

**Министерство здравоохранения и социальной защиты населения
Республики Таджикистан**

**Государственное учреждение «Республиканский научно-клинический
центр педиатрии и детской хирургии»**

На правах рукописи

Муродов Махмадкул Джонбобоевич

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С
СИНДРОМОМ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОМ
ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

14.01.08 – педиатрия

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Набиев Зохир Нарзулоевич**

**Научный консультант:
доктор медицинских наук
Хусейнов Зафар Хабибуллоевич**

Душанбе – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. Острый лимфобластный лейкоз у детей	12
1.2. Особенности комплексной терапии у детей с острым лимфобластным лейкозом	16
1.3. Проявления эндогенной интоксикации и синдрома кишечной недостаточности у детей при остром лимфобластном лейкозе	20
1.4. Динамика изменения биоценоза кишечника у детей с острым лимфобластным лейкозом на фоне полихимиотерапии	24
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	29
2.1. Характеристика клинических наблюдений	29
2.2. Комплексное лабораторное исследование	31
ГЛАВА 3. ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И СИНДРОМ КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ	40
3.1. Клиническая тяжесть состояния и интегральная оценка детей с острым лимфобластным лейкозом	40
3.2. Показатели эндогенной интоксикации и синдрома кишечной недостаточности у детей при остром лимфобластном лейкозе	44
3.3. Синдром кишечной недостаточности при остром лимфобластном лейкозе и его коррекция	50
3.4. Состояние продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при остром лимфобластном лейкозе	56

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ	60
4.1. Картина микробной колонизации и методы деконтаминации у детей с острым лимфобластным лейкозом до проведения полихимиотерапии	60
4.2. Особенности проявлений острого лимфобластного лейкоза у детей на основе анамнестических данных	66
4.3. Особенности клинического течения острого лимфобластного лейкоза у детей и его характеристика	70
4.4. Динамика изменения микробного пейзажа кишечника у детей с лимфобластным лейкозом острого течения	75
4.5. Проявление септического процесса у больных детей с лимфобластным лейкозом в остром периоде	81
ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ ФЛОРЫ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ	88
5.1. Влияние интенсивной терапии на синдром кишечной недостаточности и синдром эндогенной интоксикации после химиотерапии у больных с острым лимфобластным лейкозом	88
5.2. Применение лактофлора в комплексной терапии у детей с острым лимфобластным лейкозом	94
5.3. Влияние комплексной антиоксидантной терапии на клинические проявления у детей с острым лимфобластным лейкозом	99
5.4. Эффективность антиоксидантной терапии при остром лейкозе у детей	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	115
Литература. Библиографические ссылки	116

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБЦ	- активность бактериоциногенная
АОЗ	- антиоксидантная система защиты
БЦ-тест	- бактериоциногенный тест
ВЖП	- время жизни парамеций
ВОЗ	- Всемирная Организация Здравоохранения
ГДР	- гастродуоденальный рефлюкс
ГДС	- гастродуоденоскопия
ГКП	- гемолитическая кишечная палочка
ДВС	- диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДСТ	- дисплазия соединительных тканей
ЗЛП	- заболевания лимфопролиферативная
ИИ	- индекс интоксикации
КГ	- кардиограмма
КП	- кишечная палочка
КТ	- компьютерная томография
ЛИИ	- лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛЛОО	- лимфобластный лейкоз острого течения
МДА	- малоновый диальдегид
МК	- микробная колонизация
МКБ	- Международная классификация болезней
МП	- микробный показатель
МСМ	- масса средней молекулы
НС	- нервная система
НСКП	- нарушения свойства кишечной палочки
НСТД	- недифференцированная соединительно - тканная дисплазия
ОАК	- отекающая артериальная кровь
ОБАК	- общий биохимический анализ крови
ОДН	- острая дыхательная недостаточность
ОКА	- общая концентрация альбумина

ОЛЛ	- острый лимфобластный лейкоз
ОРИТ	- отделение реанимации и интенсивной терапии
ОЦК	- объем циркулирующей крови
ОЦП	- объем циркулирующей плазмы
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
ПТ	- пищеварительный тракт
ПФ	- патогенная флора
ПХТ	- полихимиотерапия
РАК	- развернутый анализ крови
РАМ	- развернутый анализ мочи
СВК	- смешанная венозная кровь
СДГ	- сукцинатдегидрогеназа
СИД	- степени иммунодефицита
СКН	- синдром кишечной недостаточности
СОД	- супероксиддисмутаза
СОЛП	- синдром острого легочного повреждения
СПОН	- синдром полиорганной недостаточности
СЭИ	- синдром эндогенной интоксикации
СТД	- соединительнотканная дисплазия
ФП	- фагоцитарный показатель
ФИ	- функциональное исследование
ХТ	- химиотерапия
ЭКА	- эффективность концентрации альбумина
ЭФГС	-эзофагогастроскопия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Острый лимфобластный лейкоз остается одной из нерешенных проблем педиатрии и детской онкогематологии. В Республике Таджикистан наблюдается высокий рост заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей, при этом до 80% они имеют лимфоидное происхождение. По данным страновой статистики, общее количество больных гематологическими заболеваниями среди детей составляет не более 900 случаев в год, из них 16,8% в г. Душанбе, в Согдийской – 8,4%, в Хатлонской областях – 6,0%. Состоящие из предшественников β – лимфоцитов - 1%, состоящих из зрелых клеток (лимфоцитов)- 15% и менее 5% имеют неопределенное клеточное происхождение [63, 64].

Основными причинами летальных исходов являются тяжелые инфекционные осложнения, составляющие 62,4-76,4% случаев детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), которые возникали в стадии достижения ремиссии, разработки и улучшения сопроводительной терапии. И это, несмотря на то, что сопроводительное лечение включало комплексную корригирующую терапию при данной патологии [52, 192, 199].

Также необходимо отметить, что нарушение целостности барьеров защиты, угнетение нормальной микрофлоры кишечника, уменьшение функционального характера клеточного иммунитета, количества фагоцитов, содержания лизоцима в клетках являются основными факторами чувствительности больных с гемобластозом к инфекциям [2, 31].

За последнее десятилетие отмечается значительный научно-исследовательский и клинический интерес к кишечной микрофлоре детей в связи с новыми данными относительно ее многофакторного влияния на физиологические функции организма [67]. В настоящее время изменилось представление о роли флоры кишечника и считается признанным ее главенствующая роль среди прочих экзогенных факторов для созревания клеток.

Изучение вторичных источников показало, что имеет место значительное разнообразие инфекции у онкологических больных. Так, около 86% инфекций относятся к возбудителям эндогенной флоры, в том числе: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* и др. Помимо этого, больные с длительной нейтропенией склонны к высокому росту грибковой инфекции [40, 133, 191, 193]. Многие авторы также отмечают возникновение микоплазменных и пневмоцистных пневмоний, грибкового поражения клеток головного мозга, кожных покровов, придаточных пазух носа, желудочно-кишечного тракта, благоприятным фоном для развития которых служит наличие у больных эндогенной инфекции [14, 67, 130, 139, 208]. Кишечник является одним из основных мест локализации условно-патогенных микробов, которые приводят к развитию эндогенной интоксикации и инфекционным осложнениям [64, 109]. Поражение желудочно-кишечного тракта при острых лейкозах возможно на фоне лечения основного заболевания, интенсивной полихимиотерапии, массивной антибактериальной терапии и воспалительных изменений со стороны ЖКТ [6]. Известно, что любые поражения нижних отделов желудочно-кишечного тракта и, в первую очередь, толстого кишечника при различных патологических состояниях всегда сопровождаются нарушениями микробного пейзажа с развитием дисбактериоза кишечника различной степени тяжести [49, 50, 108].

Исходя из этого, дисфункция микробиоза кишечника относится к основному звену септического процесса, что обуславливает необходимость изучения динамики изменения микрофлоры, особенно на фоне интенсивной полихимиотерапии, и должно быть учтено при обосновании выбора методов коррекции дисбиоза толстого кишечника [133].

У больных детей в фазе обострения лимфобластного лейкоза особо отмечается нарастание синдрома эндогенной интоксикации, т.к. это связано с объёмом субстрата опухоли, интенсивностью её распада. Процессу образования эндотоксикоза способствуют многие факторы, в т.ч. дисфункция всех органов и систем. Нарастание синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) у больных детей

с лимфобластным лейкозом острого течения может наблюдаться при проведении комплексной терапии комбинацией химиопрепаратов с его многочисленными проявлениями [37, 38].

Высокий уровень летальности в стадии ремиссии свидетельствует, что не всегда выбранная тактика профилактики и лечения инфекционных осложнений путем применения общепринятой антибактериальной терапии эффективна. Это обуславливает необходимость поиска новых методов и подходов в диагностике изменения состояния здоровья и лечения таких больных.

Цель исследования. Оптимизировать результаты комплексного интенсивного лечения острого лимфобластного лейкоза у детей с учетом метаболических нарушений и коррекции энтеральной недостаточности после проведения химиотерапии.

Задачи исследования

1. Определить степень эндогенной интоксикации и энтеральной недостаточности перед и после проведения химиотерапии.
2. Изучить состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при лимфобластном лейкозе и методы их коррекции.
3. Определить клинико-бактериологические проявления энтеральной недостаточности у детей с острым лимфобластным лейкозом.
4. Разработать алгоритм комплексной интенсивной терапии и профилактики инфекционных осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Научная новизна работы

Впервые была изучена степень эндогенной интоксикации и проявления синдрома кишечной недостаточности до и после проведения химиотерапии. Проведена обоснованная комплексная корригирующая терапия.

В период проведения комплексной терапии, которая включает полихимиотерапию и поддерживающую интенсивную терапию, наблюдается высокий уровень изменения кишечного биоценоза. Выявлена статистически

достоверная корреляционная связь между инфекционными осложнениями и степенью выраженности нарушений энтеральной недостаточности.

Обоснованному применению антиоксидантов способствует комплексное изучение состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных с лимфобластным лейкозом.

Впервые в регионе проведена оценка степени нарушения клинического и бактериологического состояния биоценоза кишечника у детей с острым лимфобластным лейкозом, выполнено микробиологическое наблюдение на различных стадиях течения заболевания с учетом этапности терапии, а также в период реабилитации.

Доказано, что у больных, в лечении которых при комбинированной терапии использовались пребиотики и антиоксиданты, достоверно реже возникали инфекционные осложнения, такие как острый обструктивный бронхит, фарингиты, ринофарингиты, стоматиты, токсическая энтеропатия, прогрессирующий хронический риносинусит, герпетическая хламидийная и микоплазменная инфекции, кандидозный эзофагит.

Практическая значимость

Внедрены в клиническую практику обоснованные методы профилактики и лечения синдрома кишечной недостаточности у больных с лимфобластным лейкозом острого течения и снижены септические проявления.

Применение антиоксидантов в комплексной терапии у больных с лимфобластным лейкозом уменьшает количество осложнений после применения полихимиотерапии.

Результаты исследования бактериоциногенного теста в качестве скринингового метода были использованы с целью расширения полученных данных бактериологического метода исследования и изучения микрофлоры кишечника, с проведением оценки тяжести энтеральной недостаточности у детей с ОЛЛ и контролем лечения.

