

ee rol v osushchestvlenii dvigatelnoy funktsii pishchevoda i klirensa pri gastroezofagealnoy refluksnoy bolezni [Cholinergic stimulation: its role in esophageal motility and clearance in gastroesophageal reflux disease]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii - Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*, 2011, No. 4, pp. 3-8.

3. Razumovskiy A. Yu. Povtornye laparoskopicheskie fundoplikatsii pri lechenii zheludочно-pishchevodnogo refluksa u detey [Repeated laparoscopic fundoplication in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children]. *Detskaya khirurgiya - Pediatric Surgery*, 2014, No. 3, pp. 44-47.

4. Burd R. S., Price M. R., Whalen T. V. The role of protective antireflux procedures in neurologically impaired children. A decision analysis. *Journal of Pediatric Surgery*, 2002, Vol. 37, No. 3, pp. 500-506.

5. Capito C., Leclair M. D., Piloquet H. Long-term outcome of laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication for neurologically impaired and normal children. *Surgical Endoscopy*, 2008, Vol. 22, No. 4, pp. 875-880.

6. Georgeson K. Results of laparoscopic antireflux procedures in neurologically normal infants and children. *Seminars in Laparoscopic Surgery*, 2002, Vol. 9, No. 3, pp. 172-176.

7. Gossler A., Schalamon J., Huber-Zeyringer A., Höllwarth M. Gastroesophageal reflux and behavior in neurologically impaired children. *Journal of Pediatric Surgery*, 2007, No. 42 (9), pp. 1486-1490.

8. Orenstein S. R. An overview of reflux-associated disorders in infants: apnea, laryngospasm, and aspiration. *American Journal of Medicine*, 2001, Vol. 111, Suppl. 8a, pp. 60-63.

9. Pimpalwar A., Najmaldin A. Results of laparoscopic antireflux procedures in neurologically impaired

children. *Seminars in Laparoscopic Surgery*, 2002, Vol. 9, No. 3, pp. 190-196.

10. Richards C. A., Milla P. J., Andrews P. L. Retching and vomiting in neurologically impaired children after fundoplication: predictive preoperative factors. *Journal of Pediatric Surgery*, 2001, Vol. 36, No. 9, pp. 1401-1404.

11. Wadie G. M., Lobe T. E. Gastroesophageal reflux disease in neurologically impaired children: The role of the gastrostomy tube. *Seminars in Laparoscopic Surgery*, 2002, Vol. 9, No. 3, pp. 180-189.

ХУЛОСА

Н.Н. Ахпаров, С.Б. Сулейманова,
Э.А. Ойнарабаева

ҲОЛАТҲОИ КЛИНИКИИ БЕММОРИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛИИ РЕФЛЮКСӢ ДАР КӮДАКОНИ ГИРИФТОР БА ИХТИЛОЛО- ТИ НЕВРОЛОГӢ

Зимни мақола муоинаи клиникии бемории гастрозофагеалии рефлюксӣ дар мавриди кӯдаконе, ки аз патологияи асосии системаи асаби марказӣ ранҷ мебаранд, муаррифӣ карда шудааст. Ташҳиси беморӣ дар натиҷаи истифодаи маҷмӯи усулҳои муосири таҳқиқот имконпазир аст. Нуктаи мазкур барои пешгирӣ аз оризаҳо шароити мусоид фароҳам оварда, саривақт муайян кардани усули муолиҷаи ҷаррохиро имконпазир гардонид.

Калимаҳои калидӣ: кӯдакон, дисфагия, қай, неврология

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.155.392-036.11-072-053.2

И.И. Караев¹, Р.З. Юлдошев², М.Н. Умарова, Н.Г. Рахимов¹, Б.Р. Рахимов³

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ЭТАПАХ ХИМИОТЕРАПИИ

¹ГУ «РНКЦ ПидХ» МЗиСЗН РТ

²Кафедра онкологии и лучевой диагностики ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино»

³ГУ НМЦ РТ «Шифобахи»

Юлдошев Равшан Зоидович – д.м.н., зав. кафедры онкологии и лучевой диагностики ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино. Тел.: 918679399, e-mail: uravshvan@mail.ru

В статье приведен обзор современной литературы с целью изучения вопросов диагностики и лечения септических осложнений на разных этапах химиотерапии у детей с острым миелобластным лейкозом.

Научные исследования последних лет доказали, что в связи с повышением вирулентности возбудителей

инфекций и резистентность к антибактериальным препаратам, изменились способы использования антибиотиков, согласно чувствительности микробов и минимальным отрицательными эффектами.

Ключевые слова: дети, септические осложнения, острый миелобластный лейкоз, химиотерапия.

I.I. Karayev¹, R.Z. Yuldoshev², M.N. Umarova, N.G. Rakhimov¹, B.R. Rakhimov³

MODERN ASPECTS OF SEPTICAL COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH MYELOBLASTIC LEUKOSIS AT THE STAGES OF CHEMOTHERAPY

¹State Institution "Republican Scientific and Clinical Center for Pediatrics and Children's Surgery

²Department of Oncology and Radial Diagnostics of SEI Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan

³SEI National Medical Center of Tajikistan "Shifobakhsh"

Yuldoshev Ravshan Zoidovich - Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Oncology and Radial Diagnostics of SEI Avicenna Tajik State Medical University, Tel: 918679399, e-mail: uravshvan@mail.ru

The article presents a review of the current literature on the diagnosis and treatment of septic complications at different stages of chemotherapy in children with acute myeloblastic leukemia.

