти в процессе или после.

В процессе наблюдения за детьми с ОМЛ (n=32) за период 2015-2019 годов, летальный исход отмечен у одного ребёнка, что составило 3,1%. Единственный

случай смертельного исхода имела место в процессе индукции. Причиной летального исхода стала клинико-лабораторная установленная инфекция, приведшая к двухсторонней бронхопневмонии.

Таким образом, в процессе антибиотикотерапии у детей с ОМЛ после назначения антибиотиков первого ряда положительная динамика имела место в 48,5% случаев. В связи с не эффективностью антибиотиков 1-го этапа возникла необходимость замены препарата на имипенем, как на этапе индукции, так и на этапе консолидации, 65,1% и 55,0% соответственно.

Интервал между рецидивами инфекции и применением имипенема составил в среднем 5 дней (2-20). Значительно часто, имипенем был использован на этапе индукции, чем в процессе консолидации, 5 и 2 дня соответственно.

В течение 48 часов от начала инфекционного процесса антибиотик имипенем был назначен в 34 случаях, значительно чаще в процессе консолидации, чем на этапе индукции (25,3% и 12,8% соответственно).

Длительность антибактериальной терапии в среднем составила 13 (2-66) суток. На этапе индукции антибиотикотерапия имела продолжительный характер, чем в процессе консолидации, 9 и 17 суток соответственно.

4.4. Эффективность антимикробных препаратов у больных острыми лимфобластными лейкозами

Из 53 детей с верифицированным диагнозом острый лимфоидный лейкоз в процессе 255 курсов полихимиотерапии необходимость в применении антимикробных препаратов возникла в 53 случаях. Использование антибиотиков в процессе проведения химиотерапии (индукции) отмечалось достоверно чаще, чем на этапе динамического наблюдения (консолидации) после завершения ХТ, 62,2% против 37,7%.

Положительный эффект от применения антибиотиков 1-го этапа у детей с ОЛЛ достигнут 64,1% (n=34) и был почти одинаков как на этапе противоопухолевой терапии, так и на этапе динамического наблюдения (60,6% и 70,0% соответственно).

Антибактериальные препараты 1-го этапа оказались более эффективными в монорежиме 18 (54,5%) из 53 случаев, в комбинации с другими антибиотиками в 2 (6,1%) из 53 случаев. Интервал между началом инфекционного процесса и применением имипенема составил 5,5 (1-35) суток и был равнозначный как на этапе индукции, так и на этапе консолидации (5,5 дней против 5 суток).

В течение 48 часов от начала инфекционной агрессии препарат имипенем был назначен 7(13,2%) пациентам из общего числа случаев(n=53).

Назначение имипенема имело место на 51,0% больше на этапе индукции, чем консолидации, 15,1% и 10,0% соответственно.

Анализ эффективности имипенема показал следующее: в монорежиме препарат оказался эффективным у 8 (42,1%), а в сочетание с другими антимикробными препаратами эффективность имипенема оказалась намного выше у 10 детей с ОЛЛ и достигла 52,6% (таблица 4.4.).

Таблица 4.4. – Назначение антибиотиков на разных этапах химиотерапии у детей с ОЛЛ

Показатель	Этап ХТ	
	Индукция	Консолидация
Антибиотикотерапия	33	20
Антибактериальная терапия 1-го этапа	20 (60,6%)	14 (70,0%)
- в монорежиме	18 (54,5%)	14 (70,0%)
- в комбинации (с вориконазолом)	2 (6,1%)	-
Применение имипенема	13 (39,4%)	6 (30,0%)
Время между началом инфекционного процесса и назначением имипенемом, сутки	5,5 (2-34) 5	5 (2-9)
- >48 часов	8 (24,2%)	4 (20,0%)
Положительный результат от применения имипенема	12 (92,3%)	6 (100%)
- в монорежиме	4 (38,5%)	4 (66,7%)
- в комбинации с другими препаратами:	8 (61,5%)	2 (33,3%)
• вориконазолом	3 (37,5%)	1 (16,6%)
• липидным комплексом амфотерицина-В	1 (12,5%)	-
• моксифлоксацином	1 (12,5%)	-
• каспофунгином	1 (12,5%)	-
• бисептолом 120 мг	1 (12,5%)	1 (16,6%)
• колистином	1 (12,5%)	-

Продолжение таблицы 4.4.

Терапия гранулоцитопении, без антибиотиков.	20 (60,6%)	3 (15,0%)
Повторная антибиотикотерапия в период гранулоцитопении	6 (30,0%)	

Примечания: %- отношение к общему числу группы.

Полноценный клинический эффект от назначения имипенема в монорежиме имел место на этапе консолидации, чем в процессе химиотерапии (индукции), 66,7% и 38,5% соответственно.

Что касается эффективности комбинации имипенема с другими антимикробными препаратами, то следует отметить, что в процессе индукции она была значительно выше, чем в период консолидации, 61,5% и 16,6% соответственно.

Отмена антибактериальных препаратов до полного купирования гранулоцитопении имела место в 23 (43,4%) из 53 случаев, достоверно чаще в процессе проведения химиотерапии, 60,6%, чем на этапе консолидации, 15,0%.

Необходимость повторного назначения антибиотиков возникла у 6 (30%) из 23 случаев отмены антибактериальных препаратов у детей с ОЛЛ.

Следует отметить, что возврат к назначению антибиотиков в процессе индукции имел место у 4%, а на этапе консолидации необходимости в назначении антибиотиков не было.

У детей с ОЛЛ продолжительность антибиотикотерапии в среднем составила 12,2 (3-66) суток и достоверно выше на 34,0% в процессе проведения ХТ, чем в период консолидации (13,4 дней против 10 дней).

Пролонгированность противомикробной терапии при первых симптомах лихорадки составила 11 (3-66) суток, достоверно на 25,0% выше в процессе проведения ХТ, чем на этапе динамического наблюдения 12,5 и 10 суток соответственно. Продолжительность антибактериальной терапии при возвращении к антибиотикотерапии в среднем составила 4 (2-16) суток.

Отдельно была анализирована продолжительность применения имипенем, она в среднем составила 12 (3-48) суток и была больше в процессе ХТ (индукции), чем в процессе динамического наблюдения, 14,4 и 10,0 суток соответственно (таблица 4.5.).

Таблица 4.5. Значение временного фактора в применении антбактериальных средств у детей с ОЛЛ в процессе ХТ

Показатель	Процесс ХТ	
	Период индукции	Период
Продолжительность антибактериальной терапии, сутки	13,4	10
Продолжительность антибактериальной терапии при первом эпизоде инфекции, сутки	12,5	10
Продолжительность антибактериальной терапии при повторном назначении, сутки	4	-
Продолжительность применения имипенем, сутки	14,4	10,0

Нами, исходя из цели и задач нашего исследования, также был проведен анализ положительной динамики антибиотикотерапии при гипертермии неясного генеза, а также, когда имела место верификация инфекционного агента.

В числе причин применения антибиотикотерапии у детей с ОЛЛ, в основном, преобладала лабораторно верифицированная инфекция на 241,6% по сравнению с гипертермией неясной этиологии, 41 из 53 случаев и 12 из 53 случаев соответственно.

При изучении эффекта от антибактериальных препаратов 1-го этапа у детей с ОЛЛ на фоне гипертермии неясного генеза было установлено, что он достиг 75,0%

против 56,1% у детей с ОЛЛ с лабораторно верифицированной инфекцией. В связи с малой эффективностью антибиотиков первого этапа необходимость в применении имипенема возникла достоверно больше при лабораторно верифицированной инфекции, чем при гипертермии с неустановленной причиной, 43,9% и 25,0% соответственно.

Продолжительность антибиотикотерапии достоверно больше на 85,7% отмечалась в группе детей с ОЛЛ с лабораторно верифицированной инфекцией, по сравнению с группой детей с гипертермией с неустановленной причиной.

Из общего количества детей с ОЛЛ (n=53) в процессе индукции летальный исход не имел место. Единственный летальный исход имел место в процессе консолидации у ребёнка с двухсторонней бронхопневмонией, где лабораторно был установлен возбудитель инфекционного процесса.

Подводя итог полученным результатам, следует отметить, что положительная динамика от применения антибиотиков 1-го этапа доходит до 64,1%. Из-за неэффективности антибиотиков первого этапа в 35,8% случаев возникла необходимость назначения имипенема, полное купирование воспалительной реакции в монорежиме имело место в 42,1% случаев.

Необходимость отмены антибактериальных препаратов до купирования гранулоцитопении имела место в 43,3% случаев, достоверно чаще в процессе химиотерапии (индукции).

Следует отметить, что возврат гипертермии имел место только в процессе индукции. Пролонгированность антибиотикотерапии с применением препаратов первого этапа и имипенема в отдельности составила 14 и 12 суток, значительно дольше в процессе индукции (таблица 4.6.).

Весомый эффект антибактериальных препаратов 1-го этапа отмечался в группе детей с гипертермией неясного генеза по сравнению с микробиологически верифицированной инфекцией. Смертность в группе детей с ОЛЛ в процессе консолидации имела место у 1-го ребёнка, по причине двухсторонней бронхопневмонии.

Таблица 4.6. Результаты антибиотикотерапии у детей с ОЛЛ в зависимости от показаний

Показатель	Гипертермия неясной этиологии n= 12	Лабораторно верифицированная инфекция n= 41
Позитивная динамика от антибиотикотерапии 1-го этапа	9 (75%)	23 (56,1%)
- в монорежиме	9 (75%)	20 (48,7%)
- в комбинации с другими препаратами		2 (7,3%)
Назначение имипенем	3 (25,0%)	18 (43,9%)
- результаты применения имипенема в режиме монотерапии	3 (100%)	16 (89,0%)
- в сочетании с другими препаратами	2 (66,7%)	9 (50,0%)
- в сочетании с другими препаратами	1 (33,3%)	7 (39,0%)
Пролонгированность применения антибиотиков, сутки	7	13
Продолжительность антибиотикотерапии имипенемом, сутки	10	14
Инфекционные осложнения ОЛЛ с летальным исходом	0	1

Примечания: %- отношение к общему числу группы.

4.5. Ведение больных детей с острым миелобластным лейкозом и острым лимфобластным лейкозом в период лейкопении без антибиотиков

По мере положительного эффекта от антибиотикотерапии и ликвидации инфекционного процесса в период гранулоцитопении из 230 случаев инфекции в 80 (34,8%) случаях имела место отмена антибиотиков.

Отмена антибактериальных препаратов достоверно чаще имела место в процессе индукции, чем на этапе динамического наблюдения

(консолидации), 72,5% и 27,5% соответственно. Интервал между нормотермией и завершением антибиотикотерапии в среднем составляет 4 дня при гипертермии неясного генеза и 5 суток, когда возбудитель инфекционного процесса имел лабораторное подтверждение.

В связи с активацией инфекционно-воспалительного процесса необходимость в повторной антибиотикотерапии имела место из 80 циклов полихимиотерапии у 24 (30,0%). Рецидив лихорадки на фоне гранулоцитопении зачастую диагностировался на этапе проведения химиотерапии, чем на этапе динамического наблюдения, 26,2% и 3,75% соответственно (таблица 4.7.).

Таблица 4.7. Отмена антибактериальных препаратов в зависимости от интервала времени

Показатель	Индукция	Консолидация
Интервал между нормотермией и отменой антибиотиков, сутки:		
- Гипертермия неясного генеза	5 (2-18)	5 (2-11)
- При лабораторно-доказанной инфекции	4 (2-15)	4 (2-12)
5 (2-18)	5 (2-11)	
Интервал между завершением антибиотикотерапии купированием гранулоцитопении	11 (2-40)*	4(2-21)*

Примечание: *-p<0.01.