На основе анализа результатов исследования доказана эффективность применения лактофлора для коррекции дисбиоза кишечника при проведении комплексной интенсивной терапии, особенно в период ремиссии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При лимфобластном лейкозе применение полихимиотерапии способствует нарастанию анемического синдрома, снижению секреторного иммунитета кишечника, сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта является пусковым механизмом развития синдрома энтеральной недостаточности и эндогенной интоксикации.
2. Проведение обоснованной комплексной интенсивной терапии с учетом тяжести состояния перед проведением полихимиотерапии снижает риск возникновения энтеральной недостаточности и нарастания полиорганной дисфункции.
3. Применение антиоксидантов и пребиотиков в комплексной интенсивной терапии при лимфобластном лейкозе приводит к уменьшению осложнений после химиотерапии, оказывает положительное влияние на микрофлору кишечника, как во время лечения, так и в период реабилитации.
4. Бактериоциногенный тест в качестве скринингового метода с целью расширения полученных данных бактериологического метода исследования и изучение микрофлоры кишечника с проведением оценки тяжести изменения биоценоза кишечника у детей с ОЛЛ являются эффективным диагностическим инструментом, позволяющим разработать обоснованные индивидуальные методы лечения инфекционных осложнений.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационной работы внедрены в практику отделений детской гематологии, анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Национального медицинского центра Республики Таджикистан, отделения детской онкологии Республиканского онкологического научного центра и Областной детской клинической больницы города Худжанда.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах анестезиологии, реаниматологии и детской хирургии, педиатрии и онкологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибн Сино.

Апробация работы

Исследования, проведенные в диссертационной работе, обсуждены: на V Съезде педиатров и детских хирургов РТ (2010, Душанбе), на XI Евроазиатском Конгрессе педиатров (2011, Душанбе), на заседании Республиканского общества педиатров (2012), на VI Съезде онкологов стран СНГ (2010, Душанбе), а также на заседании проблемно-экспертной комиссии по педиатрии и детской хирургии Республиканского научно-клинического центра педиатрии и детской хирургии (2013), на XIII Конгрессе педиатров Тюркского мира и Евроазиатских государств (2013, Киргизия, Иссык-куль).

Структура работы

Диссертационная работа написана на 135 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Указатель литературы включает 212 источников: 146 на русском языке и 66 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 18 таблицами, 30 рисунками.

Публикации: по диссертационной работе опубликовано 11 научных статей, в т.ч. 3 – в рекомендуемой ВАК РФ научных журналах.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Усовершенствованная и оптимизированная комплексные терапия больных с лимфобластным лейкозом острого течения способствует улучшению исхода и состояния больных детей [2, 24]. Разработанный стандарт лечения в комбинации химио- и лучевой терапии способствует получению продолжительность улучшения у свыше 70% детей [29, 41, 137]. Однако, более интенсивная программа лечения может привести к инфекционным осложнениям, что является причиной летальности при данной патологии [13, 34]. При полихимиотерапии возникают факторы, приводящие к нарастанию осложнений инфекционного генеза, и пик их развития приходится на период индукций [1, 15, 135].

При онкологических заболеваниях инфекции чаще всего связаны с возбудителями эндогенной флоры. У больных детей с острым лимфобластным лейкозом при нарушении иммунной системы микрофлора, обычно непатогенная, часто становится патогенной [41, 150, 151]. В настоящее время профилактикой инфекционных осложнений считается применение антибактериальной терапии. Применение данной терапии не всегда дает желаемых результатов, что побуждает к применению в практике новых методов лечения, особенно у больных, имеющих сопутствующую патологию [17, 46].

1.1. Острый лимфобластный лейкоз у детей

Особенностью клинической картины при лейкозе у детей в основном являются изменения в лимфатических узлах и увеличение селезенки. Изменение лимфатических узлов приводит к клинической симптоматике [2, 14, 35, 52, 62].

Выталкивание нормальных форменных элементов морфологически незрелыми злокачественными кроветворными клетками и инфильтрирование ими тканей является характерным для болезни [18, 50].

Приостановка дифференциации нормальных стволовых клеток и немедленное снижение их продукции происходит при достижении популяцией некой определенной массы. Тяжесть инфильтрации костного мозга злокачественными клетками и продвижение процесса в окружающие ткани обуславливают степень развития клинической картины острого лейкоза у детей. Характерными в течении развития острого лейкоза являются: период до заболевания, острое течение, затихание процесса, или ремиссия, и тяжелый терминальный, или критический, период [20, 21, 102, 137].

Период до заболевания обусловлен учебным интересом и особой клинической симптоматики не имеет, поэтому почти не диагностируется. Бурное начало, многогранное проявление клинической симптоматики, обусловленное гиперплазией опухолевой ткани (злокачественное распространение в костный мозг, паренхиматозные органы и др.), характерны для острого периода болезни [153]. Также происходит в остром периоде угнетение нормального кроветворения, характеризующееся анемией, тромбоцитопенией [25, 51].

Появление общей интоксикации, анорексию, боли в суставах и костях относят к ранним клиническим признакам болезни. Клинические признаки гепатоспленомегалии, увеличение шейных и подмышечных лимфатических узлов – характерная симптоматика острого течения болезни [30, 38, 165]. Отмечают бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек у большого количества детей. Синдром геморрагии сопровождается многоформными кровоизлияниями в виде петехий и кровоподтеков больших размеров на кожных покровах, носовыми, желудочно-кишечными кровотечениями, иногда явлениями гематурии, происхождение которых связано с развитием анемии, тромбоцитопении, обусловленных угнетением процесса кроветворения [56, 72, 159].

Появление лейкемидов, некротических изменений кожных покровов, слизистой полости рта относится к очень редким признакам острого лейкоза, обусловленным лейкемическим отеком слизистых оболочек, тканей и сосудов, вторичным присоединением микробов. Появление неврологической симптоматики, изменения в слизистой глаз, легких относятся к лимфобластному, очень редко – миелобластному лейкозу, и наиболее характерны при рецидивном течении заболевания, что является неблагоприятным признаком при появлении в остром периоде течения болезни [114, 122, 132, 167]. Цитологическое исследование периферической крови и костного мозга является основным методом исследования при постановке диагноза “Острый лейкоз”.

Превалирующими признаками при этом являются: существенное увеличение количества злокачественных клеток в костно-мозговом пунктате и появление их в периферической крови [76, 174].

Для окончательного подтверждения цитологического диагноза и проявления продвижения процесса в окружающие ткани необходима пункция увеличенного в размере лимфатического узла, опухолевидного образования, если таковые имеются.

Появление остеопороза в трубчатых костях и позвоночнике, расширение средостения за счет увеличения в размерах лимфатических узлов наиболее часто выявляются при рентгенологическом исследовании костно-суставной системы [92, 127, 149]. При поражении нервной системы пункция спинномозгового канала позволяет установить диагноз. Повышение уровня белка, количества ядерных клеток в ликворе свидетельствует о нейролейкозе.

В случаях отсутствия в клинике неврологической симптоматики достоверным признаком может служить повышение уровня белка в ликворе.

Электроэнцефалография, эхоэнцефалография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография позволяют подтвердить поражение нервной системы при остром лейкозе [59, 145, 162].

Выделены группы стадийного и прогностического характеров, которые в той или иной мере могут влиять на определение прогноза заболевания у детей. Необходимость в таком разделении была с целью образования отдельных терапевтических протоколов лечения. Так, дети с благоприятным прогнозом исхода заболевания должны получать терапию по стандартной схеме, с минимальным риском возникновения вторичных эффектов [60, 170].

У детей с благоприятным прогнозом исхода заболевания лечение должно проводиться в более интенсивном режиме, так как обычные схемы оказываются малоудовлетворительными.

Для обоснования диагностики лимфобластного лейкоза острого течения следует оценить морфологические специфики бластов периферической крови и костного мозга. В лабораторных анализах крови наблюдается изменение со стороны показателей гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов в виде их снижения. Возможны в некоторых случаях снижение или повышение количества лейкоцитов [1, 7, 14, 32, 70, 190]. О достоверности диагностики лейкоза свидетельствует наличие бластных клеток в пунктате. Также проводятся другие более современные исследования [45, 47, 74, 84, 182].

Степень изменения костного мозга лимфобластами и экстрамодулярное распространение процесса обуславливают клиническую симптоматику ОЛЛ у детей. В развитии лимфобластного лейкоза острого течения выделяются: предлейкозный, острый, ремиссии, рецидив и терминальный периоды [8, 80, 128, 140, 180].

Наиболее ранними симптомами являются: общая интоксикация, изменения в суставах, потери аппетита и массы тела, проявления лейкопении, припухлость и боли в суставах. Одни из характерных особенностей клинического течения – это геморрагические высыпания, а также изменение периферических лимфатических узлов, увеличение печени и селезенки [54, 58, 104, 120, 144].

Со стороны кожных покровов отмечается некротическое их поражение, характерны лейкемиды слизистой полости рта, кишечные проявления также относятся к симптомам ОЛЛ, появление которых связано с инфильтрацией

лейкемического характера слизистых тканей и сосудов, присоединением кровоизлияний инфекций [28, 109, 163, 178].

Неблагоприятным прогностическим признаком являются изменения со стороны нервной системы, глаз, легких, половых органов [23, 68, 173].

Разнообразные области распространения характерны для рецидивов болезни (поражения нервной системы и других органов). При этом может наблюдаться рецидив с комбинацией поражения других систем. Также необходимо отметить, что в зависимости от проведения терапии проявления рецидива могут быть ранними и поздними [69, 85, 133].

Отсутствие клинической симптоматики заболевания считается полной ремиссией, в костном мозге при этом обнаруживается некоторое количество незрелых клеток по отношению других ростков кроветворения.

В терминальной стадии проявляется дисфункция всех органов кроветворения: присоединение сопутствующей патологии, повышение инфекционных осложнений, нарастание гранулоцитопении, тромбоцитопении с возникновением кровотечений с одновременным увеличением количества незрелых бластных клеток в крови костного мозга.

1.2. Особенности комплексной терапии у детей с острым лимфобластным лейкозом

Основой программы доказательной медицины при острых лейкозах у детей является снижение и значительная ликвидация лейкозных клеток. Это можно достигнуть при рациональном применении полихимиотерапии из комплекса цитостатиков [89, 107, 118]. Учитывая, что лейкозные клетки в своем жизненном цикле всегда находятся в разных фазах, при проведении комбинированной терапии препаратами цитостатиков путем массивного удара по лейкозным клеткам препаратов, действующих на разные фазы, достигаются длительные ремиссии [91, 124, 155]. Противоопухолевые лекарственные средства, применяемые в онкологии, разделяются на следующие группы: алкилирующие соединения, антиметаболиты [61, 93, 125]. Наиболее

результативными способами терапии являются протоколы ALL-BFM 90, которые сопоставимы с данными европейских клиник [45, 119, 142].