Scientific studies in recent years have proven that due to the increased virulence of infectious agents and resistance to antibacterial drugs, the use of antibiotics has changed, according to the sensitivity of microbes and minimal adverse effects.

Keywords: children, septic complications, acute myeloblastic leukemia, chemotherapy.

Современные схемы цитостатической терапии позволили получить удовлетворительные результаты в лечении больных с острым лейкозом (ОЛ), особенно в плане острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) [18-20]. Однако полученные результаты химиотерапии (ХТ) зачастую сопровождается тяжёлыми инфекционными осложнениями, частота которых достигает 85% [6, 18].

Внедрение новых технологий и разработок в схемы лечения детей с ОЛ на всех этапах лечения в клиники, позволили достичь хороших результатов, и увеличить период ремиссии [2]. Однако на фоне этих успехов остаются высокие риски возникновения дисфункции органов и систем, с тяжёлыми септическими процессами, при длительном применении химиотерапии [9].

Вероятность инфекционных осложнений до и после проведения программной химиотерапии может достигать 60-90%. При этом одним из частым проявлением септического процесса в период гранулоцитопении является лихорадка без выявления инфекционного очага и возбудителя инфекции [21].

В основном микробиологическое подтверждение септического процесса получают в период угнетения или нарушения в системе кровообращения, когда выделены микроорганизмы из гемокультуры. Проведение клинко-лабораторных исследований [33] указывают на то, что более 50% эпизодов гипертермии при заболеваниях систем

крови были неясной этиологии, только 48% клинко-лабораторных и бактериологических данных указывали о наличии инфекции.

Модернизированные схемы ХТ и адаптированная поддерживающая терапия дали возможность реально повысить показатели 5-летней выживаемости у детей с ОМЛ. На фоне этих достижений повысилась вероятность возникновения серьёзных инфекционно-воспалительных осложнений в связи с пролонгированной гранулоцитопенией [7].

Наиболее ярким клиническим симптомом воспалительного процесса в стадии гранулоцитопении является гипертермия неустранённой этиологии, когда невозможно установить очаг и возбудителя инфекции, очень редко встречаются клинически и микробиологически верифицированные источники. Большинство из ранее проведенных научных исследований, по изучению спектра инфекционного агента у детей с гематологической патологией, включали всех пациентов с гемобластомами и не акцентировали внимание на отдельную нозологию [24, 34].

В настоящее время научные публикации касающийся этиологии и спектра инфекционных агентов у детей с острым миелоидным лейкозом резко ограничено. Исследование Исмоилова К.И. [8], где были проанализированы инфекционно-воспалительные осложнения у 494 детей с острым лейкозом, показало преобладание инфекционного

процесса у детей с ОМЛ более чем в 60% случаев, по сравнению с детьми с ОЛЛ (20%). В течение длительного наблюдения у этих больных отмечалось более 2000 эпизодов повышения температуры тела, причиной которых в 60% случаев является лабораторно установленная инфекция, в 38,0% случаев причиной гипертермии оставалось неясным. Только в 2,0% случаев причиной гипертермии были воспалительные процессы.

В последних научных исследованиях из Европы [13] было установлено, что наиболее выявляемыми являются верифицированные инфекции (до 70%), что может быть связано с улучшением выявления бактериальных осложнений в настоящее время.

По результатам исследования российских гематологов, о применении антибиотиков в лечении 70 эпизодов инфекции у 60 больных ОЛ, частота повышения температуры тела неясной этиологии достигала 45,6%, верифицированная инфекция до 41%, а бактериемия 14,4% случаев [4].

Следует отметить, что у большинства детей с ОМЛ единственным проявлением инфекционно-воспалительного процесса при гранулоцитопении считается гипертермия. Поэтому антибиотикотерапию следует начинать при появлении первых клинических признаков инфекции, не дожидаясь выявления очага инфекции и типа возбудителя [5]. Антибиотикотерапия — это эмпирический подход к лечению инфекции у больных с ОЛ, поскольку их выбор влияет эпиданнанные, на основе верифицированности возбудителей и их антибиотико-чувствительности [17].

Спектр микробов, которые участвуют в развитии септицемии у детей ОЛ, периодически подвергается изменениям. В середине 70-х годов преобладали грамотрицательные микроорганизмы, а в конце XX века — наоборот, грампозитивные. В последние годы преобладают грамотрицательные микроорганизмы, в основном за счет энтеробактерий (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др.), и микроорганизмы не вырабатывающие ферменты (*P. Aeruginosa*, *A. Baumannii* и др.) [3]. Научно доказано, что свыше 50% штаммов *P. Aeruginosa* и *A. Baumannii* считается устойчивым к карбапенемам, а показатель выработки бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у этих бактерий достигает 40-60% [3]. Выработка БЛРС приводит к устойчивости энтеробактерий к антибиотикам. В последние годы эффективность цефалоспоринового ряда снизилась, по причине масштабного распространения микробов с выработкой БЛРС.