Клиническими ситуациями, непосредственно влияющими на повторное применение антибактериальных препаратов, считались степень и продолжительность лейкопении на момент отмены антибиотиков.

Таким образом, по полученным результатам нашей диссертационной работы выявлено, что отмена антибиотиков у больных с ОМЛ и ОЛЛ до завершения периода гранулоцитопении возможна. Ранней отмене антибактериальной терапии способствует снижение осложнений, связанных с побочным эффектом антибиотиков. Повторная гипертермия диагностирована

через 4 суток после завершения антибиотикотерапии в 30,0% и имела место у детей с выраженной гранулоцитопенией. При рецидиве гипертермии положительная динамика имела место в 72% случаев при назначении антибиотиков 1-го этапа, а 28% пациентов получали имипенем из-за слабого клинического эффекта других антибиотиков.

Глава 5. Комплексная интенсивная терапия у детей с острыми лейкозами

Возникновение септических осложнений у детей с ОЛ связано с влиянием эндогенной флоры. У детей на фоне ОЛ нарушаются функции основных органов и систем, что проявляется в виде анемии, дисбаланса иммунной системы, энтеропатии, снижения антиоксидантной системы организма, на фоне которого непатогенная флора становится патогенной[9, 12, 15].

Одним из основных этапов патогенеза критических состояний у больных с острым лейкозом считается развитие гиповолемии, в последствие которого развиваются выраженные микроциркуляторные нарушения во внутренних органах, особенно, в паренхиматозных, а также в тканях.

Нарушение микроциркуляции в организме детей с острым лейкозом является пусковым механизмом в развитии следующих патологических состояний:

- ишемия внутренних органов,
- синдром энтеральной недостаточности,
- нарушение защитно-барьерной функции слизистого покрова кишечника,
- миграция бактерии - транслокация бактерии,
- возникновение инфекционно-воспалительных очагов в органах и тканях,
- синдром полиорганной недостаточности.

С целью восстановления адекватной гемодинамики значение инфузионно-трансфузационной терапии считается основным компонентом в лечении больных острым лейкозом. Проведение неадекватной инфузионно-трансфузационной терапии у детей с острым лейкозом приводит к нарастанию мультиорганной недостаточности.

Целью проведения инфузионно-трансфузационной терапии при остром лейкозе является коррекция и стабилизация гемодинамики, восполнение объема циркулирующей крови, улучшение реологических показателей крови, стабилизация водно-электролитного баланса.

Фармакологический вектор инфузионно-трансфузионной терапии направлен на ликвидацию волемического дефицита объёма циркулирующей крови, стабилизацию гомеостатических и реологических показателей крови.

Для коррекции имеющихся вышеизложенных отклонений от нормы существует несколько видов инфузионно-трансфузионных средств:

- кристаллоиды,
- коллоиды,
- препараты крови.

Основными фармакологическими преимуществами препаратов кристаллоидов является:

- низкая пирогенность,
- не влияют на функцию почек,
- отсутствие отрицательного действия на иммунную систему,
- не нарушает гемостаз.
- коррекция водно-электролитного баланса.

Несмотря на имеющиеся преимущества кристаллоиды не лишены недостатков. Основным недостатком кристаллоидов являются следующие:

- быстро покидает сосудистое русло, основная масса растворов в первые часы после инфузии перестраивается в межклеточное пространство,
- при чрезмерной инфузии кристаллоидов вероятность отечного синдрома резко возрастает.

Учитывая вышеизложенное, для восполнения объёма циркулирующей крови наряду с кристаллоидами необходимо применять по показаниям коллоиды и препараты крови. Для коррекции нарушения гемостаза наиболее оправданным является трансфузия свежезамороженной плазмы. Показанием для трансфузии свежезамороженной плазмы у детей с острым лейкозом является удлинение времени свёртываемости по Ли Уайту более 7 минут.

В таких случаях трансфузии свежезамороженной плазмы проводят из расчёта 10-15 мл/кг веса детей с острым лейкозом.

Так как основным механизмом развития гиповолемии у детей с острым лейкозом является нарушение кроветворения, развитие анемии и тромбоцитопении, необходимо восполнение этих дефицитов.

Показанием для гемотрансфузии является снижение гемоглобина ниже 70г/л. Для снижения отрицательных эффектов гемотрансфузии у больных с острым лейкозом по возможности необходимы трансфузии отмытыми эритроцитами.

Показанием для трансфузии тромбоцитарной массы у детей с острым лейкозом является снижение тромбоцитов крови ниже $50 \times 10^9/\text{л}$.

При остром лейкозе снижается уровень лейкоцитов крови. При снижении уровня лейкоцитов ниже $2 \times 10^9/\text{л}$ имеются прямые показания трансфузии лейкоцитарной массы детей с острым лейкозом.

По мере развития патологии отмечается угнетение нормального кроветворения, проявляющееся усилением анемии и снижением количества тромбоцитов. Иногда снижение гемоглобина и тромбоцитов связано с аутоиммунной реакцией, что проявляется позитивной пробой Кумбса, ретикулоцитозом, умеренной желтушностью кожных покровов и повышением уровня непрямого билирубина крови [21, 36].

Реакция гепатоцитов на агрессию химиопрепаратов, используемых в качестве основного метода терапии острого лейкоза у детей, носит вторичный характер, непосредственно связанный с токсическим влиянием неопластического процесса и гепатотоксичностью противоопухолевых препаратов [45].

В качестве клинического ориентира для повторного применения антибактериальных препаратов выступает нормализация показателей периферической крови, что отмечается увеличением количества нейтрофилов и тромбоцитов. Это доказывает проведенное исследование с учетом основных факторов прогноза, что случаи повторной гипертермии снизились до 8% [23, 34, 50, 63, 64].

Нередко в современных программах терапии у детей с острым лейкозом, которые всегда имеют нарушение в системах гомеостаза и угнетение иммунных показателей, вероятность развития септических осложнений очень высока, что

становится основным фактором, влияющим на исход лечения при данном заболевании. Адекватный подход в лечении детей с патологией системы крови позволил добиться удовлетворительных результатов и стабилизации показателей крови в период ремиссии. Оптимизация стандартов и клинических протоколов в терапии этой категории детей позволил длительную ремиссию, более 80% [11, 142].

Известно, что применение химиопрепаратов в терапии детей с острым лейкозом приводит к синдрому эндогенной интоксикации, что негативно влияет на самочувствие пациента. Химиопрепараты агрессивно действуют на функции печени, что приводит к нарушению функции последнего. Повышается уровень билирубина крови, пациенты жалуются на тошноту и рвоту.

Для устранения симптомов синдрома эндогенной интоксикации, вызванной химиопрепаратами, параллельно с проведением курса химиотерапии у больных с острым лейкозом необходимо проведение дезинтоксикационной терапии с использованием дезинтоксикационных препаратов.

В настоящее время в практике успешно применяются препараты реамберина и ремаксола.

Применение реамберина и ремаксола в комплексной терапии даёт положительный результат, благодаря антиоксидантному и дезинтоксикационному эффекту.

Из исследуемых детей с ОЛ 30 (35,3%) детей по тяжести общего состояния госпитализированы в ОРИТ. Из них 16 (18,8%) детей составили с ОМЛ, из них 6 (37,5%) детей поступили в тяжелом состоянии в ОРИТ до получения химиотерапии, 10 (62,5%) детей поступили в тяжелом состоянии в ОРИТ после получения от четырёх до шести курсов противоопухолевой химиотерапии, 14 (16,4%) детей с ОЛЛ, из них 5 (35,7%) детей поступили в тяжелом состоянии в ОРИТ до получения химиотерапии, 9 (64,3%) детей поступили в тяжелом состоянии в ОРИТ после получения от трёх до пяти курсов противоопухолевой химиотерапии. Тяжесть состояния оценивалась по шкале ECOG, составила 3-4 балла.

При поступлении в ОРИТ детей с ОЛЛ и ОМЛ в проведении комплексной

интенсивной терапии у детей с ОЛ мы придерживались федеральной клинической рекомендации по диагностике и лечению детей с ОЛЛ и ОМЛ, Советов ассоциаций гематологов и онкологов РФ и Республики Таджикистан.

Применение КИТ у детей с ОЛ было направлено в основном на принципиальные подходы проведения критическим больным, так как у них комплексные сложные нарушения, вызывающие осложнения гомеостаза, органов и систем.

При выборе терапии учитывались тяжесть состояния, показатели периферической крови, данные биохимических анализов, состояние гомеостаза и характер органных нарушений, периоды заболеваемости, сопутствующие патологии, а также другие показатели.

Программа КИТ у больных с ОМЛ и ОЛЛ, проводимая в отделении гематологии ГУ НМЦ РТ «Шифобахш», курируемая ГУ «РНКЦ ПиДХ» МЗиСЗН РТ, основывается на общих принципах с учетом индивидуальных особенностей:

во-первых, устранение анемии, восстановление кислородной емкости крови, гиповолемии, нарушения гемодинамики, которые достигаются путем нормализации транскапиллярного обмена, гидродинамического, онкотического и осмолярности в плазме крови;

во-вторых, проведение комплекса мероприятий, направленных на стабилизацию регионарной и центральной гемодинамики, микроциркуляции и реологии крови;

в-третьих, устранение кризиса смешанной гипоксии, путем устранения нарушения дыхания, улучшение кислородотранспортной функции крови, и кислородотерапии;

в-четвертых, коррекция нарушений водно-электролитного, белкового обмена, гемостаза, КОС, покрытие энергозатрат, профилактика ДВС-синдрома и СПОН;

в-пятых, при необходимости противомикробная терапия, терапия воспалительных и септических осложнений.

Исходя из цели и задач нашего исследования, мы изучали 2 группы больных

с ОЛ, получивших КИТ двумя схемами.

1 группа - больные с ОЛ получали стандартную терапию по протоколу BFM - 2012 и ALL - 2015 МБ, в который входило применение винкристина из расчёта 1,5мг/м² в течение 4 недель, даунорубицин 35мг/м² - 4 недели, цитозар 75/ м² - 4 недели. Преднизолон по 2мг/кг 4-6 недель с постепенным снижением, панангин 5-10мг/кг или аспаркам 5-10 мг/кг, аспарагиназа 5000 ЕД/м² - 1-3 дня. В качестве заместительной терапии были применены компоненты крови, колониостимулирующие факторы (нейпомакс, филграстим) через каждые 1,5-2 месяца повторение курса. Метотрексат 30 мг/м²,мелкаптопурин - 50мг/м² постоянно, мелкоптокрин (без поражения головного мозга). Лечение нейролейкоза: вводится эндолюмбально: дексаметазон - 1,0мл. Метотрексат - 12мг/м², цитозар 30 мг/м².

Из 16 больных в 7 случаях возникла необходимость в трансфузии эритроцитарной массы, в 2 случаях в связи с нарушением выделительной функции почек была проведена трансфузия отмытыми эритроцитами. Показанием для гемотрансфузии у этих пациентов было критическое снижение уровня гемоглобина ниже 70 г/л, и эритроцитов ниже 2,4x10¹²/л. В случаях тромбоцитопении ниже 50x10⁹/л была проведена трансфузия тромбоцитарной массы. При снижении уровня лейкоцитов ниже 2x10⁹/л у 5 детей в процессе и после полихимиотерапии возникла необходимость в проведении трансфузии лейкоцитарной массы. Следует отметить, что стандартный объём лейкоцитарного концентрата от 200 до 400 мл, а для пациентов детского возраста с гематологическими патологиями объём составляет 50-70 мл. Для улучшения реологии крови были использованы реосорбилакт из расчёта 5-6мл/кг веса, латрен из расчёта 3-4мл/кг веса, актовегин – 2,0 мл в/в.

