

АНАЛИЗ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕМОБЛАСТОЗОВ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

В.В.Войцеховский¹, А.В.Груздова¹, Е.А.Филатова², Н.Д.Гоборов¹, Н.В.Макарова², А.А.Синюк²,
А.П.Кондрахина¹¹Амурская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, 675000, г. Благовещенск,
ул. Горького, 95²Амурская областная клиническая больница, 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ инфекционных осложнений у 574 онкогематологических больных, получавших программную химиотерапию в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы в 2002-2011 гг. У больных острыми лимфобластными лейкозами инфекционные осложнения зарегистрированы в 88% случаев во время проведения индукции ремиссии, при проведении реиндукции и консолидации ремиссии – в 40% случаев; у больных острыми нелимфобластными лейкозами – в 90% случаев во время проведения индукции ремиссии, в 80% – при проведении консолидации ремиссии и в 10% случаев – на этапе поддерживающей терапии; у больных хроническим лимфолейкозом – в 85%, множественной миеломой – в 40%, при неходжкинских лимфомах – в 50% случаев. Наиболее частыми инфекционными осложнениями гемобластозов являются фебрильная нейтропения, мукозит и пневмония. Наиболее тяжелыми осложнениями являются пневмония, некротическая энтеропатия и сепсис. Проанализированы особенности течения и прогноз этих инфекций. При наличии соответствующего санитарно-гигиенического режима, современных антибактериальных препаратов, препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и другой вспомогательной терапии, прогноз инфекционных осложнений гемобластозов, при отсутствии неконтролируемого роста опухоли, в большинстве случаев благоприятный.

Ключевые слова: гемобластозы, инфекционные осложнения.

SUMMARY

THE ANALYSIS OF INFECTIOUS
COMPLICATIONS OF HEMOBLASTOSIS IN THE
AMUR REGIONV.V.Voytsekhovskiy¹, A.V.Gruzdova¹, E.A.Filatova²,
N.D.Goborov¹, N.V.Makarova², A.A.Sinyuk²,
A.P.Kondrakhina¹¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str.,
Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

The analysis of infectious complications in 574 cancer patients receiving chemotherapy in soft hematology department of the Amur Regional Hospital was conducted in 2002-2011. In patients with acute lym-

phoblastic leukemia infectious complications were reported in 88% of cases at the time of induction of remission; during the re-induction of remission and consolidation they were in 40%; in patients with acute non lymphoblastic leukemia they were in 90% of cases at the time of induction of remission, in 80% during the consolidation of remission, and in 10% of cases during maintenance therapy; in patients with chronic lymphocytic leukemia they were in 85%; in patients with multiple myeloma they were in 40%, and at non-Hodgkin's lymphomas they were in 50%. The most frequent complication of hemoblastosis is febrile neutropenia, mucositis, and pneumonia. The most severe complications are pneumonia, sepsis and necrotizing enteropathy. The features of the course and prognosis of these diseases were analyzed. At the appropriate sanitary and hygienic conditions, modern antibacterial medications, granulocytic and colony-stimulating medications and other therapies, the prognosis of the infectious complications of hemoblastosis at the absence of uncontrolled tumor growth is in most cases favorable.

Key words: hemoblastosis, infectious complications.

Современная цитостатическая терапия позволяет добиваться длительных ремиссий и, в ряде случаев, даже выздоровления у больных многими заболеваниями системы крови [1, 7]. Однако такие результаты достигаются путем интенсификации химиотерапии [7]. В процессе программного лечения гемобластозов у большинства пациентов развиваются серьезные осложнения, связанные с гематологической и не гематологической токсичностью химиопрепаратов. Присоединение инфекционных осложнений может стать причиной гибели больных даже при отсутствии прогрессирующего роста опухоли. Основными факторами, определяющими развитие инфекции у больных гемобластозами, являются нейтропения (глубина, длительность и быстрота развития), нарушения клеточного и гуморального иммунитета, поражение слизистой желудочно-кишечного тракта, наличие центрального венозного катетера [3]. Наиболее опасными являются инфекции, присоединившиеся на фоне нейтропении. При снижении лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или гранулоцитов менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$ (агранулоцитоз) риск развития инфекционных осложнений значительно возрастает, они приобретают атипичное, тяжелое и затяжное течение [1, 5, 8]. Кроме бактериальных инфекций у таких больных все чаще стали диагностировать инвазивные микозы [2, 4]. В связи с этим, проблема диагностики и лечения инфекционных осложнений у онкогематологических больных, полу-

чающих программную химиотерапию, является чрезвычайно актуальной.