Особым звеном в ходе терапии является цитопенический синдром, когда нормальное кроветворение клеток еще не восстановилось [19, 48, 113]. На этом фоне возникает ряд осложнений: ДВС-синдром, сепсис и кровоизлияние с разрушением бластных клеток и других органов [95, 117, 126, 131]

Клинические и экспериментальные исследования изучения функционирования пищеварительного тракта у больных с острым лейкозом свидетельствуют о глубоких функциональных и морфологических его изменениях. Происходит снижение активности ферментов и нарушение процессов всасывания [10, 16, 83, 170]. В свою очередь, неполноценная суточная потребность в питании и дисфункция пищеварительного тракта на фоне патологии способствуют потере массы тела, вплоть до истощения у данных категории больных [33, 90, 130]. Эти изменения приводят к нарушению кроветворения при лейкозной опухоли. Инфильтративные процессы при лейкозах определяются на слизистых оболочках на протяжении всего пищеварительного тракта и приводят к некротическим поражениям. Происходит колонизация бактериальной флоры и грибков в зонах некроза [71, 101]. Эти процессы усугубляются при применении цитостатиков, хотя в стадии затишья восстановительные процессы в слизистых оболочках постепенно приходят в норму, некротические проявления нивелируются, однако особый риск в этот период представляют условно-патогенные микроорганизмы, что может привести к обострению дисфункции пищеварительного тракта [82, 110, 136].

Одной из основных причин летальности при ОЛЛ являются инфекционные осложнения – до 75%, и при достижении ремиссии в ходе терапии эти показатели могут снизиться [5, 6, 104, 158]. Причиной возникновения инфекционных осложнений у онкологических больных являются: явления нейтропении, подавление иммунной системы и дисфункция микрофлоры кишечника.

Тяжелым осложнением агранулоцитоза является нейтропеническая энтеропатия, которая проявляется в виде дисфункции пищеварительного тракта: вздутие живота, при пальпации отмечаются слабоположительные симптомы раздражения брюшины [23, 69, 73, 86]. При нарастании процесса может наблюдаться клиника перитонита, а в последующем – септический шок. Прогноз при данном клиническом течении может быть летальным [96, 119, 127]. При данной патологии септические проявления осложняют в основные жизненно важные функции организма и приводят к нарастанию синдрома эндогенной интоксикации, задержке полихимиотерапии [58, 115, 147].

Инфекционные процессы, развивающиеся в течение острого лейкоза, формально являются осложнениями, сопутствующими основному заболеванию. Вместе с тем, вследствие своеобразия развития и большого прогностического значения, возможно, было бы более обоснованным рассматривать инфекционные осложнения, как патологические состояния, непосредственно примыкающие к истинным проявлениям патоморфоза [96, 106, 148].

Наиболее многочисленна группа инфекционных осложнений бактериального происхождения (70-80%), включающая такие состояния, как пневмонии, сепсис, гнойные процессы и инфекционно-воспалительные заболевания. Тяжелые инфекционные осложнения вирусного и грибкового генеза наблюдаются реже, но в последние годы частота грибковых инфекций обнаруживает тенденцию к увеличению - до 46%. Удельный вес вирусных инфекций ощутимо не нарастает (6-12%), но они протекают тяжелее. Особенно это касается заболеваний, вызванных вирусами герпеса (ветряная оспа, опоясывающий лишай) и кори, которые нередко становятся причиной смерти больных детей в период полной клинико-лабораторной ремиссии. Участвовавшие описания цитомегаловирусных инфекций свидетельствуют о том, что эти осложнения могут протекать чрезвычайно вариабельно - от легкого недомогания до тяжелого интоксикационного синдрома в сочетании с легочной недостаточностью [3, 79, 81, 160].

Интенсивная цитостатическая терапия, оказывая определенное иммуносупрессивное влияние, особенно в отношении клеточной защиты, также способствует присоединению инфекций. В этом плане большое значение имеет характер применяемых лечебных средств. Антиметаболиты, воздействуя на эпителий пищеварительного тракта, расширяют ворота инфекции и уменьшают бактерицидность сыворотки. Винкристин, вызывая атонию кишечника, способствует усиленному местному размножению микробов. Кортикостероидная терапия нарушает клеточный иммунитет, еще более снижает способность гранулоцитов к миграции и фагоцитозу, изменяет биоценоз кишечника, что способствует распространению грибковых заболеваний. Тяжелые инфекционные осложнения развиваются тем чаще, чем выше степень интенсивности терапии [3, 123, 154].

В развитии инфекционного процесса условно можно выделить три группы: бактериологически подтвержденная инфекция или без подтверждения инфекций, появление лихорадки без клинического подтверждения. Клинико-лабораторно подтвержденной считается инфекция даже в том случае, если не найден очаг, что встречается в 20-30% случаев; микробиологически подтвержденная инфекция встречается приблизительно в 70-80% случаев [98].

Возникновение дисбаланса кишечника при проведении химиотерапии связывают с подавлением функций иммунной системы, как побочного действия химиопрепаратов [7, 116, 191, 196]. В то же время существует комбинированная терапия угнетающей функции защиты эпителиального покрова кишечника и способствующей транслокации *Candida* в другие органы [47, 188, 192]. На фоне полихимиотерапии нарастает концентрация грибковых микроорганизмов, адгезированных к энтероцитам [74]. Микоз обусловлен дрожжеподобными грибами рода *Candida*, широко распространенными в природе. Род *Candida* включает разнообразные виды, среди которых основное значение имеют: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida dubliniensis*, *Candida lusitaniae*, *Candida krusei* [169, 176]. Одним из основных факторов размножения кандиды является нарушение

иммунитета и применение иммуносупрессивных действий препаратов [55, 157, 166].

Эндогенные инфекции ведут к кандидозному поражению головного мозга, кожи, придаточных пазух носа, пищеварительного тракта, почек, развитию микоплазменных и пневмоцистных пневмоний [48, 87, 88, 176].

Самыми грозными инфекционными осложнениями у больных с гемобластозами являются сепсис и септический шок, которые в 80% случаев приводят к летальному исходу [26, 39, 164, 171].

1.3. Проявления эндогенной интоксикации и синдром кишечной недостаточности у детей при остром лимфобластном лейкозе

Внедрение в практическую деятельность высокотехнологических программ цитостатического лечения способствовало положительному результату в терапии данной категории больных [5], подтверждением тому являются успехи в лечении больных с острым лейкозом.

Выведение острого лейкоза из группы заболеваний со смертельным исходом в категорию излечимой нозологии, стойкой ремиссии с клинической и гематологической характеристикой, которое оценивается, как процесс выздоровления, было основано на применении очень агрессивных схем химиотерапии [11, 32].

С другой стороны, повсеместное применение в клинической практике передовых программ терапии цитостатиками способствовало не только удовлетворительным результатам, но и возникновению осложнений на начальных стадиях и на отдаленных этапах полихимиотерапии, развитию явлений недостаточности функций жизненно важных органов [1, 15].

Степень клинических проявлений, применение алгоритма интенсивной терапии и исход больных с гемобластозами зависят от тяжести проявления синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ), который является одним из осложнений болезни.

Огромное значение при определении характера, объема и степени распада опухоли имеют проявления эндогенной интоксикации, которые зависят от очага инфекции, цитолиза иммунной системы, снижения функции печеночных клеток, нарушения свертывающей системы и др. Эндогенная интоксикация у больных ОЛ особенно значима, т.к. исходно обусловлена объемом субстрата опухоли, интенсивностью её распада. В формировании эндотоксикоза участвует целый ряд факторов: очаги инфекции, иммунные цитолизисы, гепатодепрессия, нарушение гемостаза, ухудшение функции почек и др. [32, 34].

Однако, применяемые в настоящее время лабораторные методы определения степени тяжести эндотоксикоза у больных с острым лейкозом недостаточно информативны и включенные компоненты, такие как определение количественного соотношения лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации, изменение морфологии клеток кроветворной системы, говорят о состоянии недостаточного их развития у детей при остром лимфобластном лейкозе.

Следовательно, определение количества химических веществ с различной молекулярной массой – уровня средних молекул, применяемое повсеместно в настоящее время и не связанное с промежуточными состояниями периферической крови, является своевременным и необходимым для получения полноценной информации у больных с ОЛ. Уровень средних молекул и веществ с низкой молекулярной массой выявляют для определения состояния постоянства внутренней среды на этапах обследования, как индикатор интоксикации [5, 36].

Другой характерной особенностью у больных с острым лимфобластным лейкозом, по мнению некоторых авторов [22, 79, 90, 190], является недостаточное питание, которое выявляется в более чем 85–90% случаев. Данный симптом определяют как клиническое проявление заболевания. И, тем не менее, проведение парентерального питания у данной категории больных с

применением растворов углеводов, белков и жиров нежелательно во избежание роста опухоли [32, 36].

Недостаточное поступление питательных веществ в организм, связанное с расположением опухоли или в результате проведенной терапии, оказывает также отрицательное действие.

Появление отрицательных клинических проявлений в поведении больных, таких как угнетение настроения, безразличие, раздражительность, вспыльчивость являются результатом недостаточности питания, истощением нервной системы. Проведение комплекса полихимиотерапии приводит к нарушению вкусовых ощущений, тем самым приводя к скудному количеству применяемого питания. Итогом недостаточности энергобаланса организма является ограничение двигательной активности ребенка, увеличение количества осложнений. Происходит нарушение периферической микроциркуляции, способствующей нарушению трофики тканей, нарушение постоянства внутренней среды приводит к отвращению к еде, снижению массы больного, нарушению баланса воды и микроэлементов.

Экспериментальным путем проведения опытов над грызунами было доказано, что недостаток вещества – дистрофина вызывает у них появление раковых опухолей, которое сопровождается прогрессирующим падением массы. Также в результате исследования у больных с раковой кахексией было отмечено уменьшение количества [191] дистрофина в крови, в отличие от здоровых людей [41, 42].

Более подробный анализ нарушений постоянства внутренней среды, процессов обмена веществ у больных с новообразованиями выявил нижеследующее.

- Отказ от приема пищи, расстройства пищеварения, которые произошли в результате полихимиотерапии.
- Явления гипопроотеинемии, нарушение обмена белков, электролитного обмена.
- Явления отрицательного азотистого баланса.

- Явления дисгидрии, нарушение поступление минералокортикоидов.

Вследствие вышеперечисленных явлений происходит прогрессивный дефицит белкового, азотистого обменов. Следствием большого притяжения опухолевыми клетками азота для больных характерен отрицательный азотистый баланс [5, 34, 53].

Следствием токсического воздействия препаратов химиотерапии на больных является возникновение токсического гепатита, нарушение функции поджелудочной железы.

В исследовании [17] показано, что у детей, получавших интенсивную полихимиотерапию (ПХТ) в течение 6 месяцев по программе ALL-BFM-2000, развиваются следующие изменения печени и кишечника: синдром цитолиза был выявлен в 77% случаев, синдром холестаза – в 35%, явление гепатодепрессии – в 48%. Среди используемых препаратов высоким гепатотоксичным эффектом обладали: метотрексат, вызвавший токсический гепатит у 32% детей, L – аспаргиназа – в 27% случаев, цитарабин – в 22,9% наблюдений и винкристин – у 18% детей. Обобщение результатов показало, что функциональное состояние печени нарушалось во все фазы течения ОЛЛ.