2 группа - больные с ОЛ дополнительно к стандартной схеме в программу КИТ включен реамберин в сочетании с ремаксолом. Эти препараты способны защищать организм пациента с ОЛ от токсичности химиопрепаратов, используемых при лечении ОЛ, при этом не снижают противоопухолевые действия химиопрепарата.

КИТ, проведенная по второй схеме 2 группы, показала значительные положительные результаты по сравнению с традиционной стандартной схемой терапии, проведенной у детей 1 группы с ОЛ. Показатели гемостаза, электролитов и биохимических анализов достоверно улучшились, во 2 группе больше, чем 1 группе (таблица 5.1 и 5.2).

Показатели ВСК по Ли-Уайту статистически достоверно повышаются на 36,7% ($p<0.001$) у больных при поступлении по сравнению с контрольной группой. После проведения КИТ традиционной схемы отмечается статистический достоверное повышение на 26,7% ($p<0.001$) по сравнению с показателями при поступлении и на 7,3% снижено по сравнению с показателями ВСК контрольной группы у больных 1 группы. У больных с ОЛ 2 группы после КИТ отмечается недостоверное снижение на 6,7% по сравнению с контрольной группой, достоверное повышение на 21,9% ($p<0.01$) по сравнению с показателями при поступлении и на 15,8% ($p<0.001$) по сравнению с показателями 1 группы после лечения, что указывает на большую эффективность проведенной терапии у 2 группы чем 1 группы. В показателях АЧТВ при поступлении по сравнению с контрольной группой отмечается достоверное их повышение у больных с ОЛ на 13,1% ($p<0.01$). При сравнении показателей АЧТВ у 1 группы после лечения отмечается тенденция к повышению на 2,9% АЧТВ по сравнению с контрольной группой и снижение на 8,9% ($p<0.001$) по сравнению с показателями при поступлении.

У 2 группы показатели АЧТВ после лечения отмечаются тенденцию к снижению на 4,5% АЧТВ по сравнению с контрольной группой, статистически достоверное снижение на 15,6% ($p<0.001$) по сравнению с показателями при поступлении и на 7,3% отмечается тенденция снижения по сравнению с 1 группой после лечения.

Показатели МНО при поступлении по сравнению с контрольной группой отмечаются статистически достоверное их повышение у больных с ОЛ на 11,1% ($p<0.05$) (таблица 5.1.).

Таблица 5.1. – Показатели гемостаза после КИТ у детей с острым лейкозом

Показатель	Контрольная группа, n=20	ОЛ при поступление, n=30	1 группа после КИТ, n=16	2 группа после КИТ, n=14
ВСК по Ли-Уайту, мин	6,0±0,3	8,2±0,5 +36,7% ***	7,6±0,1 +26,7% *** +7,3%	6,4±0,2 +6,7% 21,9% ** 15,8% ***
АЧТВ, сек	37,4±1,2	42,3±1,09 +13,1% **	38,5±1,08 +2,9% -8,9% *	35,7±1,1 -4,5% -15,6% *** -7,3% ^t
МНО	1,08±0,5	1,2±0,2 +11,1% *	1,11±0,3 +2,8% -7,5%	1,05±0,2 -2,8% -12,5% *** -5,4% *
Фибриноген, г/л	3,6±0,16	2,26±0,2 -37,2% ***	2,99±0,1 -16,9% ** +32,3% *	3,4±0,2 -5,5% +50,0% *** +13,7% *
ВС гепарина, сек	7,8±0,3	10,3±0,2 +32,0% ***	9,7±0,3 +24,3% *** -5,8% *	9,0±0,2 +15,4% *** -12,6% *** -7,2% *
АТIII, %	86,6±3,1	88,6±4,1 +2,3%	87,7±3,2 +1,3% -1,01%	86,8±3,3 +0,2% -2,1% -1,0%
ФАК, %	16,5±1,4	18,4±1,1 +11,5% ^t	17,6±1,2 +6,7% -4,3%	16,9±1,2 +2,4% -8,1% -4,0% ^t
Д-димер, нг/мл	250,6±37,7	360,5±21,0 +43,6% ***	320,7±14,2 +27,7% * -11,1% ^t	280,6±11,5 +11,7% ^t -22,2% ** -12,5% *

Продолжение таблицы 5.1.

Hb, г/л	125,6±5,4	86,1±4,3 -31,5% ***	100,2±6,1 -20,4% ** +16,3% *	106,3±5,8 -15,6% * +23,2% ** +6,0% †
Ht, %	40,2±2,2	33,0±1,1 -17,9% **	36,0±1,6 -10,4% † +9,0% †	38,3±2,3 -4,7% +16,0% * +6,4% †
Тромбоциты, $10^9 \times \text{л}^{-1}$	280,8±16,4	205,3±12,5 -26,8% ***	220,7±13,8 -21,6% ** +7,3%	240±11,5 -14,5% * +17,0% * +9,0% †

Примечание: * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, %- первый ряд отношений при поступлении и группы к контрольной группе, второй ряд отношений 1 группы к поступлению, третий ряд отношений 2 группы к 1 группе.

Показатели МНО у 1 группы после проведенного лечения отмечаются тенденцию к повышению на 2,8% МНО по сравнению с контрольной группой и снижение на 7,5% по сравнению с показателями при поступлении. При сравнении показателей МНО у 2 группы после лечения отмечается недостоверное снижение на 2,8% МНО по сравнению с контрольной группой, достоверное снижение на 12,5% ($p<0.001$) по сравнению с показателями при поступлении и на 5,4% ($p<0.05$) достоверное снижение по сравнению с 1 группой после лечения.

При анализе показателей фибриногена у детей с ОЛ при поступлении отмечаются выраженные нарушения: при сравнении достоверно на 37,2% ($p<0.001$) были снижены по сравнению с нормой. После проведения лечения в двух различных схемах отмечаются разные результаты: у больных с ОЛ первой группы уровень фибриногена снижен на 16,9% ($p<0.01$) по сравнению с нормой, достоверно повышен на 32,3% ($p<0.05$) по сравнению с показателем при поступлении у больных с ОЛ (таблица 5.1). У детей 2 группы с ОЛ после комплексной интенсивной терапии по сравнению с 1 группой отмечается значительное улучшение показателей фибриногена, что указывает на

эффективность 2 схемы терапии: по сравнению с показателями фибриногена при поступлении отмечается достоверное повышение фибриногена на 50,0% ($p<0.001$) и на 13,7% ($p<0.05$) по сравнению с 1 группой, а по сравнению с нормой отмечается недостоверное снижение на 5,5% показателей фибриногена.

При сравнительном анализе ВС гепарина у контрольной группы и при поступлении отмечается: достоверное повышение этих показателей на 32,0% ($p<0.001$) при поступлении по сравнение с контрольной группой. Сравнительный анализ после проведенного лечения у больных 1 группы показал достоверное повышение ВС гепарина на 24,3% ($p<0.001$) по сравнению с контрольной группой и снижение на 5,8% ($p<0.05$) по сравнению с показателями при поступлении. Следует отметить, что оптимизированная КИТ у больных 2 группы дала положительный эффект: показатель ВС гепарина у больных 2 группы достоверно повышен на 15,4% ($p<0.001$) по сравнению с контрольной группой, достоверно снижен на 12,6% ($p<0.001$) по сравнению с показателем ВС гепарина при поступлении, а при сравнении с 1 группой отмечается достоверное снижение на 7,2% ($p<0.05$) (таблица 5.1).

Показатель АТIII при поступлении у детей с ОЛ был повышен на 2,3%, а у больных 1 группы после лечения повышен на 1,3% по сравнению с контрольной группой. АТIII после лечения у больных 1 группы снижен на 1,01% по сравнению с показателями АТIII при поступлении. Показатель АТIII у больных 2 группы после КИТ недостоверно повысился на 0,2% по сравнению с показателем АТIII при поступлении, и у больных 1 группы после КИТ снижен на 2,1% и 1,0% соответственно.

В показателях ФАК при поступлении у детей с ОЛ был тенденция к повышению на 11,5% по сравнению с контрольной группой. При сравнении показателей ФАК у больных 2 группы после КИТ с показателями ФАК при поступлении отмечается снижение на 4,3%, а по сравнению с контрольной группой повышение на 6,7%. Проведенная оптимизированная КИТ у больных 2 группы показала больше эффект, чем в 1 группе. Отмечается недостоверное повышение ФАК на 2,4% по сравнению с контрольной группой. При сравнении с показателями

ФАК при поступлении отмечается снижение на 8,1%, а при сравнении с 1 группой на 4,0%.

Как известно Д-димер является маркером ДВС-синдрома и этот показатель был достоверно повышен при поступлении на 43,6% ($p<0.001$) по сравнению с показателями контрольной группы. Показатели Д-димера после лечения у больных заметно улучшились во 2 группе, чем 1 группе, по сравнению с показателями при поступлении: у больных 1 группы по сравнению с контрольной группой и данными при поступлении показатель Д-димера достоверно повышен на 27,7% ($p<0.05$) и отмечается тенденция к снижению на 11,1% соответственно; у больных 2 группы по сравнению с контрольной группой, показатели при поступлении и 1 группы после лечения показатель Д-димера отмечает тенденцию к повышению на 11,7%, достоверно снижен на 22,2% ($p<0.01$) и на 12,5% ($p<0.05$) соответственно, что указывает на эффективность оптимизированной комплексной интенсивной терапии у больных 2 группы.

Как правило, течение ОЛ сопровождается снижением гемоглобина, что неизбежно приводит к анемии тяжелой степени. Поэтому, исходя из цели и задач нашего исследования, мы изучали уровень Hb у детей с ОЛ при поступлении, где отмечалось достоверное снижение Hb на 31,5% ($p<0.001$) по сравнению со здоровыми детьми (контрольная группа). После получения целенаправленного антианемического лечения у больных 2 группы по сравнению с контрольной группой, данные при поступлении и данные после лечения у больных 1 группы, показатель Hb достоверно снижен на 15,6% ($p<0.05$), достоверно повышен на 23,2% ($p<0.01$) и наблюдается тенденция к повышению на 6,0% соответственно, что указывает на эффективность оптимизированной комплексной интенсивной терапии у больных 2 группы; у больных 1 группы по сравнению с контрольной группой и данными при поступлении показатель Hb достоверно снижен на 20,4% ($p<0.01$) и достоверно повышен на 16,3% ($p<0.05$) соответственно.

При исследовании показателей Ht у больных с ОЛ при поступлении отмечается достоверное снижение Ht на 17,9% ($p<0.01$) по сравнению с данными со здоровыми детьми, которые входят в контрольную группу. После проведенной

КИТ в разных схемах у больных 1 группы по сравнению с контрольной группой и данными при поступлении показатель Ht отмечает тенденцию к снижению на 10,4% и тенденцию к повышению на 9,0% соответственно; а у больных 2 группы по сравнению с контрольной группой данные при поступлении и данные после лечения у больных 1 группы показатель Ht недостоверно снижен на 4,7%, достоверно повышен на 16,0% ($p<0.05$) и тенденция к повышению на 6,4% соответственно, что указывает на эффективность схемы КИТ, проведенной у больных 2 группы.