Целью исследования явилось изучение особенностей инфекционных осложнений у пациентов с гемобластомами, которым проводилась программная химиотерапия.

Материалы и методы исследования

Изучены истории болезни и амбулаторные карты 574 больных, находившихся на лечении в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы в 2002-2011 гг., в том числе 284 пациентов с острыми лейкозами (ОЛ) в возрасте старше 18 лет, 180 больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в стадиях В и С по классификации J.L.Binet, 125 пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ), 123 больных с множественной миеломой (ММ), 10 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и 14 пациентов с хроническим идиопатическим миелофиброзом (ИМФ) в стадии бластного криза.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) в процессе проведения индукции ремиссии инфекционные осложнения встречались в 88% случаев, при проведении реиндукции и консолидации ремиссии – у 40% больных. Преобладали фебрильная нейтропения, мукозит и пневмонии, значительно реже встречались герпетическая инфекция, инфекции верхних дыхательных путей, поражение кишечника, инфекции мочевыводящих путей, абсцессы и флегмоны, сепсис (табл.). У больных острыми нелимфобластными (миелоидными) лейкозами (ОНЛЛ) в процессе проведения индукции ремиссии инфекционные осложнения встречались в 90% случаев, при проведении консолидации ремиссии – в 80%, и на этапе поддерживающей терапии – у 10% больных. Структура и частота осложнений у больных ОНЛЛ практически не отличалась от установленной у пациентов с ОЛЛ (табл.).

Таблица

Структура инфекционных осложнений у больных гемобластомами

Осложнения	Нозология					
	ОЛЛ (n=145)	ОНЛЛ (n=139)	ХЛЛ (n=180)	ММ (n=123)	НХЛ (n=125)	ХМЛ, ИМФ (n=24)
Фебрильная нейтропения	51 (35%)	42 (30%)	-	18 (15%)	31 (25%)	-
Мукозит	44 (30%)	42 (30%)	-	31 (25%)	31 (25%)	12 (50%)
Пневмония	19 (13%)	21 (15%)	70 (39%)	43 (35%)	19 (15%)	18 (75%)
Герпетическая инфекция	9 (6%)	8 (6%)	33 (18%)	6 (5%)	14 (11%)	-
Инфекции верхн. дых. путей	7 (5%)	7 (5%)	18 (10%)	12 (10%)	25 (20%)	4 (5%)
Поражение кишечника	7 (5%)	7 (5%)	-	5 (4%)	5 (4%)	4 (5%)
Инфекции мочевыв. путей	3 (2%)	3 (2%)	-	4 (3%)	4 (3%)	-
Абсцессы и флегмоны	3 (2%)	3 (2%)	11 (6%)	3 (2%)	-	-
Сепсис	3 (2%)	5 (3%)	2 (1%)	1 (1%)	-	-

Инфекционные осложнения зарегистрированы у 85% больных ХЛЛ, получавших химиотерапевтическое лечение, заболеваемость увеличивалась в процессе опухолевой прогрессии, 75% инфекционных осложнений зарегистрированы у пациентов в терминальной стадии ХЛЛ. Преобладали заболевания бронхолегочной системы (пневмонии и бронхиты) и патология лор-органов, реже отмечались герпетическая инфекция, абсцессы и флегмоны, рожистое воспаление, сепсис (табл.).

Наличие инфекционных осложнений установлено у 40% пациентов с ММ, в основном диагностировали пневмонии и мукозит. Отмечены также фебрильная нейтропения, инфекции верхних дыхательных путей, герпетическая инфекция, поражение кишечника, инфекции мочевыводящей системы, абсцессы и флегмоны, сепсис (табл.).

