

Л и т е р а т у р а

1. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парпротеинемические гемобластозы: рук-во по гематологии [под ред. А.И. Воробьева]. - М., 2003. - Т.2. - С. 151-184.
2. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. - СПб., 2004. - 446 с.
3. Войно-Ясенецкая О.В. Легочно-альвеолярный парпротеиноз у больных миеломной болезнью // Проблемы гематологии. - 1975. - №10. - С. 32-35.
4. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Есенин В.В. и др. Анализ результатов лечения больных множественной миеломой // Дальнев. мед. журнал. - 2007. - №1. - С. 47-50.
5. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома // Клиническая онкогематология [под ред. М.А. Волковой]. - М., 2007. - С. 847-871.
6. Вотякова О.М., Османов Д.Ш., Демина Е.А. и др. Использование «Велкейда» при множественной миеломе // Тер. архив. - 2007. - №7. - С. 70-73.
7. Змачинский В.А., Усс А.Л., Миланович Н.Ф. и др. Лечение множественной миеломы: опыт Белорусского центра гематологии и трансплантации костного мозга // Гематология и трансфузиология. - 2005. - №6. - С. 45-48.
8. Крупаткин А.И., Сидоров А.И. Лазерная доплеровская флуориметрия микроциркуляции крови. - М.: Медицина, 2005. - 254 с.
9. Менделеева Л.П., Покровская Л.П. Миеломная болезнь // Программное лечение лейкозов [под ред. В.Г. Савченко]. - М., 2008. - Т. 1. - С. 343-399.
10. Ландышев Ю.С., Красавина Н.П., Кравец Е.С. Ткачева С.И., Каленбет Л.И., Ким Гын Ен. Российская

Федерация. Способ диагностики микроциркуляторных расстройств в слизистой оболочке бронхов у больных бронхиальной астмой // Патент №2281684; заявитель и патентообладатель АГМУ. - № 2005117772/14; заявл. 08. 06. 2005; опубл. 20. 08. 2006. Бюл. № 23.

11. Соколов А.Н., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Гематологические заболевания // Респираторная медицина: рук. для врачей [под ред. А.Г. Чучалина]. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - Т.2. - С. 605-619.

12. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival // Cancer. - 1975. - Vol. 36, №3. - P. 842-854.

Координаты для связи с авторами: *Войцеховский Валерий Владимирович* — доцент кафедры госпитальной терапии АГМА, доктор мед.наук, тел.: 8-(4162)-49-54-97, e-mail: voiceh-67@mail.ru; *Ландышев Юрий Сергеевич* — засл. деятель науки РФ, академик РАЕН, профессор, доктор мед. наук, зав. кафедрой госпитальной терапии АГМА, тел.: 8-(4162)-42-94-19, e-mail: land8(@)mail.ru; *Григоренко Алексей Александрович* — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии АГМА, тел.: 8-(4162)-44-52-21; *Ткачева Светлана Ивановна* — канд. мед. наук, зав. бронхологическим кабинетом Амурской областной клинической больницы (АОКБ), тел.: 8-(4162)-42-93-98; *Каленбет Людмила Ивановна* — врач бронхологического кабинета АОКБ, тел.: 8-(4162)-42-93-98; *Гоборов Николай Дмитриевич* — ассистент кафедры госпитальной терапии АГМА, канд. мед. наук, тел.: 8-(4162)-44-18-02.



УДК 616 - 006.43/442 + 616 - 002.7

Г.А. Ермаков

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕМОБЛАСТОЗОВ У ДЕТЕЙ

*Амурская государственная медицинская академия,
675000, ул. Горького, 95, тел.: 8-(4162)-52-68-28, г. Благовещенск*

Инфекция — одно из наиболее частых осложнений при онкогематологической патологии у детей. Процент регистрируемых летальных исходов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями по причине развития инфекционных осложнений остается достаточно высоким [12, 19, 20, 29, 33, 34]. В большинстве случаев (до 87-90%) развитию инфекционного процесса предшествует цитостатическая терапия [2]. У пациентов с гемобластомами септические осложнения являются наиболее частой причиной летальных исходов, при этом нередко «входными воротами» инфекции служит длительно стоящий катетер центральной вены.