Так как ОЛ относится к заболеваниям кроветворных органов, тромбоцитопения при данной патологии неизбежна. Доказательством этого является достоверное снижение тромбоцитов у детей с ОЛ при поступлении на 26,8% ($p<0.001$) по сравнению с контрольной группой. Однако, после КИТ количество тромбоцитов заметно увеличивается в обеих группах, больше во 2 группе: отмечается достоверное снижение уровня тромбоцитов во 2 группе на 14,5% ($p<0.05$) по сравнению с контрольной группой, когда этот показатель по сравнение с контрольной группой при поступлении был снижено на 26,8% ($p<0.001$); у больных 1 группы снижение количества на 21,6% ($p<0.01$) по сравнению с контрольной группой, а по сравнению с показателям тромбоцитов при поступлении отмечается повышение на 7,3%. Другим доказательством эффективности 2 схемы КИТ является то, что у детей 2 группы достоверно повышено количество тромбоцитов на 17,0%($p<0.05$), чем у больных 1 группы, и тенденция к повышению на 9,0% по сравнению с данными, полученными при поступлении.

Таким образом, проведенное исследование показателей гемостаза выявило значительное отклонение от норм этих показателей при поступлении у детей с ОЛ. Проведённая комплексная интенсивная терапия в 2 схемах дает ожидаемые положительные результаты в обеих группах. Однако, при сравнении межгрупповых данных отмечается значительное улучшение показателей гемостаза у детей с ОЛ 2 группы по сравнению с 1 группой, что связано больше всего с патогенетически основанной проведенной 2 схемой оптимизированной

комплексной терапии больных, страдающих острым лейкозом.

Исходя из цели и задач нашего исследования, мы также изучили показатели биохимических анализов крови, для определения степени нарушений гомеостаза у больных детей с ОЛ, а также влияние проведённой КИТ по 2 схемам.

При поступлении у больных с ОЛ показатель общего белка крови достоверно снижен на 17,9% ($p<0.01$) по сравнению с контрольной группой. После КИТ показатель общего белка крови в обеих группах повысился, больше у больных 2 группы. Отмечается достоверное снижение общего белка у больных 1 группы после лечения по сравнению с контрольной группой на 8,5% ($p<0.05$) и тенденция к повышению на 11,4% по сравнению с показателем при поступлении. Недостоверное снижение на 4,7% общего белка по сравнению с контрольной группой, а также достоверное повышение на 16,0% ($p<0.01$) по сравнению с показателями при поступлении и тенденция к повышению на 4,2% по сравнению с 1 группой указывают на большую эффективность 2 схемы терапии.

При поступлении у больных с ОЛ показатель общего билирубина крови достоверно повышен на 50,1% ($p<0.01$) по сравнению с контрольной группой. После КИТ показатель общего билирубина крови в обеих группах снизился, больше у больных 2 группы. Отмечается тенденция к повышению общего билирубина у больных 1 группы после лечения по сравнению с контрольной группой на 25,8% и снижение на 16,7% по сравнению с показателем при поступлении. Недостоверное повышение на 6,7% общего билирубина по сравнению с контрольной группой, а также достоверное снижение на 29,3% ($p<0.01$) по сравнению с показателем при поступлении и тенденция к снижению на 15,1% по сравнению 1 группой указывают на большую эффективность 2 схемы комплексной интенсивной терапии.

При поступлении у больных с ОЛ показатель мочевины крови достоверно повышен на 77,8% ($p<0.01$) по сравнению с контрольной группой. После КИТ показатель мочевины крови в обеих группах повысился, больше у больных 2 группы. Отмечается достоверное повышение мочевины крови у больных 1 группы после лечения по сравнению с контрольной группой на 46,3% ($p<0.05$) и тенденция

к снижению на 17,7% по сравнению с показателем при поступлении. Повышение на 18,5% мочевины крови по сравнению с контрольной группой, а также достоверное снижение на 33,3% ($p<0.001$) по сравнению с показателем при поступлении и тенденция к снижению на 18,9% по сравнению с 1 группой указывают на большую эффективность 2 схемы КИТ.

При поступлении у больных с ОЛ показатель креатинина крови достоверно повышен на 31,6% ($p<0.001$) по сравнению с контрольной группой. После КИТ показатель креатинина крови в обеих группах снизился, больше у больных 2 группы, чем 1 группы.

Отмечается тенденция к повышению креатинина крови у больных 1 группы после лечения по сравнению с контрольной группой на 14,8% и достоверное снижение на 12,7% ($p<0.05$) по сравнению с показателем при поступлении (таблица 5.2.).

Таблица 5.2. Показатели биохимических анализов крови после КИТ у детей с острым лейкозом

Показатель	Контрольная группа, n=20	ОЛ при поступлении, n=30	1 группа после КИТ, n=16	2 группа после КИТ, n=14
Общий белок крови, г/л	68,2±2,6	56,2±3,0 -17,9% **	62,4±1,1 -8,5% * +11,4% t	65,1±1,2 -4,7% +16,0% ** 4,2% t
Общий билирубин крови, ммоль/л	16,3±2,1	24,6±2,3 +50,1% **	20,5±1,6 +25,8% t -16,7% t	17,4±1,5 +6,7% -29,3% ** -15,1% t
Мочевина крови, мг	5,4±1,3	9,6±0,6 +77,8% **	7,9±1,2 +46,3% * -17,7% t	6,4±1,1 +18,5% -33,3% * -18,9% t

Продолжение таблицы 5.2.

Креатинин крови, мг	83,6±4,7	110,2±2,2 +31,6% ***	96,3±5,7 +14,8% ^t -12,7% *	88,6±4,2 +6,0% -19,4% *** -7,7% ^t
Калий, ммоль/л	4,1±1,3	3,3±1,2 -19,5%	3,9±1,3 -4,9% +18,2%	4,2±0,8 +2,4% +27,3% +7,7%
Натрий, ммоль/л	136,2±3,5	146,1±3,0 +7,3% *	140±2,0 +2,9% -4,1%	137,2±1,3 +0,7% -6,2% -2,1%
Ca⁺², ммоль/л	2,5±0,01	2,01±0,02 -20,0% ***	2,11±0,01 -15,6% *** +5,0% *	2,2±0,02 -12,0% ** +9,4% * +4,3% *

Примечание: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, % - первый ряд отношений при поступлении и группы к контрольной группе, второй ряд отношений 1 группы к поступлению, третий ряд отношений 2 группы к 1 группе.

Недостоверное повышение на 6,0% креатинина крови по сравнению с контрольной группой, а также достоверное снижение на 19,4% (p<0.001) по сравнению с показателем при поступлении и тенденция к снижению на 7,7% по сравнению с 1 группой указывают на большую эффективность 2 схемы оптимизированной КИТ.

При поступлении у больных с ОЛ показатель калия крови достоверно снижен на 19,5% (p<0.05) по сравнению с контрольной группой. После КИТ показатель калия крови в обеих группах статистически повысился, больше у больных 2 группы. Отмечается снижение калия крови у больных 1 группы после

лечения по сравнению с контрольной группой на 4,9% и повышение на 18,2% по сравнению с показателем при поступлении. Недостоверное повышение калия крови на 2,4% по сравнению с контрольной группой, а также достоверное повышение на 27,3% по сравнению с показателем при поступлении и повышение на 7,7% по сравнению с 1 группой указывают на большую эффективность 2 модернизированной схемы терапии.

При поступлении у больных с ОЛ показатель натрия крови достоверно повышен на 7,3% ($p<0.05$) по сравнению с контрольной группой. После проведения КИТ показатель натрия крови в обеих группах снизился, больше у больных 2 группы. Отмечается недостоверное повышение натрия крови у больных 1 группы после лечения по сравнению с контрольной группой на 2,9% и снижение на 4,1% по сравнению с показателем при поступлении. Недостоверное повышение на 0,7% натрия крови по сравнению с контрольной группой, а также достоверное снижение на 6,2% ($p<0.05$) по сравнению с показателем при поступлении и снижение на 2,1% по сравнению с 1 группой указывает на большую эффективность 2 схеме КИТ.

При поступлении у больных с ОЛ показатель Ca^{+2} крови достоверно снижен на 20,0% ($p<0.001$) по сравнению с контрольной группой. После КИТ показатель Ca^{+2} крови в обеих группах снизился, больше у больных 2 группы. Отмечается достоверное снижение Ca^{+2} у больных 1 группы после лечения по сравнению с контрольной группой на 15,6% ($p<0.001$) и повышение на 5,0% ($p<0.05$) по сравнению с показателем при поступлении. У больных 2 группы недостоверное снижение на 12,0% ($p<0.01$) Ca^{+2} по сравнению с контрольной группой, а также достоверное повышение на 9,4% ($p<0.05$) по сравнению с показателем при поступлении и повышение на 4,3% ($p<0.05$) по сравнению с больными 1 группы указывают на большую эффективность второй оптимизированной схемы КИТ, проведенной у 2 группы.

Таким образом, проведенное нами исследование показателей биохимии крови выявило, что у всех исследуемых детей с ОЛЛ и ОМЛ при поступлении по сравнению с контрольной группой они были нарушены. Эти изменения связаны, прежде всего, с отрицательным влиянием препаратов, применяемых с целью

химиотерапии. При проведении своевременной комплексной интенсивной терапии коррекция этих нарушений отмечается в обеих группах, однако, более эффективное улучшение отмечается во 2 группе. Это в первую очередь связано с применением оптимизированной комплексной интенсивной терапии у больных 2 группы. Применение реамберина и ремаксола в комплексной терапии даёт положительный результат, благодаря антиоксидантному и дезинтоксикационному эффекту.

Глава 6. Обсуждение результатов исследования

Оптимизированные схемы химиотерапии дают возможность достичь 40-50% общей пятилетней выживаемости детей острыми лейкозами. Адаптированная сопроводительная терапия в процессе ХТ у детей с ОЛ выступает в качестве основного фактора эффективности противоопухолевого лечения.

Осложненное клиническое течение в процессе терапии ОЛ в виде инфекционно-воспалительного процесса всегда отрицательно влияет на результат лечения. Своевременная диагностика и коррекция инфекционного процесса один из ключевых моментов в терапии ОЛ у детей.

Научный вектор нашей диссертационной работы был направлено на изучение клинико-лабораторных факторов, непосредственно влияющих на терапию инфекционно-воспалительного процесса у детей с различными формами ОЛ на различных этапа ХТ и в период динамического наблюдения.

Исследование проведено среди детей с впервые диагностированными ОМЛ и ОЛЛ, поступивших на лечение в клинические отделения детской гематологии НМЦ РТ «Шифобахш», курируемого ГУ «РНКЦ ПиДХ» МЗиСЗН РТ и ООЦ г Курган-Тюбе с 2015 по 2020 гг. Диагностику инфекционных осложнений проводили согласно принятым в современной гематологии подходам, включавшим исследование гемокультуры, галактоманнана, КТ, МРТ и УЗИ.

В исследование были включены 85 больных с впервые диагностированными острыми лейкозами, из них было 32 больных с ОМЛ и 53 больных с ОЛЛ.

Для объективизации оценки состояния детей пользовались шкалами оценки острых и хронических изменений состояния здоровья APACHE-II и оценки полиорганной дисфункции MODS-II. Шкала APACHE-II дает возможность прогнозировать вероятность летального исхода, а шкала MODS-II - оценить степень полиорганной недостаточности (ПОН), длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и прогноз для детей с ОЛЛ.