Инфекционные осложнения были диагностированы у 50% больных НХЛ, у них преобладали фебрильная нейтропения, мукозит, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, пневмонии, герпетическая инфекция. Реже встречались поражение

кишечника, инфекции мочевыводящих путей, рожистое воспаление (табл.).

У пациентов с ХМЛ и ИМФ в стадии бластного криза при проведении программной химиотерапии диагностированы пневмонии, носившие затяжное и рецидивирующее течение, мукозит и некротическая энтеропатия.

При этом у многих больных, особенно в период нейтропении, было диагностировано одновременно несколько инфекционных осложнений. Наиболее серьезными осложнениями являлись пневмонии, некротическая энтеропатия и сепсис.

Особенностями течения пневмоний в период агранулоцитоза являлось преобладание их внелегочных проявлений. Во всех случаях пневмония начиналась с повышения температуры тела от 38 до 40°C. У всех больных отмечалось тахипноэ: в среднем частота дыхания составляла 31,8±6,4 в мин. Кашель со скудно отделяемой мокротой отмечали 20% больных. Жалобы на одышку предъявляли все пациенты. Лишь у 5% больных в период агранулоцитоза удалось выслушать мелкопузырчатые хрипы над зоной поражения. В

остальных случаях при аускультации легких в зоне поражения выслушивалось только ослабленное дыхание. У большинства пациентов определялось притупление легочного звука над очагом поражения. Ни у одного из этих больных в период снижения количества лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ при традиционном рентгенологическом исследовании не удалось выявить инфильтративных или очаговых изменений. В диагностике пневмоний, протекающих на фоне нейтропении, значительную помощь оказывала компьютерная томография (КТ). При проведении КТ удавалось диагностировать инфильтраты даже очень маленьких размеров. При отсутствии возможности выполнить КТ диагноз пневмонии выставляли только по клиническим проявлениям. У 30% больных воспалительный процесс в легких дебютировал развернутой клинической картиной бактериально-токсического шока с развитием полиорганной недостаточности. Возбудителями пневмонии у больных с агранулоцитозом являлись: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*. Моноинфекция имела место в 12 случаях, ассоциации микроорганизмов были выделены в 8 случаях. У 41% больных, несмотря на использование современных методов лабораторной диагностики, возбудителя выявить не удалось.

В период до выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам, а также в тех ситуациях, когда установить этиологический диагноз пневмонии не представлялось возможным, использовали антибиотики широкого спектра действия: в качестве монотерапии применяли карбапенемы или цефоперазон/сульбактам; комбинированную терапию проводили с использованием цефалоспоринов III-IV поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефтриаксон, цефепим, цефоперазон/сульбактам) в комбинации с аминогликозидами (амикацин, тобрамицин, нетилмицин) при отсутствии почечной недостаточности, или респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин). При подозрении на *P. aeruginosa* использовали антипсевдомонадный β -лактам (цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, дорипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или аминогликозидом. При ухудшении состояния больного или появлении новых очагов на рентгенограммах дополнительно назначались ванкомицин, амфотерицин В или флуконазол. Проводили противовоспалительную и дезинтоксикационную терапию. Применяли препараты гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов.

При повышении уровня лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ состояние больных улучшалось: купировалась лихорадка, становились менее выраженными симптомы интоксикации, начинала отделяться мокрота и т.д. В тоже время, в данный период в легких начинала появляться классическая аускультативная картина пневмонии (жесткое дыхание, влажные разнокалиберные хрипы) и определялась полисегментарная инфильтрация на традиционных рентгенограммах. Клинические и рентгенологические особенности пневмоний при

агранулоцитозе объясняются значительным снижением количества нейтрофилов в этот период, в результате чего в легких не формируется плотный воспалительный фокус, дающий четкую физикальную и рентгенологическую картину. При увеличении количества нейтрофилов, в легких возникают проявления воспалительной клеточной реакции, в результате чего появляется характерная аускультативная и рентгенологическая картина пневмонии. У всех больных с агранулоцитозом пневмония носила тяжелое и затяжное течение.

При своевременной диагностике пневмонии и назначении адекватной антибактериальной терапии прогноз в большинстве случаев (70%) был благоприятным. Исключение составляли больные с ХМЛ и ИМФ в стадии бластного криза, во всех случаях это была поликлоновая опухоль и смерть наступала вследствие прогрессирования гемобластоза, при присоединении пневмонии.