Этот фермент, который вырабатывается грамотрицательными палочками и обуславливает резистентность этих бактерии почти ко всем β -лактамным антибиотикам. Надёжный результат, в 99-100% случаев, в отношении продуктов БЛРС проявляет препарат карбапенем [21, 35].

Инфекционно-воспалительные осложнения, вызванные бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, характеризуются более высокой смертностью, что подтверждается рядом исследований. С. Gudiol et al. проанализировали 372 случая бактериемий, вызванные грамотрицательными бактериями, у пациентов с гемобластомом и солидными новообразованиями. Смертность в группе пациентов с бактериемией, вызванной микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, была выше, чем у пациентов с чувствительными к антибиотикам бактериями (35,8% и 12,5% соответственно). В многофакторном анализе выделение из крови полирезистентных изолятов *P. Aeruginosa* было статистически значимым предиктором смерти ($p = 0,002$) [15].

В публикации дан анализ 38 случаев бактериемий, вызванные *P. Aeruginosa*, у пациентов со злокачественными гемопатиями, из 9 гематологических отделений многопрофильных больниц Италии [26].

Изоляты *P. Aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью были выявлены у 71,1% пациентов. Авторы использовали те же определения устойчивости *P. Aeruginosa*, что и в работе [10]. Смертность в группе пациентов с бактериемией, вызванной изолятами с множественной лекарственной устойчивостью, была выше, чем у пациентов с антибиотико-чувствительными бактериями (40,1% и 9,1% соответственно).

В работе P. Lodise et al. проведен анализ 100 случаев бактериемий, вызванной *P. Aeruginosa*. Работа была проведена в больнице общего профиля в Нью-Йорке (США). Суверенным фактором смерти была задержка на 52 часа, и более, с назначением правильной противомикробной терапии. Позднее выполнение адекватной антимикробной терапии наблюдалось у 48 (48,0%) пациентов, а летальность в этой группе была статистически значимо выше, чем у пациентов, получавших корректную терапию вовремя (44,0% и 19,0% соответственно). Причиной отсрочки корректной антимикробной терапии на 52 часа, и более, были хроническая обструктивная болезнь легких и устойчивость бактериемического патогена к 3 или более классам антипсевдомонадных антибиотиков.

В отношении грампозитивных бактерий, то, как уже приведено выше, их встречаемость в этиологии инфекций у больных гемобластозом в последнее время снизилась. Коагулазонегативные стафилококки имеют преимущества в спектре бактериемий, вызываемых грамположительными бактериями, в том числе *S. Epidermidis*. Эти микроорганизмы отличаются устойчивостью ко многим антибиотикам и высокой смертностью [3, 29].

В последнее время зафиксировано повышение частоты верификации из гемокультуры микроорганизмов, ранее относившихся к редким бактериям. Сообщалось о случаях тяжелого сепсиса, вызванного *B. Cereus*. Эти грамположительные, факультативные и спорообразующие анаэробные бактерии гено- и фенотипически схожие с *B. Anthracis* и распространены повсеместно из-за их устойчивости к аномальным условиям климата. До недавнего времени считалось, что *B. Cereus* вызывает легкие пищевые инфекции у здоровых людей с ослабленным иммунитетом, и выделение этого микроба из посевов крови приписывалось загрязнению образцов крови. Однако в последние годы было показано, что *B. Cereus* способна вызывать молниеносную бактериемию у пациентов с ослабленным иммунитетом. Более того, для пациентов с гранулоцитопенией характерна распространённая форма инфекции, где зачастую мишенью становится головной мозг. Тактика антимикробной терапии генерализованных инфекций, вызванных *B. Cereus*, окончательно не определена из-за малого числа клинических случаев, описанных в мировой медицинской литературе. Установлено, что *B. Cereus* способен вырабатывать БЛРС и, как результат, проявлять устойчивость к ряду цефалоспоринов и пенициллинов. В связи с этим карбапенемы являются антибиотиком выбора для терапии в тяжелых случаях этой инфекции у пациентов с ОЛ. Помимо карбапенемов, фторхинолоны и ванкомицин проявляют высокую активность *in vitro* против *B. Cereus*. Но несмотря на своевременное и соответствующее лечение, смертность при диффузных формах инфекции может достигать 60-80% [9, 11, 27].

Наименее диагностируемая анаэробная бактерия составляет менее 5% случаев бактериемий, в 40-50% случаев обнаруживается в ассоциации с другими патогенами. Среди анаэробов преобладают *C. Perfringens* (до 70%), *C. Ramosum* (10-12%) и *C. Septicum* (5-19%) [8, 22].