Более 85% микроэлементов, питательных веществ поступает в организм путем пристеночного пищеварения. Препараты, применяемые при полихимиотерапии, действуют одинаково и на клетки эпителия кишечника, и на клетки опухоли, приводя тем самым к устранению процессов пищеварения, обусловленных недостаточностью питания и разрушением эпителиальных клеток в результате воздействия химиопрепаратов [42, 43].

Наиболее подвергается нарушению трофики, атрофии слизистая оболочка кишечника, которая обладает повышенной степенью обмена веществ и активности клеток.

При проведении полихимиотерапии наблюдается дисфункция органов и систем различной степени тяжести: от обычных недомоганий до нарушения основных жизненно-важных функций организма, что требует немедленной коррекции имеющихся нарушений и отмены химиотерапии [91 132].

Результатом действия комплексной полихимиотерапии у больных с новообразованиями на слизистую желудочно-кишечного тракта является повреждение. На фоне активной химиотерапии угнетаются физиологические функции и флора кишечника, появляется почва для патогенных микроорганизмов, на этом фоне происходит изменение вида и количества состава флоры [30, 47]. Надо отметить, что химиотерапия приведёт к изменению стенки желудочно-кишечного тракта с повреждением гепатоцитов. Нарастают эндогенная интоксикация и клиника энтеральной недостаточности, дисфункции органов и систем, которые требуют немедленной коррекции и устранения [25].

Клинико-лабораторные исследования доказали, что одно из основных побочных действий полихимиотерапии – это проявление дисфункции желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, рвоты и отказа от еды, что может зависеть от дозы и препаратов, которые принимают в химиотерапии [11, 15, 40, 41].

Нарушение функции желудочно-кишечного тракта может быть мгновенным после приема препарата или в течение первых 3 суток, поэтому при проведении химиотерапии для устранения побочных эффектов необходимы профилактические мероприятия и противорвотные препараты [34, 36, 42, 43, 45].

Таким образом, параметры улучшения функции кишечника после химиотерапии – это нормализация массы тела, ликвидации пореза кишечника, нивелирование дисфункции желудочно-кишечного тракта.

1.4. Динамика изменения биоценоза кишечника у детей с острым лимфобластным лейкозом на фоне полихимиотерапии

В настоящее время нет сомнений в том, что одним из определяющих факторов стабилизации гомеостаза является единая экологическая система организма, которая включает в себя активную клеточную массу, общая численность которой достигает 10^{15} , что почти на 2 порядка больше числа

собственных эукариотических клеток всех тканей и органов человека, вместе взятых [3, 10, 70, 180].

Нормальная микрофлора человека представляет собой тонко настроенный орган из сотен хорошо адаптированных видов микроорганизмов, 60% которых приходится на микробиоценоз желудка, тонкой и толстой кишки, 15-16% – на проксимальные отделы респираторного тракта и ротовую полость, 11% – на урогенитальный тракт, остальная часть – на кожные покровы [4, 9, 112, 168].

В ряде исследований было установлено, что нормальная микрофлора кишечника образует различные биоценотические и метаболические ниши на слизистой оболочке, в толще слизистой оболочки и на поверхности пищевых остатков в просвете толстой кишки [12, 53, 138, 156].

Нормальная микрофлора кишечника – это количество ассоциированных микробов, оказывающих влияние на жизнедеятельность друг друга и взаимосвязанных с организмом хозяина [85, 91, 134, 177].

Объединенная стойкость организма по отношению кишечной инфекции дает возможность для функционирования нормальной флоры кишечника и физиологического процесса его слизистых оболочек [98, 141, 175].

Длительное существование возбудителя в организме хозяина носит название персистенции. Параллельно нарушаются метаболические процессы, обусловленные кишечной микрофлорой, и в организме могут накапливаться потенциально токсичные продукты. Подавление облигатной микрофлоры может сопровождаться нарушением деконъюгации желчных кислот и, как следствие, – секреторной диареей. Накопление непереваренного микрофлорой муцина в просвете кишки может связывать катионы Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и вызывать осмотическую диарею; уменьшение пула короткоцепочных жирных кислот и накопление нерасщепленных углеводов также поддерживает осмотическую диарею.

Накопление большого количества микроорганизмов в просвете кишечника приводит к нарушению биоценоза кишечника и его пейзажа, в последующем – к развитию дисбактериоза [27, 51, 85, 111]. 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.

Перенесенные кишечные инфекции – это основная причина нарушения состава микрофлоры кишечника, которые приводят к стойкому нарушению биоценоза кишечника; далее следуют заболевания органов пищеварительного тракта и воспалительного генеза и проявляющиеся нарушенной моторикой пищеварительной системы; нерациональное и некалорийное питание с малыми количеством пищевых волокон; изменению состава флоры кишечника способствует применение различных химиопрепаратов и подавление иммунной системы [6, 39, 81, 107, 146]. Микробиотические изменения флоры кишечника и физиологические дисфункции связаны с угнетением функций других систем и нарастанием эндогенной интоксикации. Процесс дисбиоза кишечника – это начало рецидива заболевания и осложнений [77, 87, 161].

Феклисова Л.В. [127] рекомендовала различать следующие степени микробиологических нарушений:

I степень – снижение числа бактерий при незначительном повышении эшерихии;

II степень – повышение гемолитических эшерихий или других условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) до 10^5 - 10^7 КОЕ/г (колониеобразующих единиц на 1 г) или обнаружение ассоциаций в 10^4 -5 КОЕ/г;

III степень – выраженный дефицит бифидо – и лактобактерий, обильный рост сложных ассоциаций УПМ в количестве 10^6 - 10^7 КОЕ/мл и более;

IV степень – бактериемия и сепсис.

У больных детей с онкогематологической патологией показатели микрофлоры кишечника значительно снижены на фоне угнетения реактивности иммунологической системы [37, 55, 101, 172]. По данным [65], 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 [16, 37, 53, 89]. Исследованиями было доказано, что при гематологической патологии от начала заболевания до стадии ремиссии диагностирована различная степень дисбиоз кишечника. При этом надо отметить, что инфекционные осложнения зависят в основном от нескольких факторов: антибактериальная терапия, проведение массивной химиотерапии и сопутствующая патология [179, 186, 187, 191, 193].

В настоящее время выделяют следующие факторы, приводящие к повреждению кишечного барьера и транслокации кишечной флоры – это условно-патогенные микроорганизмы и их токсины: прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов и цитостатиков; соли желчных кислот, оказывающих детергентный эффект на слизистую оболочку; нарушение кровотока (абдоминальная ишемия); механические нарушения слизистого барьера (клизмы, кишечные промывания) [45, 181, 184].

Одну из ведущих ролей при возникновении септического процесса у детей с лимфобластным лейкозом играет деятельность условно-патогенной флоры, которая на фоне химиопрепаратов и активной терапии становится патогенной и угнетает численность облигатных микроорганизмов с нарастанием патогенной флоры [10, 79, 185, 197], т.к. химиопрепараты, наряду с цитостатическим действием, повреждает нормальную флору и физиологические функции других систем [3, 94, 132, 188, 194]. Любой активный метод терапии, особенно при гематологической патологии, усугубляет восприимчивость больных к инфекциям [9, 111, 118, 119].

Таким образом, литературные данные показали, что при онкогематологической патологии у больных детей на различных этапах возможно возникновение различной степени септических осложнений в виде 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.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика клинических наблюдений

В основу настоящей работы положены результаты исследования 76 детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), находившихся на лечении в отделении детской гематологии Национального медицинского центра РТ и детском отделении Республиканского научного центра онкологии РТ за период 2006-2011гг. Контрольную группу составили 25 детей с патологической микробной колонизацией (МК). Возраст больных детей с ОЛЛ был от 3 до 17 лет, контрольной группы: от 1 месяца до 1 года - 11(44%) и 1-3 года - 14 (56%).

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу (в абсолютных цифрах и в процентах)

Пол	Возраст, в годах				Всего
	3-7	7-10	10-14	14-17	
Мальчики	12	14	10	7	43 (56,5%)
Девочки	6	8	8	11	33 (43,5%)
Всего	18 (23,7%)	22 (28,9%)	18 (23,7%)	18 (23,7%)	76 (100%)

Среди обследованных мальчиков было 43 (56,6%), девочек – 33 (43,4%). Из общего количества больных 54% были городскими жителями.

Таблица 2

Распределение больных по возрасту и сопутствующей патологии

Нозология	Возраст, лет			
	3-7	7-10	10-14	14-17
Пневмония	3	1	-	-
Бронхит	3		2	1
Тонзиллит	1	4	3	1
Пиелонефрит	3	1	1	3
Кариес зубов	6	1	1	1

У 53 (69,7%) из 76 больных наблюдался неблагоприятный соматический фон в виде: дефицита массы тела от 10% до 25% -11(20,8%). У 12 (22,6%) больных имела место дыхательная и сердечная недостаточность, у 14 (26,4%) – на фоне анемии проявления токсического гепатита, у 16 (30,2%) – острая хроническая недостаточность. Эти дети, учитывая выраженную дисфункцию органов и эндогенную интоксикацию, были госпитализированы в реанимационное отделение. Необходимо отметить, что проявления анемического синдрома наблюдались у всех больных с различной степенью тяжести.

У всех пациентов на момент поступления в стационар установлена развернутая клинико-гематологическая картина ОЛЛ. Постановка диагноза ОЛЛ происходила на основании данных цитоморфологического и цитохимического исследований крови и костного мозга. Наличие в костномозговом пунктате злокачественных клеток в количестве 20 и более являлось основным составляющим диагноза, степень выраженности поражения мозга уточнялась при проведении цитологического анализа ликвора.

На основе современных методов диагностики – компьютерной томографии и эхокардиографии – оценивают поражение органов средостения. Период ремиссии регистрировался, если в анализах наблюдается менее 5% злокачественных клеток, при этом в общем анализе крови отсутствуют проявления лейкоза.

Надо отметить, что больные, входящие в исследование, получали комплексное лечение по протоколу, принятому в европейских странах (G. Schellongetal, 1990).

Перед проведением протокольного лечения всем больным предварительно были назначены гормональные препараты в течение 3-5 дней, а затем была начата I фаза лечения.

2.2. Комплексное лабораторное исследование

Наряду с общеклиническими методами (сбор анамнеза, оценка общих параметров физического развития) с целью объективной комплексной оценки тяжести состояния были проведены клинические, лабораторные, рентгенологические и УЗ исследования, а также миелограмма, ликвороисследование. Проведено изучение коагуляционных свойств крови, бактериологическое исследование зева, кала, копрограмма. По показаниям больным проводился общий осмотр с выявлением наличия внешних признаков соединительнотканной дисплазии (СТД).

У больных с СТД наблюдаются неврологические нарушения по типу вегетососудистой дисфункции уже в детском возрасте, как необходимый диспластический фенотип.