Под термином «фебрильная нейтропения» в настоящее время понимают повышение температуры тела выше 38°C не менее двух раз в течение суток, или однократное повышение температуры тела выше $38,3^\circ\text{C}$ у пациентов с содержанием нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ либо менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ с тенденцией к быстрому снижению [6, 9]. У этих пациентов не удалось выявить явного очага инфекции при тщательном физикальном, инструментальном и лабораторном исследовании. Всем проводилось исследование крови на стерильность, но возбудителя инфекции выявить не удавалось. Во всех случаях фебрильной нейтропении назначались антибиотики широкого спектра действия, по показаниям антимикотические и противовирусные препараты, препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Прогноз во всех случаях был благоприятным.

Второе место в структуре инфекционных осложнений лейкозов занимает мукозит – поражение слизистой оболочки полости рта. Для лечения мукозита в большинстве случаев использовали антианаэробные препараты (клиндамицин или метронидазол), антимикотические препараты, местные дезинфицирующие растворы.

Герпетическую инфекцию при ХЛЛ диагностировали значительно чаще, чем при других гемобластозах – у 33 больных (18% от общего количества больных ХЛЛ). Во всех случаях это был *Herpes zoster*. У 30 пациентов заболевание началось остро, с болевого синдрома, впоследствии присоединились кожные элементы и лихорадка. У всех больных кожные элементы локализовались на туловище и конечностях. У 18 пациентов размеры пузырей достигали значительных размеров. Высокая заболеваемость *Herpes zoster* пациентов с ХЛЛ объясняется значительным угнетением всех звеньев иммунной системы при этом заболевании и лейкоэмическим поражением кожи [10].

Серьезным осложнением при проведении программной химиотерапии являлась некротическая энтеропатия, которая у всех больных развивалась на фоне агранулоцитоза, преимущественно у пациентов,

получавших высокодозную химиотерапию (ОЛЛ, ОНЛЛ, злокачественные лимфомы). В 90% развитию некротической энтеропатии предшествовал мукозит. Первым симптомом энтеропатии являлась гипертермия, затем появлялись понос или кашицеобразный стул, впоследствии присоединялись вздутие живота и сильная схваткообразная боль, симптомы раздражения брюшины. При лечении некротической энтеропатии назначалось полное голодание и антибактериальная терапия. Применялись те же антибиотики, что и при лечении пневмонии. В случае своевременной диагностики некротической энтеропатии и назначения полного голодания прогноз во всех случаях был благоприятный (за исключением бластного криза ХМЛ и ИМФ).

При наличии современных методов диагностики и лечения очаговых инфекций, развитие сепсиса отмечалось редко, как правило, при несвоевременном и/или неадекватном лечении фебрильной нейтропении и пневмонии у пациентов, получавших высокодозную химиотерапию (ОЛЛ, ОНЛЛ, злокачественные лимфомы), при наличии центрального венозного катетера. Всего этот диагноз был выставлен 11 больным. Среди возбудителей сепсиса грамотрицательные микроорганизмы диагностированы у 5 пациентов, у 5 – грамположительные, и в одном случае возбудителем явилась грибковая инфекция. У 5 пациентов с сепсисом, развившимся на фоне нейтропении, был констатирован летальный исход.

По литературным данным, частота и тяжесть инфекционных осложнений напрямую зависит от интенсивности проводимой химиотерапии и выраженности нейтропении. Однако анализ заболеваемости инфекциями бронхолегочной системы онкогематологических больных, получавших лечение в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы за последние 10 лет, выявил несколько иную тенденцию. У пациентов, получающих агрессивную (часто высокодозную) химиотерапию (ОЛЛ, ОНЛЛ, злокачественные лимфомы), такое серьезное осложнение как пневмония встречается гораздо реже, чем у больных ХЛЛ и ММ, которым проводятся менее интенсивные курсы химиотерапии (табл.). Это в первую очередь объясняется тремя важными причинами. Во-первых, у больных острыми лейкозами и злокачественными лимфомами в процессе проведения агрессивной химиотерапии врачи уже заранее прогнозируют развитие агранулоцитоза, такие курсы проводятся, как правило, в изолированных палатах. Антибиотики широкого спектра действия, а по показаниям, и противогрибковые препараты, назначаются превентивно при снижении количества лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ или на стадии фебрильной нейтропении. Больные ХЛЛ, ММ получают лечение, в большинстве случаев, в общих палатах, где высок риск инфицирования, и превентивная антибиотикотерапия им не проводится. Во-вторых, ХЛЛ – гемобластоз, при котором имеет место выраженный вторичный иммунодефицит, даже при отсутствии прогрессирования опухолевого процесса. В третьих, при ХЛЛ и ММ