Нарастающая резистентность возбудителей к антибиотикам у детей с ОЛ способствовало

к пересмотру традиционных схем назначения антимикробных препаратов в онкогематологии. В 2013 году международная экспертная комиссия ECIL-4 (European Conference on Infections in Leukemia) выдвинула рекомендации по применению антибактериальных средств пациентам с ОЛ на фоне гранулоцитопении. На основе этих рекомендаций была предложена современная стратегия деэскалации антибиотикотерапии в стадии гранулоцитопении у пациентов с ОМЛ, которая ранее применялась только у тяжелых пациентов. Классический подход к эскалации, известный в гематологии, подразумевает введение антибиотика (цефтазидима, цефоперазона/сульбактама, цефепима, пиперациллина/тазобактама) на начальной стадии инфекции, который эффективен против бактерий семейств Enterobacteriaceae и *P. Aeruginosa*. Согласно стандартам ECIL-4, выбор необходимой схемы терапии, должен базироваться на клинико-лабораторных показателях. Между тем, подход деэскалации может быть использован в специализированных центрах с высоким уровнем выявления микробов, у пациентов с обсеменением слизистого покрова кишечника или предшествующей инфекцией мультирезистентными бактериями, в случае инфекционной агрессии, приводящий к септическому шоку или тяжелой форме бронхопневмонии. В частности, в рамках подхода к деэскалации, эксперты ECIL рекомендовали использование карбапенемов в качестве первого этапа терапии в центрах с высоким процентом инфекций энтеробактериями продуцирующие БЛРС, у тяжелой категории пациентов, например, при септическом шоке, у пациентов с колонизацией слизистой оболочки. Выстилка кишечника БЛРС с положительными энтеробактериями или другими микроорганизмами, проявляющими устойчивость к цефалоспорином/пенициллину. Использование комбинации бета-лактама антибиотика и аминогликозида в 1-й фазе лечения рекомендуется тяжелой категории пациентов, например, в случаях септического шока, при наличии предшествующего лечения карбапенемами, в центрах с высокой долей инфекций, вызванных *P. Aeruginosa* и *A. Baumannii*, у пациентов с колонизацией слизистой оболочки кишечника или ранее инфицированных такими микроорганизмами.

Действительным заменителем карбапенема при лечении инфекций, вызванных Enterobacteriaceae, могут быть бета-лактамы, защищенные ингибитором-пиперациллин/тазобактам или цефоперазон/сульбактам. Активность пиперациллина/тазобак-

тама и цефоперазона/сульбактама *in vitro* в отношении энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, была продемонстрирована путем тестирования возбудителей бактериемии у пациентов с гемобластозом [1]. При исследовании энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, чувствительными к пиперациллину/тазобактаму и цефоперазону/сульбактаму были 88% и 76% изолятов соответственно. Основываясь на данных этого исследования, все пациенты получают лечение с использованием «классической» стратегии эскалации использования антибиотиков с последующей заменой, если необходимо, карбапенемом, в зависимости от клинических проявлений инфекции.

В качестве альтернативы карбапенемам большинство пациентов получали цефоперазон/сульбактам (примерно 60%) и пиперациллин/тазобактам (примерно 20%), реже фторхинолоны, аминогликозиды, хлорамфеникол и котримоксазол. Эффект от использования карбапенема и его конкурентных антибиотиков одинаковый 85,71% и 79,64% соответственно. Длительность и распространённость применения антибактериальных средств станет одной из причин антибиотикостойчивости микробов. Недавно, показанием к прекращению антибиотикотерапии, наряду с исчезновением признаков инфекционно-воспалительного процесса, были и разрешение гранулоцитопении. Продолжительность гранулоцитопении у пациентов с гемобластозом, в зависимости от используемых программ химиотерапии и статуса гемобластоза, может составлять от 7-10 дней до 3-4 недель и более. Таким образом, «классический» подход к отмене антимикробных средств, до восстановления гранулоцитов, значительно увеличивает длительность приема антибиотиков [13].

Следует отметить, что после отмены антибиотиков у пациента с гранулоцитопенией необходимо дальнейшее наблюдение еще в течение 24-48 часов, а при появлении лихорадки следует повторно назначить антибиотики.

Последующие исследования показали, что прекращение приема антибиотиков до исчезновения гранулоцитопении не влияет на смертность. Уровень смертности был идентичным среди пациентов, у которых терапия противомикробными средствами было приостановлено из-за гранулоцитопении (0,5–2%), по сравнению с пациентами, у которых терапия антибиотиками было продолжена до его разрешения (1-3%). Кроме того, в группе пациентов, принимавших антибиотики до разрешения гранулоцитопении, рецидивы температуры

на фоне применения антибиотиков наблюдались в 38% случаев. Таким образом, было доказано, что, несмотря на рецидивы гипертермии, раннее прекращение приема антибиотиков не приводит к увеличению смертности при условии, что антибактериальное лечение возобновляется немедленно, когда лихорадка возобновляется. По данным авторов после прекращения антибиотикотерапии частота повторения гипертермии составил от 1% до 50%. Основанием, позволяющее уменьшить возврат к антибиотикотерапии, считается улучшение общего состояния ребёнка и лабораторно доказанное повышение уровня нейтрофилов и тромбоцитов в крови к моменту отмены антибиотиков [21].

Исходя из вышеизложенного, можно констатировать, что меры по ограничению распространения бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, которые могут включать рациональное и кратчайшее возможное применение противомикробных препаратов, имеют первостепенное значение при лечении инфекции.

Нормальная микрофлора кишечника – это количество ассоциированных микробов, оказывающих влияние на жизнедеятельность друг друга и взаимосвязанных с организмом хозяина. Объединенная стойкость организма к кишечной инфекции дает возможность для функционирования нормальной флоры кишечника и физиологического процесса его слизистых оболочек [28].