По данным исследований А.Ю. Сергеева (А.Ю. Сергеев и соавт., 2000 г.), гематогенно-диссеминированная инфекция занимает 3 место в структуре инфекций у детей. Риск катетерного инфицирования уменьшается пропорционально уменьшению частоты катетерных манипуляций, он зависит от факторов, связанных с тяжестью и характером заболевания у пациентов, выраженности иммунодепрессии, опыта практикующего врача и непосредственно от типа катетера [5].

Химиопрепараты, обладающие миелотоксическим эффектом, усугубляют восприимчивость больных к инфекциям, при применении современных более интен-

сивных режимов терапии (в России преимущественно модификации протоколов группы БФМ) большинство детей, больных гемобластомами, становятся иммунокомпрометированными [18].

Среди инфекционных осложнений, регистрируемых у детей, страдающих гемобластомами, на различных этапах лечения, наиболее часто встречаются инфекции грибковой и вирусной этиологии [8]. Существенное место в структуре занимают и осложнения бактериальной природы [13].

Состав микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс, разнообразен и зависит в основном от 3 факторов: природы дефекта защитных функций организма, места, где произошло инфицирование (дома или в лечебном учреждении), применения антибиотиков. В зависимости от этих факторов, инфекции у больных гемобластомами можно разделить на 3 типа:

- первичные инфекции с предполагаемым возбудителем, определенной локализацией при отсутствии применения антибиотикотерапии;
- рекуррентные инфекции, появившиеся на том же месте с тем же микроорганизмом после окончания терапии по поводу первичной инфекции;
- суперинфекции — инфекции, появляющиеся на фоне применения антибиотиков [16, 18, 24, 25, 38].

У детей входными воротами инфекций служат легкие, мягкие ткани, слизистые и реже (у детей и подростков), чем у взрослых, — мочевыводящие пути. Наиболее часто входными воротами является пищеварительный тракт, где индуцированное цитостатиками повреждение слизистых способствует инвазии оппортунистических микроорганизмов [8, 11, 16, 36].

Пациенты с новообразованиями предрасположены к развитию агрессивных грибковых инфекций, которые у больных гемобластомами носят преимущественно вторичный характер [10]. Большинство инфекций развиваются в результате нарушения механизмов иммунной защиты, вследствие фармакологической иммуносупрессии при цитотоксической химиотерапии, кортикостероидной и лучевой терапии. Увеличение спектра цитостатиков и антимикробных препаратов, расширение оперативных вмешательств приводят к угнетению врожденного иммунитета и неблагоприятному прогнозу. Как правило, грибковые инфекции обуславливают вынужденную отсрочку специфической противоопухолевой терапии, осложнения и увеличение летальности. Наиболее уязвим перед грибковой инфекцией респираторный тракт. Особенно грозным осложнением являются грибковые пневмонии [2, 3].

Системный микоз является частым осложнением современной полихимиотерапии гемобластозов. Рутинные методы диагностики системной грибковой инфекции (выделение и идентификация возбудителя из стерильных источников) малоэффективны и требуют временных затрат. Поэтому в последнее время широко распространена практика раннего эмпирического назначения противогрибковых препаратов широкого спектра действия (на основе амфотерицина В). Кроме того, культуральные исследования неприменимы для мониторинга с целью изучения системного микоза и оценки эффективности его терапии, поскольку в условиях раннего и агрессивного применения антимикотиков невозможно получить диагностически доступную для данного метода концент-

Резюме

Рассматривается современное состояние проблемы инфекционных осложнений у детей с гемобластомами. Особое внимание уделено этиологическому аспекту инфекций при остром лимфобластном лейкозе, грибковым и бактериальным инфекциям.

Ключевые слова: гемобластоzy, инфекция.

G.A. Yermakov

ETIOLOGICAL ASPECT OF INFECTION COMPLICATION DURING HEMOBLASTOSIS IN CHILDREN

Amir state medical academy, Blagoveshchensk

Summary

Current aspects of infection complication in hemoblastosis in children were analyzed. Etiological aspect of infection complication in acute lymphoblast leukemia, bacterial and fungal infections were discussed.

Key words: hemoblastosis, infection.

рацию грибов в кровяном русле. В последние годы широко изучаются некультуральные методы диагностики, не обладающие указанными недостатками [1].

Смертность от инвазивных микозов у больных гемобластомами наиболее высока. По данным исследований, проведенных А.Н. Groll (2001) по результатам аутопсий, больные гемобластомами составили основную группу пациентов с летальным исходом от инвазивных микозов (34%). Наибольшее распространение при онкогематологических заболеваниях получили оппортунистические микозы, вызываемые грибами родов *Candida* и *Aspergillus*.