- 1) Нарушение переносимости физических и психоэмоциональных нагрузок, уменьшение работоспособности оценивали как астенический синдром.
- 2) Оценивали изменения тургора и структуры кожи по эластичность при легком соприкосновении, как возможной легкой травмы, кровоподтеки и наличие деформации в суставах.
- 3) Характеризовали гипермобильность суставов, как патологию костно-опорной системы, по методике, описанной С. Carter, S. Wilkinson (1964) в модификации Байтона (9 – балльная система). В зависимости от наличия и степени выраженности гипермобильности, деформации и грубых изменений патологию опорно-двигательного аппарата подразделяют на 3 степени.
- 4) Проявления геморрагических нарушений в виде кровоподтеков, петехиальной сыпи на коже, периодических кровотечений из полости носа и десен.
- 5) Патологическая деформация, периодонтит, уменьшение размера зубов.
- 6) Расширение венозных сосудов.
- 7) Нарушения функции глаз (от врожденной патологии до приобретенной).

Варианты наличия соединительно-тканной дисплазии определялись в соответствии с классификацией, разработанной В.В. Суменко, С.Е. Лебедьковой, О.Е. Челпаченко (2003). Для определения количества эритроцитов, тромбоцитов и содержания гемоглобина в крови использовался гематологический анализатор «KulterMD-8» (США), скорости оседания эритроцитов - аппарат Панченкова (Россия).

Биохимические методы диагностики синдрома дисплазии соединительной ткани. Популярнее всего определение оксипролина и гликозамингликанов в суточной пробе мочи. Все это - маркеры распада коллагена, достаточно объективные и точные критерии ДСТ. Для подтверждения диагноза их используют редко, нет необходимости, а вот для контроля в ходе реабилитационной терапии они удобны. И биохимических и молекулярно-генетических методик множество, но все они дороги и не используются в рутинной практике.

Длительность кровотечения определялась по методике Дуке: после укола кончика пальца иглой на глубину 3-4 мм выступающую самостоятельно из ранки кровь снимали фильтровальной бумагой, каждые 30 сек. По методу Ли-Уайта определяли время свертывания цельной крови, который заключался в определении времени свертывания нестабилизированной венозной крови при 37°C.

С целью оценки активности иммунного статуса у больных с ОЛЛ определяли показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета в период развернутой клинико - гематологической картины.

По методике радиальной иммунодиффузии проводили выявление сывороточных иммуноглобулинов (G.Mancinietal, 1964). С целью выявления степени активности фагоцитов необходимы данные фагоцитирующих клеток – фагоцитарный показатель и поглотительная способность нейтрофилов – фагоцитарный индекс в отношении тесткультуры *St. aureus*, определение сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови. Реакцией преципитации, проводимой раствором полиэтиленгликоля, определяли уровень

иммунных комплексов, циркулирующих в крови. У всех групп обследуемых больных совместно с выявлением уровня изменения иммунологических показателей проводилось изучение степени иммунодефицита (СИД).

Необходимо отметить, что в зависимости от изменения показателей иммунитета в патологическую сторону можно разделить на три степени (данные А.М. Земскова):

I степень – отклонения показателя от нормы до 30%;

II степень – отклонение иммунологического показателя от нормы до 60%;

III степень – свыше 60%.

Для оценки степени токсичности крови использовали определение пептидов средних молекулярных масс (МСМ) с помощью спектрофотометрии, определение токсичности крови рассчитывали методом параметрий. Содержание малонового диальдегида (МДА) проводили по методике Владимирова Ю.А и Арчакова А.И (1972), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) рассчитывали – по Кальф-Калифу Я.Я. в модификации Рейса А.И. (1983):

$$\text{ЛИИ (усл.ед)} = \frac{(4Mi + 3Ю + 2Пал + Сегм) \times (Плазм.кл. + 1)}{(МЦ + ЛЦ) \times (Эоз. + 1)}$$

Индекс интоксикации (ИИ) по Гриневу М.В. (1989):

$$\text{ИИ} = \sqrt{\left(0,24 - \frac{МСМ}{0,044}\right)^2 + \left(100 - \frac{Креатинин}{9,3}\right)^2 + \left(1,05 - \frac{ЛИИ}{0,172}\right)^2}$$

Также в своей работе мы применяли модифицированную шкалу «MODS-II». Показатель внутрибрюшного давления (ВБД) в соответствии с принятой классификацией делился на 4 показателя от нормы и до синдрома абдоминальной гипертензии IV степени. Для оценки степени выраженности внутрибрюшной гипертензии использовали классификацию D.R. Meldrum et al. (1997): I степень – 10-15 мм рт.ст., II степень – 15-25 мм рт.ст., III степень – 25-35 мм рт.ст., IV степень – более 35 мм рт.ст.

Для измерения внутрибрюшного давления производили катетеризацию мочевого пузыря. К катетеру Фолея присоединяли аппарат Вальдмана или аналогичное ему устройство, измеряющее давление в мм водяного столба. Мочевой пузырь опорожняли и вводили 100 мл стерильного раствора фурациллина или физиологического раствора хлорида натрия. При установлении аппарата на уровне мочевого пузыря высота столба жидкости была равна величине внутрибрюшного давления. Для перерасчета показателя высоты столба жидкости из см. водн. ст. в мм рт.ст. использовали поправочный коэффициент 0,7 и в системе измерения СИ величину ВБД выражали в мм рт.ст. В норме этот показатель составляет до 10 мм рт.ст.

Также мы вычисляли число микробных тел в экссудате из брюшной полости, оно выполнялось по стандартной методике. Определение числа микробных тел позволяет в динамике оценить эффективность проводимых санаций брюшной полости и снижение её бактериальной обсемененности. Известно, что имеются 4 степени контаминации брюшной полости: I степень – когда число микробных тел составляет 10^{5-6} , II степень – 10^{6-7} , III степень – 10^{7-8} и IV степень – при наличии микробной обсемененности свыше 10^9 в 1,0 мл экссудата из брюшной полости. Клинически значимым порогом числа микробных тел является показатель равный 10^5 . Повышение этого показателя свидетельствует о нарастании бактериальной обсемененности и увеличении вероятности гнойных осложнений со стороны брюшной полости. Каждому из дополнительно введенных значений в модифицированной шкале MODS -II по возрастающей присваивалось по 1 баллу.

Рентгенологическое исследование проведено по стандартной методике с использованием аппарата «Simens axioma» фирмы «Simens». Исследования проводили в горизонтальном и боковых положениях.

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате «SA-8800» фирмы «Sonya us» (Южная Корея, 2004), которое служило основанием для постановки диагноза. Оно проводилось при поступлении и после химиотерапии. При

доплерографии оценивали регионарный кровоток, выявляли нарушения гемодинамики при повышении ВБД.

Для понимания сущности механизмов «оксидантного стресса», эндотоксемии, а также порталной эндотоксемии и состояния барьерной функции печени при энтеральной недостаточности исследованы показатели уровня эндотоксемии на 2-3 часа после химиотерапии.

Проведена ультрасонография (печени, желчного пузыря, селезенки, почек, надпочечников, щитовидной железы, яичек, сердца) на аппаратах «Aloka-500», «Leopard-2001», «Diasonick-Spektra», «Synerji», «Diagnostik Ultrasound» по общепринятой методике. Подвижность почек определялась как дополнительное исследование у всех детей. Гастроптоз предварительно определялся по данным УЗИ, окончательный диагноз подтверждался рентгенологическим исследованием.

ЭКГ-исследование выполнялось на аппарате ЭКГТ-ОЗМ2 и «Bioset 800» с регистрацией в 12-ти стандартных отведениях в положении лежа, стоя и после физической нагрузки.

Фиброгастродуоденоскопия проводилась на аппарате «Olimpus XP-20» (Япония).

В процессе работы возникала необходимость в привлечении к консультации узких специалистов - окулиста, невролога, эндокринолога, гастроэнтеролога, нефролога, генетика, ЛОР-врача, стоматолога.

Согласно рекомендациям ВОЗ (1993) и МКБ, осложнения инфекционного характера были диагностированы лишь после подтверждения клинико-лабораторными методами.

Из основного разведения делали ряд последующих разведений с 10⁻² до 10⁻¹², производили высев суспензий (0,05-0,1-1,0 мл) на соответствующие питательные среды. Все посева инкубировали в термостате при 37°C.

Молочнокислые бактерии и кокки выделяли на MRS-agar (BBL, США) путем посева 0,05 мл из разведения 10⁻⁵ и 10⁻⁷. Посевы инкубировали в микроаэрофильных условиях 24-48 ч.

Количественное содержание бифидобактерий определяли, высевая 1 мл суспензии из разведений 10⁻⁵-10⁻¹² в полужидкую среду на питательной основе Бактофок. Энтерококки и стафилококки определяли на Enterococcusel-agar (BBL,США) и стафилоагаре – агаре соответственно. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* выделяли на среде Сабуро. Посев производили из разведений 10⁻³ и 10⁵.

Микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae определяли посевом 0,1 мл суспензии фекалий из разведения 10⁻⁵ и 10⁻⁷ на среду Эндо и из разведения 10⁻³ на среду Плоскирева. Обязательно проводили весь объем исследования на выделение патогенных микроорганизмов семейства кишечных бактерий.

Общее количество аэробных микроорганизмов и их гемолизирующие свойства определяли путем посева суспензий 10⁻⁵ и 10⁻⁷ на 5% кровяной агар. Через сутки инкубации производили подсчет и микроскопию окрашенных по Граму мазков из различных колоний и определяли процент гемолизирующих культур среди колоний одного вида.

Идентификацию бактерий до уровней рода и вида проводили с использованием общепринятых методик и схем идентификации.

Для первичного посева энтеробактерий используются следующие питательные среды: агар Эндо, среда Левита, агар Плоскирева, висмут–сульфит агар.

По количеству высеянных на соответствующей среде колоний с учетом материала посева, степени разведения выявляли количественное содержание всех микробов в 1г фекалий.

Для идентификации энтеробактерий предложена среда Левина – селективная среда.

Агар Плоскирева – высокоселективная среда, содержащая желчные кислоты, бриллиантовую зелень и йод, которые подавляют рост кокковой флот, протей и эшерихий и отмечается рост слабо розовых лактозо–отрицательных микроорганизмов – салмонелл, шигелл.

Висмут – сульфит агар состоит из сульфита висмута и бриллиантовой зелени, предназначен для выделения только сальмонелл: колонии сальмонелл, которые выделяют H_2S , имеют черный цвет, сальмонеллы, не выделяющие H_2S , формируют бесцветные колонии.

Для дальнейшей идентификации энтеробактерий используют агар Клиглера, среду Ольконицкого.

Среда сорбитол *E. Coli* – агар способствует выделению и дифференциации энтеро – геморрагических *E. Coli*.

С использованием моносубстратных сред, таких как цитратный агар Симонса, цитратный агар Кристенса, среда с мочевиной Кристенса, среда Кларка и др., проводится окончательная идентификация.

При идентификации *Staph. aureus* учитывались морфологические особенности при окраске по методу Грама, культуральные и ферментативные свойства, сбраживание маннита в анаэробных условиях, выявление ферментов ДНК – азы, клизмакоагулазы, лецитиназы, а также выявление гемолитической активности, пигментообразование и окисление глицерина.

Идентификация грибов рода *Candida* производилась с использованием элективных сред, включала изучение морфологических свойств – наличие сложного мицелия, почкование, также проведением биохимических тестов – расщепление лактозы, раффинозы, сахарозы, глюкозы, мальтозы и галактозы.