Накопление большого количества микроорганизмов в просвете кишечника приводит к нарушению биоценоза кишечника и его пейзажа, в последующем – к развитию дисбактериоза [9, 31]. Необходимо отметить, что причины дисбактериоза могут быть многофакторными; но основная из них – за счет угнетения всех физиологических функций организма и, особенно, нарастания эндогенной интоксикации, что может привести к септическим осложнениям и частым рецидивам болезни.

По данным Феклисова Л.В. [32] микробиологические нарушения в просвете ЖКТ различаются по следующим степеням:

При I степени снижается число бактерий на фоне умеренного повышения эшерихий;

II степень – заметное повышение гемолитических эшерихий или других микроорганизмов условно-патогенного характера (УПМ) до 10^5 - 10^7 КОЕ/г (колониеобразующих единиц на 1 г);

III степень – глубокий дефицит лакто- и бифидобактерий, обильный рост сложных ассоциаций УПМ в количестве 10^6 - 10^7 КОЕ/г и более;

IV степень – бактериемия и сепсис.

У больных детей с онкогематологией показатели микрофлоры кишечника значительно снижены на фоне угнетения реактивности иммунологической системы [14, 30]. Патологическая флора определена у 50,3% больных в полости зева, у 30,2% больных – в полости носа, в слизистой кишечника – у 70,1% больных. При этом надо отметить, что во всех периодах заболевания лимфобластным лейкозом возникает риск развития септических осложнений [7, 14, 16, 25].

Таким образом, литературные данные показали, что при онкогематологии у больных детей, на различных этапах, возможно возникновение различной степени септических осложнений в виде: бронхопневмонии, инфекция мягких тканей, дисфункции желудочно-кишечного тракта, проявления энтеральной недостаточности, нарастания эндогенной интоксикации, поэтому для улучшения и оптимизации методов диагностики и лечения принимают различные варианты терапии. Учитывая множественные осложнения после проведения химиотерапии, для снижения побочного действия и улучшения результатов терапии, нами в работе были оптимизированы методы лечения с учетом явлений энтеральной недостаточности, добавлены в комплексную терапию антиоксиданты и пребиотики, что входило в цели и задачи нашего исследования.

Подводя итоги обзора литературы следует отметить, что индекс инфекционно-воспалительных осложнений остается на высоком уровне в современной онкогематологии, и это связано с оптимизацией схем полихимиотерапии на фоне появления новых противоопухолевых препаратов, который обладает выраженным иммуносупрессивным эффектом.

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

Эффективными препаратами в терапии инфекционно-воспалительного процесса является бета-лактамы антибиотиков, соответственно большое значение приобретают меры по усовершенствованию антибиотикотерапии, направленные на ограничение диссеминации мультиустойчивых бактерий.

Заключение. При изучении доступной литературы выявлено, что количество публикаций о

спектре и этиологии инфекционных осложнений у детей с ОЛ ограничено. В большинстве ранних опубликованных работ анализ проводился среди всех пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и не фокусировались на конкретной нозологии. На фоне динамичного развития медицинской технологии и внедрение в медицинскую практику современных диагностических методов отношение к применению антибиотиков резко изменилось, за счёт визуализации очага инфекции и инфекционного агента. В связи с появлением и повсеместным распространением устойчивости к антибиотикам, у инфекционных агентов, подходы к использованию противомикробных препаратов изменились, в настоящее время стремясь сдержать устойчивость микроорганизмов за счет минимизации продолжительности противомикробной терапии без риска увеличения смертности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (пп. 29-35 см. в REFERENCES)

1. Алефиров, А.Н. Побочные эффекты химиотерапии в онкологии /А.Н. Алефиров // Профилактика и преодоление при помощи лекарственных растений: цикл лекций/-СПб. - 2008. - 25с.
2. Алиев Д.А. Организация химиотерапевтического лечения онкологических больных /Д.А. Алиев, Ч.М. Касумов, С.Ч. Джафарова // VI съезд Онкологов и радиологов стран СНГ. – Минск, 2010. -С.95.
3. Балашева И.И. 50 лет клинико-эпидемиологических исследований острых лейкозов у детей Томской области /И.И. Балашева, Р.Н. Лучина, Л.Ф. Десятова // Сибирский онкологический журнал. - 2010. - №1. - С. 23-28.
4. Бейн Б. Дж. Хронические миелоидные лейкозы: атлас-справочник /Б. Дж. Бейн. – Москва. Гранат. 2014. - 58 с.
5. Бойченко Э.Г. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в Санкт-Петербурге с использованием интенсивной химиотерапии: ретроспективная оценка эффективности двух версий протокола Coall-92 /Э.Г. Бойченко, Э.М. Петрова, И.А. Гарбузова // Вопросы современной педиатрии. С-Петербург. - 2011. -№3(10). - С. 37-46.
6. Анализ инфекционных осложнений гемабластозов в Амурской области /В.В. Войцеховский [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. -№ 46. –С. 64-68.
7. Бельмера С.В. Гастроэнтерология детского возраста /Под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина,

П.Л. Щербакова. - М. ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010. - 476 с.