пневмонии в большинстве случаев развиваются в терминальной стадии заболевания (75%), когда имеет место неконтролируемый рост опухоли и тяжелый иммунодефицит, и в первую очередь именно этим, а не проводимой химиотерапией объясняется высокая заболеваемость бронхолегочными инфекциями.

Наиболее высокая заболеваемость пневмониями отмечена у больных ХМЛ и ИМФ в стадии бластного криза. Однако это уже поликлоновая стадия, когда имеет место прогрессирующий рост опухоли и пневмония является лишь одним из многих осложнений, приводящих к смерти таких больных.

Особенности инфекционных осложнений гемобластозов объясняются выраженным иммунодефицитом, в первую очередь, развитием агранулоцитоза. Вследствие снижения количества нейтрофилов в этот период, в тканях не формируется плотный воспалительный фокус, дающий четкую клиническую картину инфекционного осложнения. Поэтому лихорадка на фоне агранулоцитоза (фебрильная нейтропения) является основанием для назначения антибиотиков широкого спектра действия. При наличии современных антибактериальных препаратов, препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и другой вспомогательной терапии, прогноз инфекционных осложнений гемобластозов на фоне нейтропении в большинстве случаев благоприятный.

Выводы

1. При проведении современных протоколов программно лечения гемобластозов риск развития инфекционных осложнений очень высок. При остром лимфобластном лейкозе он составляет 88% во время проведения индукции ремиссии, при проведении реиндукции и консолидации ремиссии – 40%. При остром нелимфобластном лейкозе инфекционные осложнения развиваются в 90% случаев во время проведения индукции ремиссии, при проведении консолидации ремиссии – у 80% больных, и на этапе поддерживающей терапии – у 10% пациентов. При хроническом лимфолейкозе – у 85% больных, у пациентов с множественной миеломой – в 40% случаев, при неходжкинских лимфомах – у 50% пациентов.

2. Наиболее частыми осложнениями гемобластозов являются фебрильная нейтропения, мукозит и пневмония. Наиболее тяжелыми осложнениями являются пневмония, некротическая энтеропатия и сепсис.

3. Особенности пневмоний, развившихся на фоне агранулоцитоза, является их атипичное, тяжелое и затяжное течение, часто осложняющееся сепсисом и бактериально-токсическим шоком. В период агранулоцитоза в легких вследствие дефицита нейтрофилов не формируется плотный воспалительный инфильтрат, дающий четкую клиническую и рентгенологическую картину пневмонии. Поэтому у таких больных часто отсутствует характерная аускультативная картина пневмонии, при традиционном рентгенологическом исследовании выявить инфильтрацию в легких также не представляется возможным. У этих больных при наличии лихорадки следует выполнять компьютерную

томографию легких независимо от аускультативной картины и без предварительной рентгенографии.