Критерием эффективности принимаемых препаратов для коррекции дисфункции кишечника явились биологические свойства бактерий.

1) При проведении чашечного метода с использованием живых клеток *M. luteus* (Бухарин О.В. с соавт., 1984). Для определения активности антилизоцимной применялась методика О.В. Бухарина с соавт. (1984).

2) Метод определения бактериоциногенной активности.

Бактериологическое исследование проб фекалий проводилось в физиологическом растворе с разведением полученной суспензии данной концентрации на 0,5% питательном агаре, инкубировали в течение суток при температуре 37°C.

Больные дети с острым лимфобластным лейкозом были условно распределены на 2 группы: 46 детей с острым лимфобластным лейкозом которым с момента поступления в комплексную терапию для коррекции дисфункции кишечника было назначено пребиотическое и антиоксидантное лечение; 20 детей, которые явились контрольной группой, получили стандартную терапию до и после химиотерапии без подключения антиоксидантов и пребиотиков. В работе для коррекции дисбиоза кишечника мы использовали Лактофлор фирмы PHARMA, Нидерланды. Форма выпуска: капсулы по 0,05г. Необходимо отметить, что частота, продолжительность и дозы зависели от тяжести болезни. В группе получившей лактофлор и антиоксиданты, в течение первого месяца проводили в полном объеме клинко-бактериологические и биохимические исследования для оценки эффективности данной методики. Кроме этого, описывали клинические проявления, общее состояние и динамику болезни. Также описаны проявления септического процесса в обеих группах.

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 детей с ОЛЛ.

Было изучено влияние полихимиотерапии на состояние флоры и характер изменений бактерий.

После завершения клинко-лабораторных, инструментальных исследований данные систематизировались в индивидуально разработанные нами анкеты с последующим их занесением и обработкой на персональном компьютере.

В работе использованы материалы отчетов Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (решений коллегии, приказы), данных статистических сборников Республиканского центра

медицинской статистики и информации Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

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

ГЛАВА 3. ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И СИНДРОМ КИШЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ

3.1. Клиническая тяжесть состояния и интегральная оценка детей с острым лимфобластным лейкозом

Современные подходы к диагностике основываются на клинических симптомах, дополненных данными лабораторного и инструментального обследования больного. Клинические признаки во многом определяются тяжестью состояния, а также давностью заболевания.

При осмотре детей в момент госпитализации отмечались выраженные проявления эндогенной интоксикации, нарушения микроциркуляции, местами геморрагическая сыпь, лихорадка, которые были связаны с наличием бактериальной, грибковой инфекций, особенно у детей с нейтропенией. У 53 (69,7%) больных с выраженной дисфункцией основных органов комплексная интенсивная терапия проводилась в реанимационном отделении.

Энтеральные симптомы характеризовались выраженной сухостью слизистой полости рта, обложенностью языка темно-грязным налетом, утолщенностью языка с отпечатками зубов по краям, вздутостью живота, безучастием его в акте дыхания. Наблюдается гиперпластический синдром, увеличение всех групп периферических лимфоузлов. Инфильтрация печени и селезенки приводит к их увеличению.

В соматическом фоне у больных, в первую очередь, наблюдается клиника сердечной недостаточности, в ряде случаев перкуторно отмечалось изменение границ сердца. На этом фоне также отмечалась клиника респираторной недостаточности с нарастанием частоты дыхания. При аускультации легких выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы, неравномерные очаги ослабления дыхательных шумов, у некоторых детей они имели сливной характер. Эти функциональные изменения свидетельствовали о второй фазе ОЛЛ.

Непрерывный процесс лечебно-диагностических мероприятий условно был разделен нами на 3 важных этапа: пред-, в период и после химиотерапии.

В современной медицине наметилась устойчивая тенденция к объективизации показателей оценки тяжести состояния пациента. Наряду с понятиями «тяжелый», «крайне тяжелый», при обсуждении состояния больного применяют балльную оценку по интегральным шкалам. В большинстве шкал присутствуют как объективные данные лабораторных методов исследования, так и результаты функционального обследования. В нижеследующей таблице приведены некоторые лабораторные показатели детей с ОЛЛ на этапах перед химиотерапией, во время и после неё.

Таблица 3

Основные лабораторные показатели на этапах химиотерапии в зависимости от давности заболевания ($M \pm m$)

Показатели	Перед	Во время	После химиотерапии
Гемоглобин, г/л	97,2±9,2	90,2±9,6	95,2±9,4
Гематокрит, ед. в 1 мл	42,2±3,6	>50,1	46,2±5,1
Общий белок, г/л	55,2±5,1	42,1±5,0	48,2±5,1
ЧСС, уд/мин	100,0±9,4	>130,0 аритмия	110,0±13,0
ЦВД, см водн.ст.	+	+	отрицательное
Калий плазмы, мэкв/л	4,1±0,4	3,3±0,5	3,6±0,3
Натрий плазмы, мэкв/л	148,5±8,4	79,3±7,5	113,8±8,9
Хлориды, мэкв/л	102,1±3,1	83,2±2,9	95,8±2,6
ОЖВП, л	12,8±1,6	7,5±1,6	10,9±1,5
Дефицит воды, л	-	1,2±0,8	2,1±0,9

Анализ результатов таблицы 3 свидетельствует, что во всех временных интервалах клинико-лабораторные показатели отражали выраженные сдвиги

основных параметров. Более глубокие изменения наблюдались у пациентов во время химиотерапии.

На первом этапе главной задачей являлась оценка состояния детей и адекватная комплексная подготовка с учетом эндогенной интоксикации. Для объективизации оценки состояния детей пользовались шкалами APACHE-II и 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 детей с ОЛЛ.

Возможность полноценной оценки по всем анализируемым признакам у нас появилась постепенно, по мере оснащения лабораторно-клинических баз. По шкале APACHE-II мы оценили состояние 32 из 76 пациентов, что составило 42,1%. Эти данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты обследования детей по шкале APACHE-II

Величина по APACHE-II	Основная группа	Контрольная группа
10-19 баллов	9 (28,1%)	6 (20,%)
20-24 балла*	8 (25,0%)	8 (26,7%)
25-29 баллов*	11 (34,4%)	10 (33,3%)
более 30 баллов	4 (12,5%)	6 (20,0%)
Всего	32 (100%)	30 (100%)

Примечание: *в процентах к числу детей сравниваемых групп

Анализ данных таблицы 4 показывает отсутствие статистически достоверных отличий в определении тяжести состояния детей по шкале APACHE-II в основной и контрольной группах на этапе химиотерапии. Тяжесть состояния детей была обусловлена, в первую очередь, фактором длительности заболевания и сопутствующей патологией. Выраженный синдром эндогенной интоксикации явился последствием кишечной недостаточности.

Средний балл в основной группе составил $21,3 \pm 2,1$ против $19,2 \pm 3,5$ в контрольной. Превалировала группа пациентов, имевших от 20 до 29 баллов.

Шкала MODS была предложена в 1995 году, другая модификация системы MODS-II было предложена Zuleika et. al. в 2003 году. Клиническая апробация шкалы, проверенная путем мультицентровых исследований, показала её информативность в определении тяжести синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). В своей работе исходную тяжесть СПОН и до проведения химиотерапии мы также определяли по шкале MODS-II. Необходимые показатели легко доступны и могут определяться в большинстве ЛПУ. Исследования проведены 41 (73,2%) больному основной и 40 (78,4%) пациентам – контрольной группы. Результаты представлены на рисунке 1.

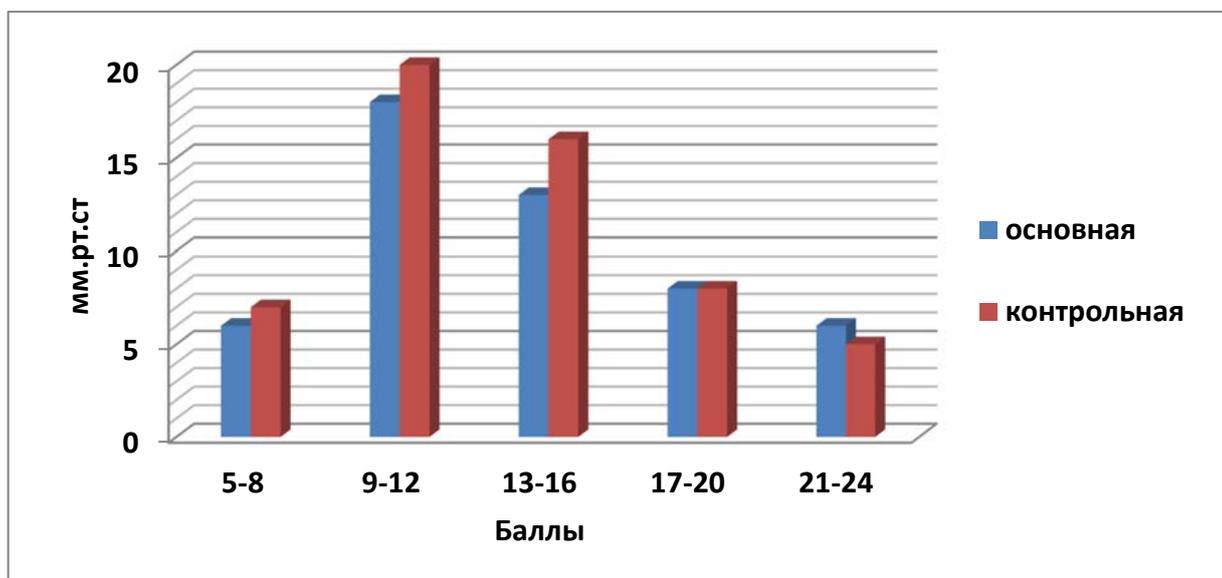


Рис. 1. Оценка состояния больных по шкале MODS-II

Результаты диаграммы, приведенной на рисунке 1, свидетельствуют, что большинство пациентов с ОЛЛ находились в диапазоне от 9 до 16 баллов по шкале MODS-II. 25 (23,3%) детей имели от 17 до 20 баллов, т.е. в зоне высокой частоты летальности в ОРИТ и госпитальной.

Таким образом, больные с ОЛЛ относятся к тяжелой и крайне тяжелой категориям детей с выраженным СПОН. Эти объективные клинические данные подтверждаются результатами оценки тяжести состояния детей при помощи

интегральных шкал. По шкале APACHE-II 45 (54,2%) детей имели 25 баллов с прогнозируемой летальностью свыше 50%.

Тяжесть состояния детей напрямую была обусловлена степенью полиорганной недостаточности, которую оценивали при помощи шкалы MODS-II. Согласно этой шкале, достоверно большее число детей ($p < 0,05$) находились в зоне прогнозируемой госпитальной летальности свыше 50% и длительностью лечения в ОРИТ около 25 суток. Полученные данные по шкалам APACHE-II и MODS-II мы применяли с целью прогнозирования результатов лечения детей с ОЛЛ контрольной и основной групп.

Надо отметить, что при лимфобластном лейкозе у детей определение показателей синдрома эндогенной интоксикации дает возможность провести своевременную коррекцию имеющихся метаболических нарушений, что позволит снизить инфекционные осложнения.