8. Исмоилов К.И. Коррекция нарушений гемостаза при лейкозе у детей // Здоровоохранение Таджикистана. -2011. -№3. -С. 45-48.

9. Кадричева Т.Г. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов у детей с острым лимфобластным лейкозом /Т.Г. Кадричева, В.Т. Манчук, С.Г. Шагарова // Медицинская иммунология. -2011. -№6. -С. 631-634.

10. Караев И.И., Рахматова Р.А., Бакиева Г.Т. Нарушения пищеварительной системы у детей с острым течением лимфобластного лейкоза и их профилактика.

11. Калинина И.И. Результаты терапии кандидемии у детей с различными гематологическими и онкологическими заболеваниями в условиях одного центра /И.И. Калинина [и др.] // Онкогематология. - 2011. - Т. 3. - С. 24-34.

12. Кешишян Е.С. Особенности формирования микрофлоры кишечника у детей первого года жизни: новый пробиотик и линекс детский показаний к применению /Е.С. Кешишян, Е.К. Бердникова // Практика педиатрии. - 2013. -№4. -С. 51-55.

13. Факторы, влияющие на излечение у больных гемобластомами и кандидемией /Г.А. Клясова [и др.] // Терапевтический архив – 2015. - №7(87). - С. 77-87.

14. Детекция энтеробактерий с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра у больных острыми миелоидными лейкозами и лимфомами при поступлении в стационар /Г.А. Клясова [и др.] // Гематология и трансфузиология. - 2016. - №1(61). - С. 1.

15. Козлов Р.С. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации /Р.С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2011. - № 13(2). - С.177-187.

16. Ладодо К.С. Рациональное питание детей раннего возраста /К.С. Ладодо // Монография. -М., -2009. - С. 265–272.

17. Муродов М.Д. Энтеральная недостаточность и его коррекции при остром лейкозе у детей /М.Д. Муродов // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. -2014. -№2. -С. 31-24.

18. Набиев З.Н. Профилактика осложнений после химиотерапии у детей с лейкозом /З.Н. Набиев // Здоровоохранение Таджикистана. -2015. -№4. -С. 14-17.

19. Применение антибиотиков при фебрильной нейтропении у больных острыми лейкозами /В.А. Охмат [и др.] // Клиническая онкогематология.

-2018. -№11(1). С.100-109.

20. Лечение больных острыми миелоидными лейкозами по протоколу российского многоцентрового рандомизированного исследования ОМЛ-01.10: результаты координационного центра /Е.Н. Паровичникова [и др.] // Терапевтический архив. -2014. -№86(7). -С.14-23.

21. Первые итоги терапии Rh-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу Научно-исследовательской группы гематологических центров России ОЛЛ-2009 /Е.Н. Паровичникова [и др.] // Терапевтический архив. -2011. -№83(7). -С.11-17.

22. Национальные клинические рекомендации по диагностике лечению острых миелоидных лейкозов взрослых /В.Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. -2014. -№59(1). -С.3-29.

23. Сисла Б. Руководство по лабораторной гематологии: Пер с англ. /Под общей ред. А.И. Воробьева. -М.: Практическая медицина, 2011. -С. 37-39, 174-190.

24. Страчунский Л.С. В-лактамазы расширенного спектра-быстро растущая и плохо осознаваемая угроза /Л.С. Страчунский // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. -2005. -№1(7). -С. 92-96.

25. Таджибаева З.Н. Применение иммунных препаратов при лейкозе у детей /З.Н. Таджибаева, С.Т. Давлатов // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. -2012. -№2. -С. 27-29.

26. Ходжиева Г.Б. Клинико-гематологические особенности острой лейкемии в Таджикистане / Г.Б. Ходжиева, М.К. Рахматов, Д.М. Хасанов, К.З. Ураков // Вестник Авиценны. 2013. № 4 (57). С. 36-39.

27. Хусейнов З.Х. Коррекция нутритивной недостаточности с острым лимфобластным лейкозом у детей /З.Х. Хусейнов // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. Душанбе. - 2012. -№3. -С. 70-73.

28. Лейкозы: гематологическая характеристика и особенности течения отдельных форм острых лейкозов /Н.П. Чеснокова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 7 (1). – С. 166-169.

REFERENCES

1. Alefirov A. N. *Pobochnye efekty khimioterapii v onkologii. Profilaktika i preodolenie pri pomoshchi lekarstvennykh rasteniy: tsikl lektsiy* [Side effects of chemotherapy in oncology]. St. Petersburg, 2008. 25 p.

2. Aliev D. A. [Organization of chemotherapeutic treatment of cancer patients]. *6 sezd Onkologov i radiologov stran SNG* [VI Congress of Oncologists and Radiologists of CIS countries]. Minsk, 2010, pp. 95. (In Russ.)