В последние годы случаи микозов, обусловленных дрожжевыми грибами, и особенно *Candida species*, увеличились. *Candida spp.* относятся к условно-патогенным микроорганизмам, вызывающим заболевания на фоне иммунодефицита [39]. Дрожжевые грибы широко распространены в окружающей среде и могут быть частью микрофлоры организма человека. В норме представители грибов этого рода обычно слабовирулентны и не способны вызывать инвазивные микозы у пациентов без нарушения защитных барьерных функций организма. Для больных гемобластомами они представляют собой группу потенциально опасных микроорганизмов [19].

Грибковые инфекции обнаруживаются у 22% больных гемобластомами, подвергшихся аутопсии. Анализ аутопсий онкологических больных показал, что 58% всех микозов обусловлены дрожжевыми грибами рода *Candida* [87].

По данным зарубежных клиник, около 60% всех грибковых инфекций вызывают грибы рода *Candida*, около 30% - *Aspergillus spp* [9, 11]. По другим данным (А. Horiuchi, 2003), за период исследований 2000-2003 гг. инфекции у детей с гемобластомами, вызванными грибами рода *Candida*, выявлены более чем в 80% от всех осложнений грибковой этиологии [23].

По данным А.З. Смолянской и соавт. (2000), среди общего количества грибковых штаммов 97-98% в настоящее время составляют грибы рода *Candida*. В целом на них приходится 17-20% от общего количества микроорганизмов, выделенных из патологического материала [9].

До недавнего времени *Candida albicans* считался доминирующим этиологическим агентом при инвазивных микозах. В течение последних 5 лет спектр грибковых патогенов изменился [14, 15, 28, 37, 22]. Возросла патогенетическая активность других видов грибов *Candida*: *C.krusei* — в 1,5 раза, а *C.geotrichum* — почти в 2 раза. Последние исследования подтверждают, что случаи инвазивных микозов, обусловленных группой non-*albicans* *Candida*, среди больных с иммунодефицитами увеличиваются [15]. Опасность такой тенденции в том, что многие виды этой группы трудно поддаются лечению, порой обладая природной полирезистентностью к наиболее широко используемым противогрибковым препаратам.

По результатам вскрытий умерших онкологических больных с наибольшей частотой грибы рода *Candida* обнаруживались в легких, пищеводе, почках, желудке и селезенке [11]. Грибковые инфекции регистрируются у пациентов с длительной нейтропенией (более 7 дн.), которая встречается у 18-20% больных. Чаше нейтропения является вторичной и проявляется у больных, получавших антибиотики широкого спектра действия, которые, подавляя эндогенную микрофлору, способствуют усиленному росту грибов [9].

К группам риска развития висцерального кандидоза (и микоза вообще) относятся больные с гемобластомами и другими опухолями, получающие полихимиотерапию (они составляют подавляющее большинство пациентов), больные с иммунодефицитами, с сахарным диабетом, новорожденные с низкой массой тела, инъекционные наркоманы. При висцеральном кандидозе может поражаться практически любой орган [4, 12, 34].

Поверхностные и инвазивные микозы наиболее часто развиваются у больных лейкозами (25%), реципиентов костного мозга (25%) и несколько реже — у больных неходжкинскими лимфомами (12%). Группа исследователей во главе с С.Р.Кумар отметила, что при остром лимфобластном лейкозе основными инфекционными патогенами были *Candida albicans* (58,6%), *Candida tropicalis* (34,5%). В 17,2% клинические изоляты *Candida* spp. устойчивы к флюконазолу [30].

Диссеминированный кандидоз проявляется очаговым поражением паренхиматозных органов на фоне терапии гемобластоза или апластической анемии. Появлению грибковых очагов в паренхиматозных органах предшествуют, в большинстве случаев, длительные периоды фебрильной аплазии. Однако появление самих очагов происходит в среднем через 1 нед. после выхода из аплазии и нормализации температуры на фоне противогрибковой терапии. Гепатолиенальный кандидоз требует радикальной терапии с использованием препаратов широкого спектра действия (на основе амфотерицина В) с целью полного удаления возбудителя, что обеспечит более гладкое течение последующих периодов, связанных с терапией аплазии [12].

У больных с гемобластомами инфекции, вызванные грибами рода *Aspergillus*, являются наиболее неблагоприятными микотическими осложнениями в плане прогноза [6]. Летальность при инвазивных микозах, вызванных

грибами рода *Aspergillus*, осложнивших течение гемобластоза, чрезвычайно высока и достигает 50 — 100% у пациентов с различными нозологиями [6, 11].