3.2. Показатели эндогенной интоксикации и синдрома кишечной недостаточности у детей при лимфобластном лейкозе

Современные лабораторные данные, используемые для диагностики тяжести ОЛЛ, направлены на оценку синдрома эндогенной интоксикации. С этой целью нами было изучено по простой методике количество лейкоцитов в периферической крови и расчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), выживаемость парameций, уровень молекул средней массы (МСМ) в крови и гематологический показатель интоксикации.

В последние годы одной из причин развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у детей в критическом состоянии считают интраабдоминальную гипертензию, развивающуюся вследствие повышения давления в брюшной полости и характеризующуюся развитием синдрома кишечной недостаточности (СКН), приводящих к дисфункции всех органов и систем. Самый простой и экономически выгодный способ определения и мониторинга интраабдоминальной гипертензии – это измерение давления

внутри мочевого пузыря, что в настоящее время является методом выбора при диагностике синдрома кишечной недостаточности.

При исследовании у 76 детей с ОЛЛ выявлен различной степени выраженности синдром кишечной недостаточности. При этом СКН I степени констатирован у 36 (47,4%) детей, II степени – у 30 (39,5%), а III степени – у 10 (13,1%) пациентов.

В соответствии с задачей исследования нами изучена зависимость выраженности синдрома эндогенной интоксикации от степени синдрома кишечной недостаточности. Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5

Эндогенная интоксикация у больных с ОЛЛ в зависимости от степени синдрома кишечной недостаточности

Показатели интоксикации	Контрольная группа (n=20)	СКН		
		I ст. (n=36)	II ст. (n=30)	III ст. (n=10)
Лейкоцитарный индекс, усл.ед.	1,03±0,03	2,7±0,2***	4,5±0,3***	6,2±0,5***
Время жизни парамеций, мин.	25,0±2,2	15,5±0,8**	12,7±1,5***	9,8±1,2***
Масса средних молекул, нм				
λ= 254	0,226±0,037	0,340±0,004**	0,490±0,003***	0,600±0,049***
λ = 280	0,275±0,023	0,456±0,02**	0,600±0,008***	0,860±0,070***
Эффективн. концентр. альбумина, г/л	44,0±1,5	33,0±0,8**	25,0±0,6***	18,8±0,5***
Общая концентрация альбумина, г/л	51,0±1,2	38,0±1,5**	32,0±1,8***	27,0±1,8***
Индекс интоксикации, усл. Ед	6,5±0,5	12,4±0,6***	17,6±1,0***	21,0±0,5***
Мочевина, мкмоль/л	6,0±0,4	9,6±0,7*	13,5±1,2***	16,8±0,7***
Креатинин, мкмоль/л	105,6±5,0	115,0±6,0*	127,0±4,0*	158,0±8,0*
Билирубин, ммоль/л	18,0±1,0	22,0±1,4*	26,0±1,8*	34,0±2,4*

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 по сравнению с контрольной группой

По результатам наших исследований, у больных с ОЛЛ показатели эндогенной интоксикации повышаются, по сравнению с контрольной группы, по мере нарастания степени СКН. При этом у больных I степени СКН отмечается повышение ЛИИ на 107,6% ($p < 0,001$), при II степени СКН – на 246,0% ($p < 0,01$) и при III степени СКН – на 376% ($p < 0,001$).

При исследовании показателя времени жизни парамеций (ВЖП) в контрольной группе больных с I степенью СКН отмечается укорочение ВЖП на 38% ($p < 0,001$), при СКН II и III степеней соответственно на 49,2% и 60,8% ($p < 0,001$). Один из интегральных маркеров интоксикации – масса средней молекулы (МСМ) – при $\lambda = 254$ ($p < 0,01$) увеличился на 54,4% у больных с I степенью СКН, у пациентов со II степенью СКН – на 72,5% ($p < 0,001$) и у детей с ОЛЛ с проявлениями III степени СКН – на 166,6% ($p < 0,001$). Содержание МСМ при $\lambda = 280$ у больных с I степенью СКН увеличилось на 63,6%, при II и III степенях соответственно на 109,0% и 212,7% ($p < 0,001$).

Исследование общей концентрации альбумина (ОКА) выявило следующие изменения: при СКН I степени отмечено снижение на 25,5% ($p < 0,001$), при II степени СКН – на 37,3% ($p < 0,001$) и при III степени СКН наблюдалось снижение ОКА на 47,1% ($p < 0,001$), по сравнению с результатами контрольной группы.

Динамика изменений эффективной концентрации альбумина (ЭКА) по нарастанию степени СКН происходила таким образом: содержание ЭКА снизилось у больных с I степенью СКН на 24,2% ($p < 0,001$), при II степени – на 42,5% ($p < 0,001$), а III степени – на 56,8% ($p < 0,001$), по сравнению с данными контрольной группы.

Индекс интоксикации (ИИ) изменился по нарастанию степени СКН таким образом: у больных с I степенью СКН отмечено повышение на 90,8% ($p < 0,001$), соответственно при II и III степенях СКН повышение ИИ составило 170,7% и 223,0% ($p < 0,001$), по сравнению с показателями контрольной группы.

Продукт белкового обмена, мочевины, повысилась на 60,0% у больных с СКН I степени, у пациентов с СКН II степени – на 125,0% ($p < 0,001$) и у

больных с III степенью СКН – на 180,0% ($p < 0,001$), по сравнению с данными контрольной группы.

Содержание креатинина в крови повысилось на 8,9% ($p < 0,05$) при I степени СКН, на 20,3% ($p < 0,05$) у больных при II степени и у больных с III степенью СКН – на 49,6% ($p < 0,01$), по сравнению с контрольной группой.

Уровень общего билирубина у больных с I степенью СКН был повышен на 28,2% ($p < 0,05$), у пациентов со II степенью СКН – на 44,4% ($p < 0,01$) и у больных с III степенью СКН – на 98,9% ($p < 0,01$), по сравнению с результатами контрольной группы. Следовательно, у больных с ОЛЛ имеет место выраженная СЭИ, который зависит от степени СКН.

Результаты таблицы 5 свидетельствуют, что у 40 детей с СКН I - II степеней лабораторные показатели соответствовали уровню синдрома эндогенной интоксикации II степени. У 36 пациентов с СКН III - IV степеней с синдромом эндогенной интоксикации соответствовали III степени интоксикации.

Таблица 6

Показатели СЭИ до и после полихимиотерапии

Показатели СЭИ	До химиотерапии n = 36	После химиотерапии (n=32)
ЛИИ, усл. Ед	3,8±0,8	5,5±1,4
ВЖП, мин	13,2±1,2	9,0±1,0**
Масса средних молекул, нм $\lambda = 254$	0,450±0,05	0,650±0,04**
$\lambda = 280$	0,575±0,003	0,720±0,06*
ЭКА, г/л	27,0±1,4	20,0±1,6***
ОКА, г/л	35,0±1,5	26,0±1,2***
Индекс интоксикации, усл. Ед	16,8±1,2	21,5±1,4**
Мочевина, ммоль/л	11,0±1,0	14,6±1,2*
Креатинин, мкмоль/л	126,7±3,8	142,0±3,0*
Билирубин, ммоль/л	24,2±2,0	30,0±1,5*

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой

Нами изучено состояние эндогенной интоксикации у больных детей с ОЛЛ до и после полихимиотерапии. Результаты нашего исследования показали, что синдром эндогенной интоксикации усугубляется после проведения полихимиотерапии, об этом свидетельствовало укорочение ВЖП после полихимиотерапии на 33,8% ($p < 0,01$), повышение уровня МСМ при $\lambda = 254$ на 44,4% ($p < 0,01$) и при $\lambda = 280$ – на 30,4% ($p < 0,05$), эффективная концентрация альбумина уменьшилась на 26,0% ($p < 0,01$), общая концентрация альбумина – на 23,8% ($p < 0,001$), индекс интоксикации – на 33,9% ($p < 0,01$), уровень мочевины повысился на 39,7% ($p < 0,05$), уровень креатинина – на 12,7% ($p < 0,05$) и уровень билирубина – на 39,2% ($p < 0,05$).

Учитывая задачи исследования, мы провели корреляционный анализ зависимости синдрома эндогенной интоксикации от показателя синдрома кишечной недостаточности. Наши наблюдения показали, что между ними существует прямая корреляционная зависимость. С нарастанием показателя синдрома кишечной недостаточности повышается значение синдрома эндогенной интоксикации. Эти данные нами отражены на рисунке 2.

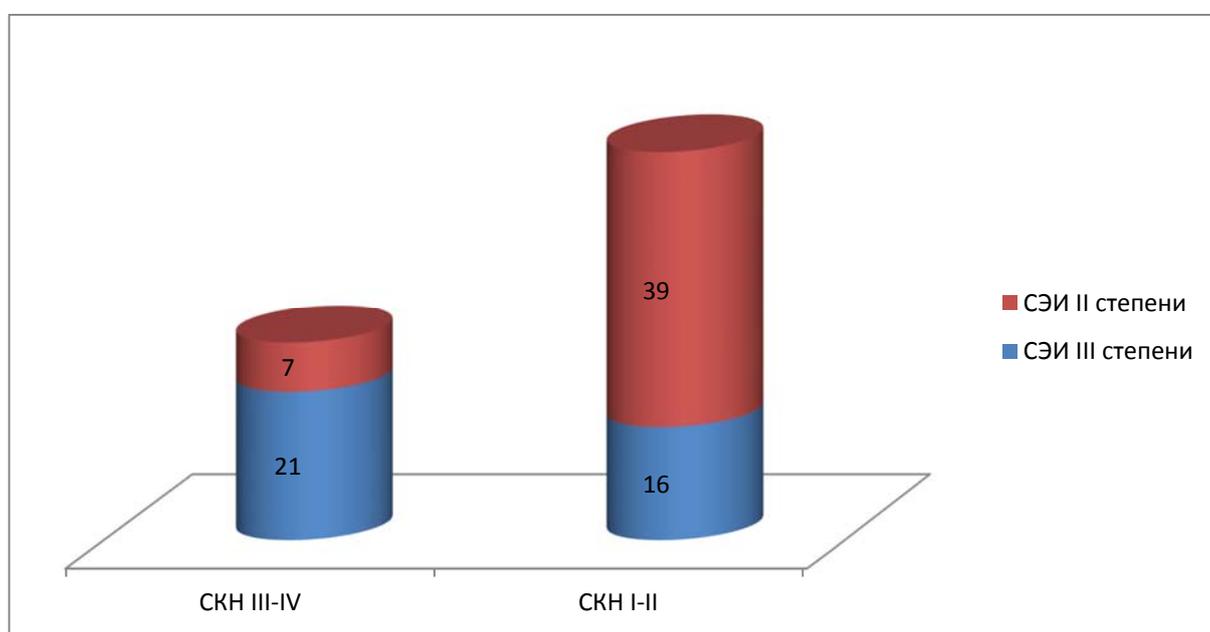


Рис 2. Корреляционный анализ зависимости синдрома эндогенной интоксикации от показателя синдрома кишечной недостаточности

При синдроме кишечной недостаточности I-II степеней удельный вес синдрома эндогенной интоксикации II степени составляет 29,09%, в то время как при синдроме кишечной недостаточности III-IV степеней удельный вес синдрома эндогенной интоксикации III степени доходит до 75%.