Было изучено влияние полихимиотерапии на состояние флоры и характер изменений бактерий. После завершения клинико-лабораторных, инструментальных исследований данные систематизировались в индивидуально

разработанных нами анкетах с последующим их занесением и обработкой на персональном компьютере.

В работе использованы материалы отчетов Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, данные статистических сборников Республиканского центра медицинской статистики и информации Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

У детей основной группы с ОЛЛ бронхопневмония преобладал над другими видами инфекционных осложнений. У детей с ОЛЛ гипертермия неясной этиологии преобладала над бактериемией в период консолидации 7,0 против 5,0 и наоборот, бактериемию регистрировали чаще, чем лихорадку неясной этиологии, в индукции 7,0 против 3,0 на фоне использования антибактериальных препаратов ($p<0,001$).

Следует отметить, что в процессе индукции и консолидации диагностировано 10 случаев бактериемии. Бактериологический анализ показал, что наличие одного возбудителя имеет место в 8 (80,0%), а в 2 (20,0%) сочетание нескольких возбудителей (*K. pneumoniae* и *E. asburiae*, *E. coli* и *C. youngae*, *B. cereus* и *E. faecalis*).

Лидирующую позицию среди возбудителей бактериемии занимают *E. coli* (24%) и *Salmonellaspp.* (23%), далее следовали *K. pneumoniae* (15%), *S. aureus* (9%) и *B. cereus* (10%), реже выявляли *E. faecalis* (5%), *E. asburiae* (8%) и *C. youngae* (6%).

Следует отметить, что среди грамотрицательных микроорганизмов имели место энтеробактерии ($n = 10$), причем, *Salmonellaspp.* (30%) конкурировали с *E. coli* (30%) и *K. Pneumonia*(20%).

Бактериологические анализы указали на одинаковое соотношение как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов (51,0% и 49,0%). Лидирующее место занимают *E.coli* (30,0%), *Streptococcus* групп (20,0%) и *S. epidermidus* (11,0%).

В период прогрессирования клинической и гематологической картины были изучены показатели иммунитета у детей с ОЛЛ. Достоверно установлено угнетение

общего количества лейкоцитов до 3,3 т/л со значительным наличием лимфоцитов - 87±9,9% ($p<0,05$), абсолютное количество составило 2,9 т/л ($p<0,05$) за счет нарастания незрелых лимфобластных клеток и выброса их в циркулирующую кровь, что приводит к повышению относительного количества лимфоцитов.

При изучении результатов иммуннофенотипирования показателей лимфоцитов установлено угнетение всех параметров зрелых Т-лимфоцитов (СД3) -0,9 т/л и 42,7% соответственно ($p<0,05$), а также наблюдалось угнетение их популяций: СД4 до $41,7\pm3,6\%$, СД8 до $21,7\pm2,4\%$ ($p<0,05$). Результаты анализа проведенного курса химиотерапии у больных ОМЛ на этапах лечения (начало, индукция и середина консолидации) по схеме AUBFM 90. Из 32 больных с ОМЛ в начале проведения программной химиотерапии констатированы 87% гранулоцитопении и на этапах проведения терапии уменьшилось до 76%. Одно из основных побочных действий химиотерапии это дисфункция желудочно-кишечного тракта с проявлением энтеральной недостаточности. Нами для профилактики и коррекции этих нарушений до и на этапах лечения применялись пробиотики.

Основным показанием к применению антибактериальных препаратов была клинически установленная инфекция у 46% в процессе индукции и у 31,0% на этапе консолидации, одно или двухсторонняя пневмония имела место у 24 и 11 соответственно. Инфекционный процесс с поражением мягких тканей на фоне консолидации заметно выше, чем в период индукции, 19 и 13 случаев соответственно. Следует отметить, что в процессе проведенной ХТ в 66 (37,3%) случаях была установлена гипертермия неясной этиологии, что послужило показанием для назначения антибиотиков. Гипертермия неясной этиологии в процессе консолидации диагностирована на 20,0% больше, чем в период индукции.

В момент госпитализации в клинику у 71(83,5%) из 85 обследованных больных детей с ОМЛ имелись септические проявления различного генеза: золотистый стафилококк - у 15 (17,6%), стрептококк - у 7 (8,2%). У детей старше года грамотрицательная флора (стрептококк) высеяна у равного числа детей - по

19 (22,3%). Исследованием микрофлоры пищеварительного тракта у больных детей с острым лейкозом установлено, что при поступлении у 27 пациентов обнаружен стрептококк (31,8%), а комбинация нескольких флор наблюдалась у 16 больных (18,8%).

При проведении комплексной терапии флора кишечника изменялась, и нарастал процент кишечной палочки - до 20%. Необходимо отметить, что в момент поступления и в фазе активного процесса значительно преобладали золотистый стафилококк и стрептококк (35,8%) у детей контрольной группы. Следовательно, у больных с ОЛЛ количество бифидумбактерий несколько снизилось, и они составляют 31,2% и 12,1%.

При применении комплексной терапии с учетом бактериологических аспектов антибиотиков по чувствительности их можно условно разделить на три группы. При этом более эффективной оказалась группа цефалоспоринового ряда: к ним чувствительность сохранялась у более 60% золотистых стафилококков. Указанные препараты необходимо использовать с учетом возраста, массы и, особенно, бактериологических показателей.

Во второй группе использовались те группы препаратов, к которым в большинстве случаев микробы имели резистентность вследствие длительного применения.

У больных детей с нарушениями дисбиоза кишечника и проявлениями энтеральной недостаточности наблюдается угнетение бифидумбактерий и увеличение комбинации золотистых стафилококков и кишечной палочки.

При бактериологическом исследовании, проведенном у больных I-II групп с нарушением дисбиоза кишечника и патологическими изменениями флоры полости зева и кала, выявлено снижение бифидумбактерий и нарастание золотистого стафилококка.

Таким образом, изменения бактериологических показателей флоры кишечника у больных с лимфобластным лейкозом зависят от изменения и дисфункции органов, что определяет диагностику и прогноз при терапии и

обоснованном проведении химиотерапии. Декомтаминация определяет тактику педиатрического лечения с целью профилактики осложнений.

Бактериологическое исследование детей на начальном этапе химиотерапии показало изменения биоценоза кишечника: I степени у 43,6%; II степени у 40,66% пациентов; у 9,3% детей выявлено нарушение флоры кишечника III степени, обследованных в III периоде, IV степени - также у 9,5% пациентов.

У 60,1% детей до начала терапии обнаружено 10^9 КОЕ/г бифидобактерий, а у 9,33% исследованных пациентов до проведения полихимиотерапии бифидобактерии не обнаружены.

В процессе полных 199 курсов химиотерапии необходимость в использовании антибиотиков возникла в 177 случаях. Применение антибактериальных средств меньше наблюдалось на этапе индукции (86), чем в период динамического наблюдения (консолидации) (91), спектр антибиотиков и полученные результаты отражены в нашей работе.

При использовании антибиотиков первого этапа позитивная динамика отмечалась у 71 (35,7%) ребенка с ОМЛ из 177 случаев инфекционно-воспалительных осложнений, относительно выше на этапе консолидации, чем в процессе индукции (48,3% против 31,4%).

Из 53 детей с верифицированным диагнозом острый лимфоидный лейкоз в процессе 255 курсов полихимиотерапии необходимость в применении антимикробных препаратов возникла в 53 случаях. Использование антибиотиков в процессе проведения химиотерапии (индукции) отмечалось достоверно чаще, чем на этапе динамического наблюдения (консолидации) после завершения ХТ, 62,2% против 37,7%.

Подводя итог полученным результатам, следует отметить, что положительная динамика от применения антибиотиков 1-го ряда доходит до 64,1%. Из-за неэффективности антибиотиков первого ряда в 35,8% случаев возникла необходимость назначение имипенема, полное купирование воспалительной реакции в монорежиме имело место в 42,1% случаев.

Необходимость в отмене антибактериальных препаратов до купирования

гранулоцитопении имела место в 43,3% случаев, достоверно чаще в процессе химиотерапии (индукции). Следует отметить, что возврат гипертермии имел место только в процессе индукции. Пролонгированность антибиотикотерапии с применением препаратов первого этапа и имипенема в отдельности составила 14 и 12 суток, значительно дольше в процессе индукции.

Весомый эффект антибактериальных препаратов 1-го этапа отмечался в группе детей с гипертермией неясного генеза по сравнению с микробиологически верифицированной инфекцией. Смертность в группе детей с ОЛЛ в процессе консолидации имела место у 1-го ребёнка, по причине двухсторонней бронхопневмонии.

Таким образом, в процессе диссертационной работы установлена роль этиопатогенетических факторов развития инфекционно-воспалительных процессов у больных ОЛ, а также значение применения антибактериальных препаратов как на этапе индукции, так и на этапе консолидации. Также установлена корреляция между обсеменённостью слизистого покрова кишечника и развитием инфекционного воспалительного процесса. Клинико-лабораторно установлена вероятность отмены антибактериальных препаратов на фоне гранулоцитопении с положительными результатами.

В заключении можно отметить, что вопросы этиологии, клинического течения, диагностики и результатов лечения инфекционных осложнений у больных гемобластозами являются крайне важными, поскольку только при современных подходах к своевременному выявлению и адекватной терапии +возможно успешное проведение программной химиотерапии опухолей системы крови.

Изучение показателей гемостаза выявило значительное отклонение от норм этих показателей при поступлении у детей с ОЛ. Проведённая комплексная интенсивная терапия в 2 схемах дает ожидаемые положительные результаты у обеих групп. Однако, при сравнении межгрупповых данных отмечается значительное улучшение показателей гемостаза у детей с ОЛ 2 группы по сравнению с 1 группой, что связано больше всего с патогенетически основанной проведенной 2 схемой оптимизированной комплексной терапии больных,

страдающих острым лейкозом.

Проведенным нами исследованием показателей биохимии крови выявлено, что у всех исследуемых детей с ОЛЛ и ОМЛ при поступлении по сравнению с контрольной группой было заметно нарушено данные показатели. Эти изменения связаны, прежде всего, с отрицательным влиянием препаратов, применяемых с целью химиотерапии. При проведении своевременной комплексной интенсивной терапии коррекция этих нарушений отмечается в обеих группах, однако более, эффективное улучшение отмечается во 2 группе. Это в первую очередь связано с применением оптимизированной комплексной интенсивной терапии у больных 2 группы. Применение реамберина и ремаксола в комплексной терапии даёт положительный результат, благодаря антиоксидантному и дезинтоксикационному эффекту.

Выводы

1. В спектрограмме инфекционно-воспалительных процессов, у детей с ОЛ лидирующую место занимает E.Coli в 45,0% как до химиотерапии, так и в период консолидации [1-А, 3-А].

2. Клинико-прогностическими предикторами ОЛ у детей являются синдром энтеральной недостаточности, транслокации бактерии из слизистого покрова за счёт нарушение барьерной функции последнего, ишемии внутренних органов, что приводит к развитию синдрома полиорганной недостаточности [4-А, 5-А, 7-А].

3. Среди обследованных больных детей с ОЛ как с ОЛЛ и с ОМЛ основную позицию занимают в 39,6% случаев E.Coli превышающие 10^6 КОЕ/г, 22,6% случаев стрептококковая инфекция – 10^7 - 10^9 КОЕ/г. Химиотерапия является пусковым механизмом в развитии дисбактериоза, о чем свидетельствует, обнаружение стафилококковой инфекции в кале у 8 (15,1%) детей, а после завершения очередного курса химиотерапии эти показатели повысились на 55,3%, что на 40,0% больше, на фоне снижения количества бифидумбактерии более 50% отмечалось повышение уровня стафилококка золотистого и энтеральной палочки более чем на 70% [2-А, 4-А].