Аспергиллез является второй по частоте, после кандидоза, микотической инфекцией, регистрируемой у больных гемобластомами. *Aspergillus* spp. в исследуемых образцах регистрируются более чем у 50% больных. Структура видовой распределения *Aspergillus* spp. по убыванию частоты встречаемости у больных гемобластомами следующая: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* [7].

По данным Н. Agirbasli (2003), грибная флора пищеварительного тракта - основной источник инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов по сравнению со здоровыми детьми. Практически во всех случаях грибы высевались в ассоциации с бактериальной флорой. В случаях с *Aspergillus* spp., *C.albicans* и *C.guilliermondii* бактериальная флора была представлена *Staph.aureus* и *Str.pneumoniae*, в остальных — микоплазмами [3]. Инвазивный аспергиллез остается наиболее тяжелым, серьезным осложнением в гематологической практике. Таким образом, фактором, определяющим результаты лечения, является назначение амфотерицина В или липосомальной формы амфотерицина В (амбизом) в адекватных дозах [7].

В этиологии грибковых инфекций у иммунокомпрометированных лиц кроме аспергиллеза и кандидоза выделяют микозы, вызванные *Scedosporium prolificans*. Зачастую диссеминация этого микроорганизма приводит к летальному исходу. Имеются данные о случаях сепсиса, вызванного *S.prolificans* при ОЛЛ, у детей с последующей санацией инфекционного очага и формированием стойкой ремиссии основного заболевания [9].

По различным литературным данным, инфекционная этиология при бактериологическом исследовании отмечается в 59% лихорадочных и гранулоцитопенических эпизодов при гемобластозах у детей [21, 23, 31, 32]. По данным разных исследователей, в структуре бактериальных осложнений у таких больных грамположительная кокковая флора (54%) преобладает над грамотрицательной микрофлорой (34%) [33, 35]. По другим данным (А. Horiuchi, 2003), бактериальные осложнения в 59,2% случаев вызваны грамотрицательной флорой, в 40,3% — грамположительной кокковой флорой [23]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что частота инфекций, вызванных грамотрицательной флорой, снижается, а грамположительной флорой повышается [21, 23]. По данным Н. Funada (1998), отмечено снижение развития инфекций, вызванных грамотрицательной флорой, за последние 15 и последние 5 лет с 64 до 40% соответственно. За последние 10 лет отмечено увеличение частоты инфекций, вызванных грамположительными кокками, на 27% [21]. Также исследователи отмечают увеличение частоты бактериемии *Str.viridans* у детей с онкологическими заболеваниями, сопровождающимися нейтропенией.

Наиболее частыми возбудителями катетер-ассоциированной инфекции является кокковая флора — *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* и представители рода *Enterococcus*. Инфекции, вызванные этими возбудителями, трудно поддаются лечению и составляют до 30% от общего числа катетерных инфекций [5].

За последние годы отмечено снижение частоты инфекций, вызванных *Escherichia coli* и *Enterobacter cloacae*. Значительно увеличилась частота инфекций, вызванных коагулазонегативными стафилококками и стрептококками. Частота инфекций, вызываемых *Pseudomonas aeruginosa*, как одним из основных патогенов, остается достаточно высокой [21]. Группой исследователей под руководством Н. Funada (1998) выявлено, что *Pseudomonas species* в более чем 13,7% случаев являются возбудителями инфекционных осложнений у пациентов с гемобластозами, причем *Pseudomonas aeruginosa* преобладал среди других видов псевдомонад. К амикацину и пиперациллину были чувствительны 77,8% штаммов *Pseudomonas species*, к ципрофлоксацину и имипенему — 83,4%, к цефепиму — 85,7%, к цефтазидиму — 100% штаммов, цефотаксим и цефтриаксон были активны в отношении 75% штаммов *Pseudomonas species* (чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к последним препаратам не определялась в силу природной к ним устойчивости). Также было выявлено, что у больных с инфекцией на фоне гемобластозов микроорганизмы рода *Pseudomonas* достоверно чаще выявлялись при пневмонии, чем при бронхите, при наличии хронических заболеваний дыхательных путей в анамнезе, при развитии нейтропении, при проведении искусственной вентиляции легких. Антибактериальная профилактика инфекционного осложнения, терапия глюкокортикоидами и цитостатиками не были связаны с выделением *Pseudomonas species* [2].