3. Balasheva I. I. 50 let kliniko-epidemiologicheskikh issledovaniy ostrykh leykozov u detey Tomskoy oblasti [50 Years of Clinical and Epidemiological Studies of Acute Leukemia in Tomsk Oblast Children]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal - Siberian Journal of Oncology*, 2010, No. 1, pp. 23-28.
4. Beyn B. Dzh. *Khronicheskie mieloidnye leykozy: atlas-spravochnik* [Chronic Myeloid Leukemia: Atlas Guide]. Moscow, Granat Publ., 2014. 58 p.
5. Boychenko E. G. Rezultaty lecheniya ostrogo limfoblastnogo leykoza u detey v Sankt-Peterburge s ispolzovaniem intensivnoy khimioterapii: retrospektivnaya otsenka effektivnosti dvukh versiy protokola Soall-92 [Results of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment in St. Petersburg Using Intensive Chemotherapy: A Retrospective Evaluation of the Effectiveness of Two Versions of the Coall-92 Protocol]. *Voprosy sovremennoy pediatrii - Questions of modern pediatrics*, 2011, No. 3 (10), pp. 37-46.
6. Analiz infektsionnykh oslozhneniy gemablastozov v Amurskoy oblasti [Analysis of infectious complications of hematoblastosis in the Amur region]. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya - Respiratory Physiology and Pathology Bulletin*, 2012, No. 46, pp. 64-68.
7. Belmera S. V. *Gastroenterologiya detskogo vozrasta* [Pediatric Gastroenterology]. Moscow, MED-PRAKTIKA-M Publ., 2010. 476 p.
8. Ismoilov K. I. Korrektsiya narusheniy gemostaza pri leykoze u detey [Correction of hemostasis disorders in childhood leukemia]. *Zdravookhranenie Tadjikistana - Healthcare of Tajikistan*, 2011, No. 3, pp. 45-48.
9. Kadricheva T. G. Funktsionalnaya aktivnost neytrofilnykh granulotsitov u detey s ostrym limfoblastnym leykozom [Functional activity of neutrophil granulocytes in children with acute lymphoblastic leukemia]. *Meditinskaya immunologiya - Medical immunology*, 2011, No. 6, pp. 631-634.
10. Karaev I.I. The disorders of the digestive system in children with acute currents lymphoblastic leukosis and their prevention.
11. Kalinina I.I. Rezultaty terapii kandidemii u detey s razlichnymi gematologicheskimi i onkologicheskimi zabolevaniyami v usloviyakh odnogo tsentra [Results of Candidaemia Therapy in Children with Various Hematological and Oncological Diseases in One Center]. *Onkogematologiya - Oncohematology*, 2011, Vol. 3, pp. 24-34.
12. Keshishyan E. S. Osobennosti formirovaniya mikroflory kishchechnika u detey pervogo goda zhizni: novyy probiotik i lineks detskiy pokazaniy k primeneniyyu [Peculiarities of formation of intestinal microflora in children of the first year of life: new probiotic and linex pediatric indications]. *Praktika pediatrii - Practice of Pediatrics*, 2013, No. 4, pp. 51-55.
13. Faktory, vliyayushchie na izlechenie u bolnykh gemoblastozami i kandidemiy [Factors affecting cure in patients with hemoblastosis and candidemia]. *Terapevticheskiy arkhiv - Therapeutic archive*, 2015, No. 7 (87), pp. 77-87.
14. Klyasova G. A. Detektsiya enterobakteriy s produktsiei beta-laktamaz rasshirennoogo spektra u bolnykh ostrymi mieloidnymi leykozami i limfomami pri postuplenii v statsionar [Detection of Enterobacteriaceae with extended-spectrum beta-lactamase production in patients with acute myeloid leukemia and lymphoma on admission to hospital]. *Gematologiya i transfuziologiya - Hematology and Transfusiology*, 2016, No. 1 (61), pp. 1.
15. Kozlov R. S. Serologicheskaya kharakteristika i chuvstvitelnost k antibiotikam pnevmokokkov, vydelennykh u detey v vozraste do 5 let v otdelnykh regionakh Rossiyskoy Federatsii [Serological characteristics and antibiotic sensitivity of pneumococci isolated in children under 5 years of age in selected regions of the Russian Federation]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya - Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2011, No. 13 (2), pp. 177-187.
16. Ladodo K. S. *Ratsionalnoe pitanie detey ranego vozrasta* [Rational nutrition for young children]. Moscow, 2009. 265-272 p.
17. Murodov M. D. Enteralnaya nedostatocnost i ego korrektsii pri ostrom leykoze u detey [Enteral insufficiency and its correction in acute leukemia in children]. *Pediatriya i detskaya khirurgiya Tadjikistana - Pediatrics and Pediatric Surgery of Tajikistan*, 2014, No. 2, pp. 31-24.
18. Nabiev Z. N. Profilaktika oslozhneniy posle khimioterapii u detey s leykozom [Prevention of complications after chemotherapy in children with leukemia]. *Zdravookhranenie Tadjikistana - Healthcare of Tajikistan*, 2015, No. 4, pp. 14-17.
19. Okhmat V. A. Primenenie antibiotikov pri febrilnoy neytropenii u bolnykh ostrymi leykozami [Antibiotic treatment of febrile neutropenia in acute leukemia patients]. *Klinicheskaya onkogematologiya - Clinical oncohematology*, 2018, No. 11 (1), pp. 100-109.
20. Parovichnikova E. N. Lechenie bolnykh ostrymi mieloidnymi leykozami po protokolu rossiyskogo mnogotsentrovogo randomizirovannogo issledovaniya OML-01.10: rezultaty koordinatsionnogo tsentra [Treatment of patients with acute myeloid leukemia according to the protocol of the Russian multicenter randomized trial OML-01.10: results of the coordination center]. *Terapevticheskiy arkhiv - Therapeutic archive*, 2014, No. 86 (7), pp. 14-23.
21. Parovichnikova E. N. Pervye itogi terapii

Ph-negativnykh ostrykh limfoblastnykh leykozov vzroslykh po protokolu Nauchno-issledovatel'skoy gruppy gematologicheskikh tsentrov Rossii OLL-2009 [First results of treatment of Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in adults according to the protocol of the Hematology Research Group of Russia OLL 2009]. *Terapevticheskiy arkhiv - Therapeutic archive*, 2011, No. 83 (7), pp. 11-17.