4. При наличии соответствующего санитарно-гигиенического режима, современных антибактериальных препаратов, препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и другой вспомогательной терапии, прогноз инфекционных осложнений гемобластозов, при отсутствии неконтролируемого роста опухоли, в большинстве случаев благоприятный.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая онкогематология / под ред. М.А.Волковой. 2-е изд. М.: Медицина, 2007. 1119 с.
2. Инвазивный аспергиллез у иммунокомпрометированных больных / Г.А.Клясова [и др.] // Тер. арх. 2003. Т.75, №7. С.63–68.
3. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования) / Г.А.Клясова [и др.] // Гематол. и трансфузиол. 2007. №1. С.11–18.
4. Алгоритмы лечения и профилактики кандидоза и аспергиллеза у взрослых больных лимфомами, лейкозами и депрессиями кроветворения / Г.А.Клясова [и др.] // Гематол. и трансфузиол. 2007. №4. С.3–8.
5. Клинические и морфологические особенности течения пневмоний у больных хроническим лимфолейкозом / Ю.С.Ландышев [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2004. Вып.18. С.20–25.
6. Птушкин В.В. Инфекционные осложнения у больных с онкогематологическими заболеваниями // Клиническая онкогематология / под ред. М.А.Волковой. М., 2007. С.1001–1024.
7. Программное лечение заболеваний системы крови / под ред. В.Г.Савченко. М.: Практика, 2012. 1052 с.
8. Соколов А.Н., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Гематологические заболевания // Респираторная медицина: в 2-х т. / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т.2. С.605–619.
9. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey / G.Bodey [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1992. Vol.11, №2. P.99–109.
10. Montserrat E. Chronic lymphoproliferative disorders // Curr. Opin. Oncol. 1997. Vol.9, №1. P.34–41.

ders // Curr. Opin. Oncol. 1997. Vol.9, №1. P.34–41.

REFERENCES

1. Volkova M.A., editor. *Klinicheskaya onkogematologiya* [Clinical oncohematology]. Moscow: Meditsina; 2007.
2. Klyasova G.A., Petrova N.A., Galstyan G.M., Gotman L.N., Mikhaylova E.A., Sysoeva E.P., Khoroshko N.D., Kremenetskaya A.M., Parovichnikova E.N., Isaev V.G., Ustinova E.N., Vishnevskaya E.S. *Terapevticheskiy arkhiv* 2003; 75(7):63–68.
3. Klyasova G.A., Speranskaya L.L., Mironova A.V., Maschan M.A., Baydil'dina D.D., Vereshchagina S.A., Kaporskaya T.S., Yuritsina N.Yu., Pospelova T.I., Kraynova L.E., Markina O.A., Trushina E.E., Brilliantova A.N., Frolova I.N. *Gematologiya i transfuziologiya* 2007; 1:11–18.
4. Klyasova G.A., Parovichnikova E.N., Galstyan G.M., Mikhaylova E.A., Lyubimova L.S., Mendeleeva L.P., Zvonkov E.E., Savchenko V.G. *Gematologiya i transfuziologiya* 2007; 4:3–8.
5. Landyshev Yu.S., Voytsekhovskiy V.V., Grigorenko A.A., Lenshin A.V., Rabinovich B.A. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2004; 18:20–25.
6. Ptushkin V.V. *Infektsionnye oslozhneniya u bol'nykh s onkogematologicheskimi zabolevaniyami. V kn.: Volkova M.A. (red.). Klinicheskaya onkogematologiya* [Infectious complications in patients with oncohaematological diseases. In: Volkova M.A., editor. Clinical oncohematology]. Moscow: Meditsina; 2007: pp.1001–1024.
7. Savchenko V.G., editor. *Programmnoe lechenie zabolevaniy sistemy krovi* [Programming treatment of blood system diseases]. Moscow: Praktika; 2012.
8. Sokolov A.N., Galstyan G.M., Savchenko V.G. *Gematologicheskie zabolevaniya. V kn.: Chuchalin A.G. (red.). Respiratornaya meditsina* [Hematologic disorders. In: Chuchalin A.G., editor. Respiration medicine]. Moscow: GEOTAR-Media, 2007; Book 2: pp.605–619.
9. Bodey G., Bueltmann B., Duguid W., Gibbs D., Hanak H., Hotchi M., Mall G., Martino P., Meunier F., Milliken S., et al. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1992; 11(2):99–109.
10. Montserrat E. Chronic lymphoproliferative disorders. *Curr. Opin. Oncol.* 1997; 9(1):34–41.

Поступила 18.10.2012

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский,
доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии,
Амурская государственная медицинская академия,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.
E-mail: voitsehovskij@yandex.ru
Correspondence should be addressed to
Valeriy V. Voytsekhovskiy,
MD, PhD, Associated professor of Department of Hospital Therapy,
Amur State Medical Academy,
95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.
E-mail: voitsehovskij@yandex.ru