4. При гранулоцитопении у детей с ОЛ после химиотерапии ранней отмены антибиотиков, не является противопоказанием. Ранняя отмена антибактериальных препаратов у детей с ОЛЛ и ОМЛ на фоне гранулоцитопении отрицательно не влияет на результатах терапии, рецидив гипертермии диагностируется у детей с пролонгированной гранулоцитопенией. Обсемененность слизистого покрова кишечного тракта энтеробактериями, производящими бета лактамаз расширенного спектра, считается сигналом о возможной бактериемии, причиной которого являются эти же микроорганизмы, и антибактериальная терапия должна носить пролонгированный характер [5-А].

5. Применение антиоксидантных и дезинтоксикационных препаратов реамберина и ремаксола в комплексной интенсивной терапии у детей с острым лейкозом приводить к улучшению некоторых показателей гемостаза, реологии

крови, и снижение степени синдрома эндогенной интоксикации [4-А, 7-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.

1. Детям с острым миелобластным и лимфобластным лейкозом с целью прицельной терапии необходимо раннее выявление возбудителя и очага инфекционного процесса. Так как от этого зависит прогноз лечения в плане инфекционного осложнения острого лейкоза как в процессе химиотерапии, так и в процессе динамического наблюдения.

2. Детям с острым миелобластным и лимфобластным лейкозом рекомендуется преимущественно применение антибиотиков, чувствительных к беталактамаз-продуцирующим бактериям.

3. Основным показанием для проведения антибиотикотерапии является клинико-лабораторно установленная инфекция, гипертермия неустановленной этиологии и бактериемия. В качестве возбудителя, в основном, выступают грамотрицательные микроорганизмы, в 65% случаев.

4. Антибиотики первого ряда оказались более эффективными в терапии гипертермии неустановленного генеза, чем при лабораторно-верифицированной инфекции. Назначение антибактериального препарата - имипенем заметно реже, а его результативность в монорежиме достоверно выше, чем в комбинации, что значительно снижает его отрицательный эффект.

5. У детей с ОЛ необходимо клинико-лабораторно установить возможность ранней отмены антибактериальных препаратов на фоне гранулоцитопении, потому что возврат гипертермии был установлен в 32% случаев с интервалом 6 суток, после завершения антибиотикотерапии на фоне длительной гранулоцитопении. А также необходимо изучить микробную обсеменённость слизистого покрова кишечника разнорезистентными бактериями, так как это влияет на эффективность антимикробной терапии у детей с ОЛ.

6. У детей с острым лейкозом необходимо применение антиоксидантных и дезинтоксикационных препаратов, таких как реамберин и ремаксол в комплексной терапии для улучшения показателей гемостаза и снижения степени интоксикации у этих пациентов, так как в процессе специфической

противоопухолевой терапии происходит эндогенная интоксикация, которая требует соответствующую коррекцию.

Список литературы

1. Аленич И.В. Фебрильная нейтропения и бактериологическое исследование крови больных острым миелобластным лейкозом в клинике госпитальной терапии [Текст] / И.В. Аленич // Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты: сборник материалов, Самара, 11 апреля 2018 года. – Самара: Общество с ограниченной ответственностью "Офорт", 2018. – С. 29-30.
2. Атипичные проявления острого миелобластного лейкоза - трудности диагностики [Текст] / И.Г. Фролова [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. – № 2. – С. 270-276.
3. Баратова Д.А. Диагностические показатели иммунофенотипирования и частота распространенности среди больных детей острого лимфобластного лейкоза [Текст] / Д.А. Баратова, У.А. Маматысаева // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 163.
4. Бэйн, Б.Дж. Практическая и лабораторная гематология [Текст] / Б.Дж. Бэйн. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 569 с.
5. Вирусные инфекции семейства герпеса у детей, больных острым лейкозом [Текст] / М.В. Мазаева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91. – № 4. – С. 43-48.
6. Волкова А.Р. Детские злокачественные новообразования и их учет: мировые и отечественные тенденции [Текст] / А.Р. Волкова, Х.М. Вахитов, Э.В. Кумирова // РЖДГиО. - 2020. - №3. – С. 64-69.
7. Воробьев, И.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови [Текст] / И.А. Воробьев. - М.: Литтерра (Litterra), 2017. - 374 с.
8. Галеева А.В. Антибактериальная терапия в лечении фебрильной нейтропении у детей [Текст] / А.В. Галеева, Э.А. Гайнуллина // Практическая медицина. – 2010. – № 1(40). – С. 53-57.
9. Грицаев С.В. Азаситидин при остром миелобластном лейкозе и миелодиспластическом синдроме [Текст] / С.В. Грицаев, И.С. Мартынкевич, И.И. Кострома // Гематология и трансфузиология. – 2012. – № 1. – С. 23-29.

10. Джаныбекова И.А. Интракальная терапия при острой лимфобластной лейкемии и нейролейкемии у детей [Текст] / И.А. Джаныбекова // Научные результаты биомедицинских исследований. - 2017. - №3. - С. 18-30.
11. Дульцин М.С. Лейкозы [Текст] / М.С. Дульцин, И.А. Кассирский, М.О. Раушенбах. - М.: Медицина, 2015. - 432 с.
12. Дыхательная недостаточность при лейкозе и её коррекция [Текст] / З.Н. Набиев [и др.] // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. - 2016. - №3. - С. 24-26.
13. Елькова Д.А. Клинические проявления дебюта острого лейкоза в рамках симтомокомплекса острого живота у детей [Текст] / Д.А. Елькова, Ю.В. Тен, А.А. Румянцев // Осложнения острого аппендицита у детей: Материалы Российского симпозиума детских хирургов с международным участием, Киров, 21 апреля 2021 года. – Киров: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кировский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021. – С. 7.
14. Ермолин А.Э. Дифференциальная диагностика и лечение острых и хронических лейкозов [Текст] / А.Э. Ермолин. - М.: Бином. Лаборатория знаний, 2012. - 593 с.
15. Иванчикова Д.И. Анализ антибактериальной терапии у больных острыми миелоидными лейкозами с фебрильной нейтропенией в гематологическом отделении [Текст] / Д.И. Иванчикова, С.Ш. Сулейманов // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2013. – № 2. – С. 49-56.
16. Инвазивный аспергиллез у детей в дебюте острого миелобластного лейкоза [Текст] / Ю.В. Диникина [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. – № 3. – С. 88-95.
17. Использование селективной хромогенной среды для детекции энтеробактерий с продукцией бета-лактамаз [Текст] / Коробова А.Г. [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2015. - №11. - С. 53-57.

18. Клинико-гематологические особенности острой лейкемии в Таджикистане [Текст] / Г.Б. Ходжиева [и др.] // Вестник Авиценны. – 2013. – № 4(57). – С. 36-39.

19. Клинические проявления и исход бактериемии, вызванной *Stenotrophomonas maltophilia* у детей, с гематологическими и онкологическими заболеваниями [Текст] / Д.Д. Байдильдина [и др.] / Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2014. - №2. – С. 31-41.

20. Клясова Г.А. Эмпирическая антибиотическая терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования [Текст] / Г.А. Клясова, В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова // Терапевтический архив. – 1998. – № 7. – С. 15-21.

21. Ковалева, Л.Г. Острые лейкозы: моногр. [Текст] / Л.Г. Ковалева. - М.: Медицина, 2010. - 208 с.

22. Куркова А.А. Дифференциальная диагностика острого лимфобластного и острого миелобластного лейкозов [Текст] / А.А. Куркова, А.И. Григорьева // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – № 1. – С. 191-196.

23. Лечение больных хроническим миелолейкозом препаратом первого поколения - "Иматиниб" в Республике Таджикистан [Текст] / К.З. Ураков [и др.] // Вестник Авиценны. – 2016. – № 3(68). – С. 61-65.

24. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы [Текст] / Литвинов Д.В. [и.др] // Доктор.Ру. - 2015. - №10(111). - С. 30-37.

25. Манчук В.Т. Особенности прогнозирования возникновения инфекционных осложнений после проведения химиотерапии у больных острыми лейкозами [Текст] / В.Т. Манчук, О.В. Смирнова // Медицинская иммунология. – 2012. – № 4-5. – С. 403-408.

26. Мезенцева А.В. Клинический случай спонтанного достижения ремиссии острого миелобластного лейкоза у пациентки с реактивацией цитомегаловирусной инфекции и последующими повторными отторжениями

гемопоэтического трансплантата, обусловленными цитотоксическими лимфоцитами [Текст] / А.В. Мезенцева // РЖДГиО. - 2018. - №2. – С. 45-49.

27. Меликова Т.И. Инфекционные и неинфекционные осложнения различных форм лейкоза в Республике Таджикистан: дис.... канд. мед.наук [Текст] / Т.И. Меликова // Душанбе.- 2015.- 135с.

28. Место цефепима в терапии внутрибольничных инфекций у онкологических и онкогематологических больных с фебрильной нейтропенией [Текст] / С.Р. Варфоломеева [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2002. – № 2. – С. 72-74.

29. Муродов М.Д. Лимфобластный лейкоз у детей и эффективность применения пребиотиков [Текст] // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. – 2013. – №4. – С. 18-22.

30. Муродов М.Д. Изучение факторов нарушения органов пищеварения у детей с острым лимфобластным лейкозом и методы ее коррекции [Текст] / М.Д. Муродов // Медицина Кыргызстана. – 2014. – № 1. – С. 17-20.

31. Муродов М.Д. Изучение функции органов пищеварения у детей при островм лимфобластном лейкозе [Текст] / М.Д. Муродов, З.Х. Хусейнов // Здравоохранение Таджикистана. – 2015. – № 1(324). – С. 36-40.

32. Муродов М.Д. Применение лактофлора в комплексной терапии при лимфобластном лейкозе у детей [Текст] / М.Д. Муродов // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. – 2015. – № 1-2. – С. 339-341.

33. Муродов М.Д. Коррекция биоценоза кишечника у детей при островм лимфобластном лейкозе [Текст] / М.Д. Муродов // Здравоохранение Таджикистана. – 2015. – № 1(324). – С. 40-43.

34. Муфтахова Г.М. Поздние эффекты противоопухолевой терапии со стороны желудочно-кишечного тракта (отсроченное влияние противоопухолевой терапии на органы желудочно-кишечного тракта) [Текст] / Г.М. Муфтахова // РЖДГиО. - 2018. - №2. – С. 67-71.

35. Набиев З.Н. Применение виферона в комплексной терапии при остром лимфобластном лейкозе у детей и его влияние на флору кишечника [Текст] / З.Н. Набиев, М.Д. Муродов // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. – 2015. – № 1-2. – С. 267-269.

36. Набиев З.Н. Профилактика осложнений после химиотерапии у детей с лейкозом [Текст] / Н.З. Набиев // Здравоохранение Таджикистана. - 2015. - №4. - С. 14-17.

37. Нервно-мышечные осложнения при терапии острого миелобластного лейкоза [Текст] / Е.А. Политова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10. – № 4. – С. 15-19.

38. Особенности поражения почек у больных с острым миелолейкозом на фоне химиотерапии [Текст] / М.П. Ганиева [и др.] // Вестник Авиценны. – 2014. – № 3(60). – С. 72-76.

39. Особенности индукционной терапии больных с гиперлейкоцитозом в дебюте острого миелобластного лейкоза [Текст] / В.В. Троицкая [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2014. – № . – С. 124-125.