22. Savchenko V. G. Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike lecheniyu ostrykh mieloidnykh leykozov vzroslykh [National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of adult acute myeloid leukemia]. *Gematologiya i transfuziologiya - Hematology and Transfusiology*, 2014, No. 59 (1), pp. 3-29.

23. Sislа B. *Rukovodstvo po laboratornoy gematologii* [Руководство по лабораторной гематологии]. Moscow, Prakticheskaya meditsina Publ., 2011. 37-39 p.

24. Strachunskiy L. S. V-laktamazy rasshirennoy spektra-bystry rastushchaya i plokho osoznavaemaya ugroza [Extended-spectrum B-lactamases-a rapidly growing and poorly understood threat]. *Klin. mikrobiol. antimikrob. Khimioter - Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2005, No. 1 (7), pp. 92-96.

25. Tadzhibaeva Z. N. Primenenie immunnykh preparatov pri leykoze u detey [Use of immune preparations in children with leukemia]. *Pediatrics i detskaya khirurgiya Tadzhikistana - Pediatrics and Pediatric Surgery of Tajikistan*, 2012, No. 2, pp. 27-29.

26. Khuseynov Z. Kh. Korrektsiya nutritivnoy nedostatochnosti s ostrym limfoblastnym leykozom u detey [Correction of nutritional deficiency with acute lymphoblastic leukemia in children]. *Pediatrics i detskaya khirurgiya Tadzhikistana - Pediatrics and Pediatric Surgery of Tajikistan*, 2012, No. 3, pp. 70-73.

27. Khojievа G.B., Rakhmatov M.K., Khasanov J.M., Urakov K.Z. Clinical and hematological features of acute leukemia in Tajikistan.

28. Chesnokova N. P. Leykozy: gematologicheskaya kharakteristika i osobennosti techeniya otdelnykh form ostrykh leykozov [Leukemia: hematological characteristics and peculiarities of the course of certain forms of acute leukemia]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy - International Journal of Applied and Basic Research*, 2015, No. 7 (1), pp. 166-169.

29. Al-Ali H. K. The role of hypomethylating agents in the treatment of elderly patients with AML. *Journal of genatronicologic*, 2014, No. 5 (1), pp. 89-105.

30. Arai S. Evi-1 is a transcriptional target of MLL oncoproteins in hematopoietic stem cells. *Blood*, 2011, No. 117 (23), pp. 6304-6314.

31. Assouline S. A phase I trial of ribavirin and low-dose cytarabine for the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia with elevated eIF4E. *Haematologica*, 2015, No. 100 (1), pp. 7-9.

32. Averbuch D. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*, 2013, Vol. 98, No. 12, pp. 1826-1835.

33. Chou Y. L. Bacillus Cereus septicemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia: A case report and review of the literature. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2016, No. 49, pp. 448-451.

34. Dombret H. International phase 3 study of azacitidine conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood*, 2015, No. 126 (3), pp. 291-299.

35. Jabbour E. Outcome of patients with myelodysplastic syndrome after failure of decitabine therapy. *Cancer*, 2010, No. 116 (16), pp. 3830-3834.

ХУЛОСА

И.И. Караев, Р.З. Юлдошев, М.Н. Умарова,
Н.Г. Рахимов, Б.Р. Рахимов

ЧАНБАЪҲОИ МУОСИРИ ОРИЗАҲОИ УФУНӢ ДАР МАВРИДИ КӢДАКОНИ ГИРИФТОР БА ЛЕЙКОЗИ ШАДИД МИЕЛОБЛАСТӢ ДАР МАРҲИЛАҲО КИМИӢДАРМОНӢ

Зимни мақола шарҳи адабиёти муосир ба мақсади омӯзиши масоили ташхису муолиҷаи оризаҳои уфунӣ дар марҳилаҳои мухталифи кимиёдармонӣ ҳангоми кӯдаконе оварда шудааст, ки аз сафедхунии шадид миелобластӣ ранҷ мебаранд.

Таҳқиқоти илмӣ солҳои охир исбот карданд, ки дар робита бо боло рафтани захрокии ангезандаҳои сироятӣ ва муқовиматпазирӣ ба доруҳои зиддибактериявӣ мувофиқи ҳассосияти микробҳову таъсири минималии манфӣ усулҳои истифодаи антибиотикҳо тағйир ёфтаанд.

Калимаҳои калидӣ: кӯдакон, оризаҳои уфунӣ, лейкози шадиди миелобластӣ, кимиёдармонӣ.