Таким образом, тяжелые инфекционные осложнения в 59,4-75,3% случаев являются основной причиной летальных исходов при гемобластозах у детей на настоящем этапе терапии. Современные протоколы химиотерапии препаратами, обладающими цитотоксическим действием, определяют повышенную восприимчивость детей с гемобластозами к различным видам инфекции, как и применение инвазивных лечебных и диагностических процедур, которые достаточно широко используются в гематологической практике.

Л и т е р а т у р а

1. Бронин Г.О., Демина А.М., Высоцкая Т.А. и др. Мониторинг системного микоза у детей, больных острым лейкозом // Успехи медицинской микологии. - 2003. - Т. 2. - С. 216-221.
2. Брякотнина Е.В., Домникова Н.П. Частота и риск псевдомонадной инфекции у онкогематологических больных: мат-лы тез. докл. IX Конгресса гематологов. - М., 2003. - №6. - С. 57-58.
3. Галил-Оглы Г.А., Паклина О.В., Бальшун Д.Г. Оппортунистические грибковые инфекции у онкологических больных // Успехи медицинской микологии. - 2003. - Т. 2. - С. 221.
4. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение. - М.: Триада-Х, 2000. - 267 с.
5. Карпуничев О.Б., Скаморина О.П., Попов В.В. и др. Опыт длительного применения катетеров центральных вен Arrow с антибактериальным покрытием у пациентов гематологического профиля с высоким риском инфекционных осложнений // Arrow International. - 2005. - №7. - С. 41-47.
6. Клишко Н.Н., Митрофанов В.С., Перекатова Т.Н. и др. Инвазивный аспергиллез у больных гемобластозами:

описание шести случаев // Проблемы медицинской микологии. - 1999. - № 1. - С. 32-39.

7. Клясова Г.А., Петрова Н.А., Шарикова О. А. и др. Инвазивный аспергиллез в гематологической практике // Успехи медицинской микологии. - 2003. - №2. - С. 243-247.
8. Дмитриева Н.В., Дронова О.М., Смолянская А.З. Поддерживающая терапия у онкологических больных (Европейская школа по онкологии. Ассоциация по лечению рака и лейкозов). - М., 1996. - С. 34.
9. Смолянская А.З., Дмитриева Н.В., Дронова О.М. Поддерживающая терапия у онкологических больных (Европейская школа по онкологии. Ассоциация по лечению рака и лейкозов). - М., 2000. - 96 с.
10. Третьак Н.Н., Горяинова Н.В. Роль грибковых патогенов в генезе инфекционно-воспалительных осложнений у больных острыми лейкозиями // Успехи медицинской микологии. - 2002. - №2. - С. 276-282.
11. Урмаева М.М., Митюшкина Т.А., Тимаков А.М. Инфекционные осложнения у детей с гемобластозами // Гематол. и трансфузиол. - 1999. - №1. - С. 73-76.
12. Харазова Л.В. Гепатолиенальный и ренальный кандидоз в детской гематологии // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2003. - №4. - С. 40-45.
13. Шевела Е. Я. Характеристика нарушений функциональной активности Т-клеток у больных лимфомами при проведении программной полихимиотерапии // Гематол. и трансфузиол. - 2004. - №1. - С. 16-19.
14. Anaissie E., Bodey G.P., Rinaldi M.G. Activated neutrophils in peripheral blood of children with acute leukemias // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. - 1999. - Vol. 8. - P. 323-330.
15. Anaissie E., Bodey G.P., Kantarjian H. et al. Review therapy of acute lymphoid leukemia // Infect Dis. - 1989. - Vol. 11. - P. 369-378.
16. Athens J.W., Eds G.R. et al. Immunologic status of children with Hodgkin's disease (HD) // Wintrobe's Clinical Hematology // Philadelphia. - 1993. - P. 1589-1612.
17. Bener A., Hoffmann G.F., Afify Z. et al. Does prolonged breastfeeding reduce the risk for childhood leukemia and lymphomas? // Minerva Pediatr. - 2008. - Vol. 60. - P. 155-161.
18. Eds P.A. Pizzo, Poplack D.G., Hathorn J.W. // Principles and Practice of Pediatric Oncology // Philadelphia. - 1993. - Vol. 21. - P. 987-1020.
19. Flannery M.T., Simmons D.B., Saba H. et al. Fluconazole in the treatment of hepatosplenic candidiasis // Arch Intern Med. - 1992. - Vol. 2. - P. 402-408.
20. Francis I.R., Glazer G.M., Amendola M.A. et al. Hepatic abscesses in the immunocompromised patient: role of CT in detection, diagnosis, management and follow-up // Gastrointestinal Radiol. - 1986. - Vol. 3. - P. 257-262.
21. Funada H., Matsuda T. Changes in the incidence and etiological patterns of bacteremia associated with acute leukemia over a 25-year period // Intern Med. - 1998. - Vol. 12. - P. 1014-1018.
22. Hakim H., Flynn P.M., Knapp K.M. et al. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer // J. Pediatr. Hematol. Oncol. - 2009. - № 9. - P. 623-629.