40. Острая патология прямой кишки как фактор неблагоприятного прогноза у больных острыми лейкозами [Текст] / М.С. Шамина [и др.] // Вопросы управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи: актуальные вопросы гематологии: сборник научных работ научно-практической конференции, Самара, 04 апреля 2017 года. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2017. – С. 451-452.

41. Острый лейкоз у детей [Текст] / Н. В. Нагорная [и др.] // Здоровье ребенка. – 2013. – № 2(45). – С. 11-14.

42. Острый лимфобластный лейкоз из ранних предшественников т-клеток у детей: диагностика и клинические исходы [Текст] / Ю.Г. Федюкова [и др.] // Евразийский союз ученых. – 2018. – № 7-2(52). – С. 56-60.

43. Паллиативная помощь детям с онкологическими заболеваниями в Республике Таджикистан [Текст] / З.Х. Хусейнов [и др.] // Онкопедиатрия. – 2015. – Т. 2. – № 3. – С. 361.

44. Показатели заболеваемости острыми лейкозами в отдельных регионах РФ [Текст] / З.Х. Ахмерзаева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2016. - №1 (т. 61). – С. 12-13.

45. Полисорб МЛ при энтеропатии и проявлениях токсичности химиотерапии у больных острым миелобластным лейкозом [Текст] / О. Калев [и др.] // Врач. – 2007. – № 10. – С. 46-47.

46. Применение антибиотиков при фебрильной нейтропении у больных острыми лейкозами [Текст] / В.А. Охмат [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2018. – Т.11. – № 1. – С. 100-109.

47. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности [Текст] / Ю.В. Диникина [и др.] // РЖДГиО. - 2018. - №2. – С. 11-18.

48. Раннее прекращение антимикробной терапии у больных острыми миелоидными лейкозами до завершения периода гранулоцитопении [Текст] / В.А. Охмат [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2015. – № 3. – С. 4-10.

49. Рахматов М.К. Некоторые социально-демографические аспекты заболеваемости лейкозами населения Республики Таджикистан:автореф. дис...канд.мед.наук [Текст] / М.К.Рахматов. -Душанбе. -2011.- С.34-38.

50. Рекомендованный формат заключения по результатам диагностического иммунофенотипирования костного мозга при острых лейкозах [Текст] / А. М. Попов [и др.] // Лабораторная служба. – 2020. – №1. – С. 90-95.

51. Руководство по гематологии [Текст]. В 3 томах. Том 1. - М.: Ньюдиамед, 2017. - 294с.

52. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей [Текст] / А.Г. Румянцев // Педиатрия. - 2016. - №4(95). – С. 11-22.

53. Серегин Г.З. Таргетные препараты в лечении острых миелоидных лейкозов у детей [Текст] / Г.З. Серегин // РЖДГиО. - 2020. - №3. – С. 78-85.

54. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии нарушений гемостаза у детей с острыми лейкозами [Текст] / Е.М. Кольцова [и др.] // РЖДГиО. - 2018. - №4. – С. 74-85.

55. Современные представления о терапии острого лейкоза у детей до 1 года [Текст] / О.В. Паина [и др.] // РЖДГиО. - 2019. - №2. – С. 11-19.

56. Солопова Г.Г. Опыт внедрения алгоритма эмпирической антибактериальной терапии при развитии фебрильной нейтропении в Центре детской гематологии/онкологии [Текст] / Г.Г. Солопова, Г.А. Новичкова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – № 3. – С. 35-47.

57. Стандартизация подходов к раннему выявлению рисков у пациентов для эскалации терапии в детской гематологии- онкологии: сообщение рабочей группы по внедрению шкалы «РОСРИСК». Результаты анкетирования клиник России и модель организации помощи [Текст] / Е.В. Копытова [и др] // РЖДГиО. - 2018. - №1. – С. 17-33.

58. Техника разведения и применения противоопухолевых или иммунобиологических препаратов [Текст] / Д.В. Литвинов [и др.] // РЖДГиО. - 2019. - №3. – С. 83-84.

59. Ураков К.З. Сравнительная оценка анемического синдрома у больных хроническим миелолейкозом на фоне терапии гливеком и гидреа [Текст] / К.З. Ураков, В.Ю. Мельникова, Г.Б. Ходжиева // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21. – № 3. – С. 380-386.

60. Успешное применение гидроксиметилхиноксалиндиоксида в комплексной противомикробной терапии у пациентов с фульминантными инфекционными осложнениями в индуцированной aplазии кроветворения, вызванными грамотрицательными возбудителями [Текст] / А.В. Мезенцева [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. - №1. – С. 23-34.

61. Шац Л.И. Нефрогенные остатки и нефробластоматоз: собственные наблюдения и обзор литературы [Текст] / Л.И. Шац, Б.В. Кондратьев, М.Б. Белогурова // РЖДГиО. - 2020. - №3. – С. 119-124.

62. Шервашидзе М.А. Перспективы оценки минимальной остаточной болезни в постиндукционном периоде при в-линейном остром лимфобластном лейкозе у детей [Текст] / М.А. Шервашидзе, Т.Т. Валиев, Н.Н. Тупицын // РЖДГиО. - 2020. - №2. – С. 15-22.

63. Шофакирова П.Р. Особенности распространения злокачественных новообразований в горных условиях Таджикистана и Кыргызстана: автореф....дис.канд. мед.наук [Текст] /П.Р.Шофакирова.- Бишкек. – 2009. -45 с.

64. Эпидемиологическое исследование острых лейкозов в отдельных регионах Российской Федерации [Текст] / З.Х. Ахмерзаева [и др.] // Гематология и трансфузио-логия. – 2014. - №1 (59). – С. 13-14.

65. A clofarabine-based bridging regimen in patients with relapsed ALL and persistent minimal residual disease (MRD) [Text] / N. Gossai [et al.] // BoneMarrowTransplant. - 2014. - Vol.49, N3. - P. 440-442.

66. Acute myeloid leukemia in a chronic lymphocytic leukemia patient: diagnostic challenge (clinical case) [Text] / M.S. Fernandes [et al.] // I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. – 2021. – Vol.29. – No1. – P. 130-133. – DOI 10.23888/PAVLOVJ2021291130-133.

67. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed [Text] / G. Juliusson [et al.] //Blood. – 2012. - 119(17). – P. 3890-3899.

68. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia [Text] / M.N. Dworzak [et al.] // Cytom. Part B - Clin. Cytom. John Wiley and Sons Inc. - 2018. - Vol. 94, №1. - P. 82-93.

69. Association between regular molecular monitoring and tyrosine kinase inhibitor therapy adherence in chronic myelogenous leukemia in the chronic phase [Text] / A. Guérin [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. Informa Healthcare. - 2014. - Vol. 30. - No 7. - P. 1345–1352.

70. BerntK.M.Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [Text] / K.M.Bernt, S.P.Hunger //Frontiers in Oncology. FrontiersResearchFoundation. - 2014. - №4. – P. 65-73.

71. Breastfeeding in patients with chronic myeloid leukaemia: Case series with measurements of drug concentrations in maternal milk and literature review [Text] / E. Chelysheva [et.al.] // *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* Universita Cattolica del Sacro Cuore. - 2018. - Vol. 10. - No7.
72. Clinical and laboratorial analysis for 15 adult cases of mixed phenotypic acute leukemia with Ph chromosome and/or positive BCR-ABL [Text] / L.Z. Yan [et al.] // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013; 21(5): 1116-20. [260]
73. Clinical efficacy of ruxolitinib and chemotherapy in a child with philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia with GOLGA5-JAK2 fusion and induction failure [Text] / Y.Y. Ding [et al.] // *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation. - 2018. - Vol.103, №9. - P. e427- e431.
74. Clinical practice guidline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America [Text] / E.J. Bow [et.al.] // *Clin Infect. Dis.* – 2011. – P. 56-9.
75. Clinical Features and Prognosis of 227 cases of Acute Myeloid Leukemia with Cross-lineage Antigen Expression [Text] / F. Fang [et. al.] // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. – 2016. – T. 46. – No 2. – P. 990–997.
76. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients [Text] / M. Miano [et al.] // *Leuk. Lymphoma*. - 2012. - Vol.53, N9. - P. 1693-1698.
77. Cohen-J. A role for the microorganism in the outcome from infection? A principle challenged [Text] / J. Cohen // *Crit. Care Med*: -2011 Aug. - V. 39. - N. 8. - 2001p.
78. Cooper S.L.Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia [Text] / S.L.Cooper, P.A.Brown // *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunder. - 2015. - Vol. 62, №1. - P.61-73.
79. Current and future role of bispecific T-cell engagers in pediatric acute lymphoblastic leukemia [Text] / M. Algeri [et al.] // *Expert Review of Hematology*. Taylor and Francis Ltd. - 2018. - Vol.11, N12. - P. 945-956.

80. Diagnosing and treating mixed phenotype acute leukemia: A multicenter 10-year experience in México [Text] / M. Deffis-Court [et.al.] // Ann. Hematol. – 2014. – T. 93. – No 4. – P. 595–601.
81. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, nonrandomised, trial [Text] / Saussele S. [et.al.] // Lancet Oncol. Lancet Publishing Group. - 2018. - Vol. 19. - No 6. - P. 747–757.
82. Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial [Text] / Shen S. [et al.] //JAMA Oncology. AmericanMedicalAssociation, 2019. - Vol. 6, N3. - P. 358-366.
83. Emergence of BCR-ABL Kinase Domain Mutations Associated with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: A Meta-Analysis of Clinical Trials of Tyrosine Kinase Inhibitors [Text] / I.D. Ursan [et al.] // J. Manag. Care Spec. Pharm. - 2015. - Vol. 21. - No 2. - P. 114–122.
84. European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. White book on physical and rehabilitation medicine in Europe (3th Edition): Chaper 1: Definition anconceps of PRM [Text] // Eur. J. Phys. Rehabil. Med. - 2018. - Vol. 54, N2. P.156 - 165.
85. European organization for the research and treatment of cancer/Mycoses study group (EORTC/MSG) host factors and invasive fungal infections in patients with haematologic al malignancies [Text] / HoengilM. [et.al.] //J.Antimicrob Chemother. – 2012. - 67 (8). - 2029 – 2033.
86. European Treatment and Outcome Study (EUTOS) score for chronic myeloid leukemia still requires more confirmation [Text] / D.Marin [et al.] // Journal of Clinical Oncology. - 2011. - Vol. 29. - No 29. - P. 3944–3945.
87. Gao J. Prognostic value of the response to prednisone for children with acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis [Text] / J.Gao, W.J.Liu //Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. - 2018. -Vol. 22, №22. - P. 7858-7866.

88. Rabin K.R.Acute lymphoblastic leukemia [Text] / K.R.Rabin, M.M.Gramatges, J.F.Margolin //Principles and Practice of Pediatric Oncology. - 2015. - №7. - P. 463 - 497.
89. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update [Text] / T. Lehrnbecher [et al.] // Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology. - 2017. - Vol.35, N18. - P. 2082-2094.
90. Heerema-McKenney A. Pathology and molecular diagnosis of leukemias and lymphomas [Text] / A.Heerema-McKenney, M.Cleary, D.Arber //Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins. - 2015. - №5. - P. 113-130.
91. Hefazi M. Recent Advances in the Biology and Treatment of T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia [Text] / M. Hefazi, M.R. Litzow // Current Hematologic Malignancy Reports. Current Science Inc. - 2018. - Vol.13, N4. - P. 265-274.
92. High-dose induction liposomal amphotericin B followed by de-escalation is effective in experimental Aspergillus terreus pneumonia [Text] / RE. Lewis [etal.] // J AntimicrobChemother. - 2013. – PMID. – P. 233-39.
93. Hunger S.P.Acute lymphoblastic leukemia in children [Text] / S.P.Hunger, C.G.Mullighan //New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society. - 2015. -№16. - P. 1541-1552.
94. Imatinib treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL2010): a prospective, intergroup, open-label, single-arm clinical trial [Text] / A. Biondi [et al.] //Lancet Haematol. Elsevier Ltd. - 2018. - Vol.5, №12. - P. e641 - e652.
95. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy [Text] / A. Vora [et al.] // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology. - 2016. - Vol.34, N9. - P. 919-926.

96. Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis [Text] / Z.Shen [et. al.] // BMC Cancer. - 2018. - Vol.18, №1. P. 755.
97. Kucher E.V. The prediction of acute leukemias current at children [Text] // Abstracts for the 8th Annual Congress of the European Hematology Association, Lyon, France, 12-15 June 2008. - The Hematology Journal. - 2015.-Vol. 3. - Suppl. 2. – 277p.
98. Leoni V. Tyrosine kinase inhibitors in BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia [Text] / V.Leoni, A.Biondi //Haematologica. Ferrata Storti Foundation. - 2015. -№3. - P. 295.
99. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's oncology group study AALL0031 [Text] / K.R.Schultz [et al.] // Leukemia. Nature Publishing Group. - 2014. - №7. - P. 1467-1471.
100. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia [Text] / A. Hochhaus [et. al.] // N. Engl. J. Med. - 2017. - Vol. 376 -No 10. - P. 917–927.
101. Mixed phenotype acute leukemia: Outcomes with allogeneic stem cell transplantation. A retrospective study from the acute leukemia working party of the EBMT [Text] / R. Munkerm [et. al.] // Haematologica. – 2017. – T. 102. – No 12. – P. 2134–2140.
102. NellisM.E.Transfusion Management in Pediatric Oncology Patients [Text] / M.E.Nellis, R.Goel, O.Karam //Hematology. Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders. - 2019. - Vol.33, №5. - P. 903-913.
103. Patrick K. Update on biology and treatment of T-cell acute lymphoblastic leukaemia [Text] / K. Patrick, A. Vora // Current Opinion in Pediatrics. Lippincott Williams and Wilkins. - 2015. - Vol.27, N1. - P. 44-49.
104. Pharmacokinetics of nilotinib in pediatric patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia or acute lymphoblastic leukemia [Text] / N. Hijiya [et al.] //Clin. Cancer Res. American Association for Cancer Research Inc. - 2020. - Vol. 26, N4. - P. 812-820.

105. Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [Text] / A.VonStackelberg [et al.] // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology. - 2016. - Vol.34, N36. - P. 4381-4389.

106. Phase II trial of clofarabine with topotecan, vinorelbine, and thiotapec in pediatric patients with relapsed or refractory acute leukemia [Text] / N.Shukla [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. - 2014. - Vol.61, N3. - P. 431-435.

107. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia [Text] / C.H. Pui [et al.] // Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. Elsevier Inc. - 2017. - Vol.17, №8. P. 464-470.

108. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia: A review of the genetic basis, clinical features, and therapeutic options [Text] / M. Khan, R. Siddiqi, T.H. Tran // Seminars in Hematology. W.B. Saunders. - 2018. - Vol.55, N4. - P. 235-241.

109. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: diagnostic dilemma and management perspectives [Text] / A. Kotb [et al.] // Experimental Hematology. Elsevier Inc. - 2018. - Vol.67. - P. 1-9.

110. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group [Text] / K.P. Dunsmore [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2012. - Vol.30, N22. - P. 2753-2759.

111. Quantification of minimal residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative allogeneic transplantation in ALL [Text] / J. Sanchez-Garcia [et al.] // Bone Marrow Transplant. - 2013. - Vol.48, №3. - P. 396-402.

112. Refractory acute lymphoblastic leukemia in Chinese children: bridging to stem cell transplantation with clofarabine, cyclophosphamide and etoposide [Text] / A.P. Liu [et al.] // Ann Hematol. - 2016. - Vol. 95(3). - P. 501-507.

113. Ribera J.M. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager blinatumomab and the potential to improve leukemia-free survival in B-cell acute lymphoblastic

leukemia [Text] / J.M. Ribera // Expert Review of Hematology. Taylor and Francis Ltd. - 2017. - Vol.10, N12. - P. 1057-1067.

114. Roberts K.G. Why and how to treat Ph-like ALL? [Text] / K.G. Roberts // Best Practice and Research: Clinical Haematology. BailliereTindallLtd. - 2018. - Vol.31, N4. - P. 351-356.

115. Safe integration of nelarabine into intensive chemotherapy in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology group Study AALL0434 [Text] / S.S. Winter [et al.] // Pediatr. Blood Cancer. John Wiley and Sons Inc. - 2015. - Vol. 62, N7. - P. 1176-1183.

116. Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study [Text] / C.M. Zwaan [et al.] // Br. J. Haematol. - 2017. - Vol.179, N2. - P. 284-293.

117. Second-generation tyrosine kinase inhibitors before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia resistant to imatinib [Text] / M.Breccia // Leuk. Res. - 2010. - Vol. 34. - No 2. - P. 143–147.

118. Soverini S. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: Recent advances and remaining challenges [Text] / S.Soverini, R.Bassan, T.Lion //Journal of Hematology and Oncology. BioMed Central Ltd. - 2019. - Vol.12,Nº1. - P. 1-14.

119. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [Text] / S.H. Swerdlow [et al.] // Blood. – 2016. – T. 127. – № 20. – P. 2375–2391.

120. Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry [Text] / Hoffmann V.S. [et.al.] // Leukemia. Nature Publishing Group. - 2017. - Vol. 31. - No 3. - P. 593–601.

121. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Cote d'Or (Burgundy, France) [Text] / M. Maynadie [et al.] // Haematologica. – 2011. - 96(1). - P. 55-61.

122. Voigt P. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myelid Leukemia The Cancer Genome Atlas Research Network [Text] / P. Voigt // N. Engl. J. Med. – 2013. – T. 369. – No 1.–P. 98–98.
123. Wang S. 2016 Revision to the WHO classification of acute lymphoblastic leukemia [Text] / S.Wang, G.He//J. Transl. Intern. Med. Walter de Gruyter GmbH. - 2017. - Vol. 4, №4. - P. 147-149.
124. WenzingerC.Updates in the pathology of precursor lymphoid neoplasms [Text] / C.Wenzinger, E.Williams, A.A.Gru // The revised Fourth edition of the WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. CurrHematolMalig Rep. - 2018. - P. 275-288.
125. Which tyrosine kinase inhibitor should we use to treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia? [Text] / N.J.Short [et al.] // Best Practice and Research: Clinical Haematology. Bailliere Tindall Ltd. - 2017. - №3. - P. 193-200.
126. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [Text] / S.H.Swerdlow [et al.] // Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC). - 2017. - 585 p.
127. Yao Q.-M. Prognostic impact of IKZF1 deletion in adults with common B-cell acute lymphoblastic leukemia [Text] / Q.-M. Yao // BMC Cancer. - 2016. -T. 16. -P. 269 - 73.
128. Yu J. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab for the treatment of relapsed refractory acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma: a systemic review and meta-analysis [Text] / J. Yu, W. Wang, H. Huang // Hematology. NLM (Medline). - 2019. - Vol.24, N1. - P. 199-207.

Публикации по теме диссертации
Статьи в рецензируемых журналах

- [1-А] Караев И.И. Изучение деятельности пищеварительной системы у детей с лимфобластным лейкозом острого течения [Текст] / И.И. Караев, Р.А. Рахматова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистана. - 2018. - №2. - С. 34-37.
- [2-А] Караев И.И. Нарушения деятельности пищеварительной системы у детей с лимфобластным лейкозом острого течения и их профилактика [Текст] / И.И. Караев, Р.А. Рахматова, Г.Т. Бакиева // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. - 2019. - Т. 9. №2 (30). - С. 159-163.
- [3-А] Караев И.И. Особенности инфекционных осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом [Текст] / И.И. Караев [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. 2020. - №4. - С. 28-33.
- [4-А] Караев И.И. Современные аспекты септических осложнений у детей с острым миелобластным лейкозом на этапах химиотерапии [Текст] / И.И. Караев [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. - 2021. - №1. - С. 90-98.
- [5-А] Караев И.И. Баъзе мулоҳизаҳо оиди табобати алоими камхунӣ дар беморони гирифтори лейкемияи шадиди миеолидӣ дар натиҷаи полихимиотерапии шадид [Матн] / И.И. Караев [ва диг.] // Авҷи Зуҳал. - 2021. - №2. - С. 37-40.
- [6-А] Караев И.И. Состояние некоторых показатели гемостаза у детей с острым лейкозом после химиотерапии [Текст] / И.И. Караев // Здравоохранение Таджикистана. Душанбе. - 2022. - №1. - С. 42-49.
- [7-А] Караев И.И. Оѓози миелолейкози музмин бо приапизм [Матн] / И.И. Караев [ва диг.] // Авдҷи Зуҳал. – 2022. – №. 3. – С. 25-29.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

- [8-А] Караев И.И. Прогнозирование возникновения инфекционных осложнений после проведения химиотерапии у больных с острыми лейкозами [Текст] / И.И. Караев, М.Д. Муродов // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. - 2017. - №2 (34). - С. 31-34.

- [9-А] Караев И.И. Микробиоценоз кишечника у детей при лим-фобластном лейкозе и его коррекция [Текст] / И.И. Караев // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. - 2017. - №3 (35). - С.44-47.
- [10-А]Караев И.И. Острый лимфобластный лейкоз у детей и септическое осложнение на этапах терапии [Текст] / И.И. Караев, З.Н. Набиев // Материалы научно-практическая конференция посвященная 26-летию Независимости Республики Таджикистан «Актуальные вопросы современной онкологии»: сб тр. Курган-тюбе. - 2017. - С.40-41.
- [11-А]Караев И.И. Осложнения химиотерапии при проведении программного лечения острого лимфобластного лейкоза у детей [Текст] / И.И. Караев, Р.З. Юлдошев // Материалы научно-практической конференции с международным участием посвященной 30-летию Независимости Республики Таджикистан «Современные подходы в диагностике и лечения злокачественных новообразований в Республики таджикистан». – Душанбе. - 2019. - С. 127-135.
- [12-А]Караев И.И. Оптимизация интенсивной терапии у детей с острыми лейкозами [Текст] / И.И. Караев, Т.Ш. Икромов, Б.А. Шамсов // Материалы Международной научно-практической конференции «Современные лечебные и диагностические технологии в детской онкологии и гематологии», посвященной 30-летию онкогематологической службы в РК (Казахстан, Алматы) С. 65-66.
- [13-А] Караев И.И. Оценка состояния гемостаза у детей с острыми лейкозами [Текст] / И.И. Караев, Т.Ш. Икромов, Б.А. Шамсов // Материалы Международной научно-практической конференции «Современные лечебные и диагностические технологии в детской онкологии и гематологии», посвященной 30-летию онкогематологической службы в РК (Казахстан, Алматы) С. 67-70.

Монография

- [14-А] Караев И.И. Особенности диагностики и лечения детей с синдромом энтеральной недостаточности при остром лимфобластном лейкозе [Текст] // И.И. Караев, М.Дж. Муродов, З.Н. Набиев. – Г.:Lambert Academie Publishing, 2018. – 144 с.