23. Horiuchi A. Complications and management of hematopoietic malignancy therapy // *Rinsho Ketsueki*. - 2003. - №3. - P. 243-250.
24. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al. Candida infections complications during ALL-BMF-90 protocol // *J. Infect. Dis.* - 2001. - Vol. 161, №3. - P. 381-396.
25. Jiang N., Li H., Wang G.S. et al. Acute leukemia, a rare but fatal complication after liver transplantation // *Leuk. Res.* - 2009. - №10. - P. 1349-1351.
26. Krawczuk-Rybak M., Goscik E, Luczynski W. et al. Investigations of thyroid function in children and adolescents after treatment of Hodgkin's disease // *Med Wieku Rozwoj.* - 2001. - №5. - P.43-50.
27. Krawczuk-Rybak M., Kuzmicz M., Kozłowska K. et al. Renal function in children after treatment of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) // *Med Wieku Rozwoj.* - 2001. - №5. - P. 43-54.
28. Krcmery S., Krupova V.I., Denning D.W. Fungal infections in patients with HD // *J Hosp Infect.* - 2000. - № 3. - P. 181-194.
29. Krcmery S., Dubrava M., Krcmery V.J. Fungal urinary tract infections in patients at risk // *Int J Antimicrob.* - 1999. - №11. - P. 289-291.
30. Kumar C.P., Sundararajan T., Menon T. et al. Candidosis in children with onco-hematological diseases in Chennai, south India // *Jpn J Infect Dis.* - 2005. - №4. - P. 218-227.
31. Luczynski W., Krawczuk-Rybak M. Mechanisms of immunosuppression in leukemia // *Postepy HIgMed Dosw (Online)*. - 2005. - №9. - P. 28-33.
32. Luczynski W., Stasiak-Barmuta A., Krawczuk-Rybak M. et al. Monocytes in children with leukemias and lymphomas — down-regulation of HLA and costimulatory molecules // *Acta Biochim Pol.* - 2004. - №4. - P. 1067-1073.
33. Meir H.M., Balawi L.A., Meer H.M. et al. Fever and granulocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia under induction therapy // *Saudi Med J.* - 2001. - №22. - P. 423-427.
34. Oliveira R.D., Maffei C.M., Martinez R. Nosocomial urinary tract infections by Candida species // *Rev Assoc Med Bras.* - 2001. - № 47. - P. 231-235.
35. Paganini H., Bologna R., Debbag R. et al. Fever and neutropenia in children with cancer in one pediatric hospital in Argentina // *Pediatr Hematol Oncol.* - 2005. - №15. - P. 405-413.
36. Radhakrishnan N., Sachdeva A., Oberoi J. et al. Conidiobolomycosis in relapsed acute lymphoblastic leukemia // *Pediatr. Blood Cancer.* - 2009. - №3. - P. 1120-1124.
37. Tanaka F., Goto H., Yokosuka T. et al. Suppressed neutrophil function in children with acute lymphoblastic leukemia // *Int. J. Hematol.* - 2009. - № 2. - P. 42-48.
38. Tedeschi R., Luostarinen T., Marus A. et al. No Risk of Maternal EBV Infection for Childhood Leukemia // *Cancer Epid. Biomarkers Prev.* - 2009. - №15. - P. 136-142.
39. Whyte M., Irving H., O'Regan P. et al. Disseminated *Scedosporium prolificans* infection and survival of a child with acute lymphoblastic leukemia // *Pediatr Infect Dis J.* - 2005. - №24. - P. 375-382.

Координаты для связи с автором: Ермаков Георгий Александрович – канд. мед. наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии АГМА, тел.: 8-(4162)-52-69-35.