Также мы попытались проанализировать результаты монометрии при синдроме кишечной недостаточности в зависимости от тяжести лимфобластного лейкоза. Полученные результаты представлены в нижеследующей таблице 7.

Таблица 7

Степень СКН в зависимости от сопутствующей патологии при ОЛЛ

Сопутствующая патология	Степень СКН			
	СКН-I	СКН- II	СКН-III	СКН-IV
Пневмония	3 (15%)	5 (14,3%)	2 (13,3%)	
Энтериты	2 (10%)	6 (17,1%)	2 (13,3%)	4 (30,8%)
Стоматиты	5 (25%)	3 (8,5%)	–	–
Грибы рода Candida	–	5 (14,3%)	3 (20%)	4 (30,8%)
Эзофагиты	2 (10%)	4 (11,4%)	2 (13,3%)	–
Дисбиоз кишечника	6 (30%)	4 (11,4%)	2 (13,3%)	–
Гастриты	2 (10%)	4 (11,4%)	–	–
Всего	20 (24,1%)	35 (42,2%)	15 (18,1%)	13 (15,7%)

Данные таблицы 7 свидетельствуют, что более высокие показатели отмечались у пациентов с энтеритом, пневмонией и дисбиозом кишечника.

Таким образом, исследования показали, что все пациенты с ОЛЛ находились в тяжелом состоянии. Клиническая оценка и изучение показателей гемодинамики и степени эндогенной интоксикации позволяют сделать заключение, что около трети детей находились в зоне высокого прогнозируемого риска летального исхода до проведения химиотерапии. Наряду с этим оценка синдрома кишечной недостаточности также является прогностическим показателем тяжести синдрома эндогенной интоксикации и

может применяться до проведения химиотерапии, обследования и лечения этой категории детей.

3.3. Синдром кишечной недостаточности при остром лимфобластном лейкозе и его коррекция

Клинико-лабораторно доказано побочное действие химиотерапии при онкогематологических патологиях. Проведение комплексной терапии при лимфобластном лейкозе перед химиотерапией необходимо для профилактики дисфункции желудочно-кишечного тракта, так как полихимиотерапия, в основном повреждает слизистую пищеварительного тракта и способствует образованию дисбиоза кишечника. Возникновение дисбаланса желудочно-кишечного тракта приводит к развитию нутритивной недостаточности, и на таком фоне проводимое лечение, особенно полихимиотерапия, не дает желаемого результата, а, наоборот, способствует возникновению септических осложнений.

Дисфункция желудочно-кишечного тракта на фоне химиотерапии возникает наиболее часто, и её коррекция с помощью пищевых продуктов весьма затруднена. Необходимо отметить, что у гематологических пациентов пищеварение на фоне химиотерапии становится более эффективным, когда предварительно используются адаптированные смеси для коррекции метаболических расстройств.

При лимфобластных лейкозах требуются смеси с низкой осмолярностью по возрасту с наименьшим содержанием лактозы (не менее 1 ккал/мл).

В соответствии с исследованием Европейской ассоциации онкологов питательные смеси должны быть с белковой составляющей максимальной толерантности, которая способствует быстрому всасыванию и восстановлению функции кишечника.

Современные смеси для энтерального приема онкологическим пациентам должны содержать белковые компоненты трех видов в одном: белок нативный, белки коровьего молока и аминокислоты. Применение нативного белка для

нутритивной поддержки у больных с острым лимфобластным лейкозом должно быть обоснованно и только после восстановления дисфункции пищеварительного тракта, так как нативный белок приводит к снижению толерантности и намного замедляет всасывание в просвете кишечника.

В связи с этим при лимфобластных лейкозах у детей на фоне энтеральной недостаточности применение смеси аминокислот является самым актуальным за счет низкой молекулярной массы и быстрого всасывания их в кишечнике. В условиях физиологической функции кишечника 1/2 азота всасывается в виде пептидов.

А в условиях кишечной дисфункции и эндогенной интоксикации способность всасываемых пептидов резко снижается, что приводит к уменьшению питательного эффекта смеси на основе аминокислот.

Использование диеты на основе пептидов приводит к нормализации функции гепатоцитов, этим улучшается синтез висцерального белка.

При дисфункции кишечника и нарастании эндогенной интоксикации в отделении гематологии детей раннего возраста Национального медицинского центра РГ в качестве нутритивного питания больным, находящимся на химиотерапии, использована смесь «Нестоген».

Больным детям с лимфобластным лейкозом, которые имеют белковую энергетическую недостаточность, проведена коррекция метаболических дисфункций. Нутритивная поддержка проводилась после химиотерапии, когда выраженная дисфункция не наблюдалась, в течение первых суток с постепенным увеличением смеси.

В зависимости от степени нарушения питания больные были разделены условно на 3 группы.

Результаты исследования показали, что иммунологические и метаболические параметры у больных с легкой степенью нарушения питания не имели отличий, только при тяжелой степени нарушений питания имелись отличия между названными параметрами.

Таблица 8

Показатели электролитов у детей с острым лимфобластным лейкозом в динамике

Показатели	До	После	P
K⁺-плазмы, ммоль/л			
Контрольная группа (n=15)	3,45±1,23	3,48±1,12	0,1
I группа (n=15)	4,3±0,83	3,8±1,21	0,01
II группа (n=15)	3,78±1,23	3,56±0,81	0,01
III группа (n=13)	3,51±0,82	4,74±0,62	0,5
K⁺-эритроцитов, ммоль/л			
Контрольная группа (n=15)	75,2±0,24	75,1±0,41	0,1
I группа (n=15)	76,3±0,13	75,8±0,21	0,05
II группа (n=15)	75,6±0,29	75,3±0,15	0,1
III группа (n=13)	75,5±0,21	76,9±0,16	0,001
Na⁺-плазмы, ммоль/л			
Контрольная группа (n=15)	145,4±1,31	144,3±1,14	0,1
I группа (n=15)	146,1±1,21	143,2±1,12	0,05
II группа (n=15)	145,1±1,22	141,2±1,31	0,1
III группа (n=13)	151,2±1,71	145,4±1,40	0,01
Na⁺-эритроцитов, ммоль/л			
Контрольная группа (n=15)	26,3±0,31	25,1±0,22	0,1
I группа (n=15)	24,4±1,12	23,1±1,14	0,05
II группа (n=15)	22,2±0,14	20,2±0,43	0,01
III группа (n=13)	22,9±0,85	19,1±0,52	0,05
НМГ, усл. ед			
Контрольная группа (n=15)	4,5±0,38	4,7±0,45	0,1
I группа (n=15)	4,9±0,33	5,2±0,26	0,05
II группа (n=15)	5,5±0,21	5,9±0,13	0,01
III группа (n=13)	5,6±0,25	6,6±0,20	0,001
Ca²⁺- плазмы, ммоль/л			
Контрольная группа (n=15)	2,4±0,32	2,44±0,21	0,1
I группа (n=15)	2,16±0,14	2,18±0,21	0,05
II группа (n=15)	1,8±0,19	1,81±0,12	0,1
III группа (n=13)	1,75±0,13	1,65±0,15	0,1

У больных детей в фазе обострения и затишья патологического процесса уменьшается относительная концентрация СП4⁺-лимфоцитов. В фазах затишья и обострения периода лимфобластного лейкоза угнетается относительный уровень CD19⁺ -клеток и увеличиваются показатели В-клеточного индекса. При этом у больных детей в фазе обострения содержание лейкоцитов в крови резко снижено и наблюдается нарастание показателей CD8⁺-лимфоцитов и HLA-DR - клеток, с угнетением иммунорегуляторного индекса.

Таблица 9

Особенности состояния иммунитета у больных детей при лимфобластном лейкозе на разных этапах болезни (M±m)

Параметры	Практически здоровые, n=25	Обострение, n=24	Ремиссия, n=34	Рецидив, n=10
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6,40±0,16	5,35±0,73 0,1>P ₁ >0,05	4,52±0,38 P ₁ <0,001	3,90±0,82 P ₁ <0,01
Лимфоциты (%)	38,5±0,8	48,0±6,0 P ₁ <0,01	27,7± 1,4 P _{1,2} <0,001	40,6±9,3 P ₃ <0,05
CD3 (%)	66,61±0,6	66,6±2,5	55,7 ±2,3 P _{1,2} <0,001	59,4± 1,4 P, ₃ <0,05
CD4 ⁺ (%)	41,5 ±0,8	39,5±2,4	34,3± 1,7 P, ₃ <0,001	36,7±3,8
CD8 ⁺ (%)	26,6±0,7	20,7±2,4	23,8±1,4	21,7±3,8
CD16 ⁺ (%)	19,5 ±0,5	13,4±1,6 P ₁ <0,001	14,4±1,5 P ₁ <0,001	10,3±1,9 P, ₃ <0,001
Ig A (г/л)	2,23±0,08	2,56±0,42	2,31±0,30	1,41 ±0,42 P _{1,2} <0,05
Ig M (г/л)	1,20±0,06	1,131±0,16	1,391±0,17	0,98±,29
IgG (г/л)	10,94±0,32	29,06±3,54 P ₁ <0,001	11,97±2,02 P<0,001	6,06±0,80 P _{1,2,3} <0,001

У детей с лимфобластным лейкозом в стадии благополучия наблюдается некоторое угнетение параметров общих лимфоцитов, CD8⁺ - клеток, при этом показатели их абсолютного содержания не изменялись. Необходимо отметить, что у больных детей на этапах благополучия наблюдается резкое снижение концентрации CD 16⁺-лимфоцитов.

Результаты исследования белковых фракций у больных детей с лимфобластным лейкозом и сравнение их с практическими здоровыми детьми показали, что при легком нарушении степени питания эти параметры оставались в пределах физиологических норм, а при тяжелой степени нарушения питания, по сравнению с практическими здоровыми, наблюдалось снижение всех звеньев белковых фракций, в основном за счет альбумина. Эти нарушения проявлялись в снижении альбумин–глобулинового коэффициента.

Проведение полихимиотерапии, в первую очередь, приводит к дисфункции пищеварительного тракта, и эти нарушения могут проявляться в первые часы или в течение нескольких суток в виде рвоты, дискомфорта и проявлений энтерита. Эти нарушения происходят в результате повреждающего действия химиопрепаратов на слизистую кишечника и гепатоциты.

Гастроинтестинальные симптомы оценивались и фиксировались ежедневно. К ним относились тошнота, рвота, вздутие живота, спазм кишечника, отсутствие стула в течение 2–3 суток и диарея.

Эти нарушения могут возникнуть в первые сутки или в течение нескольких дней, после обоснованной коррекции смесями дисфункция желудочно-кишечного тракта ликвидировалась и все патологические процессы становились реже, восстанавливался физиологический стул.

На фоне нутритивной поддержки изучались параметры белковых фракций с момента проводимой коррекции смесями и в динамике в течение первых двух недель. В начале отмечался нежелательный эффект в виде диспепсического расстройства и усиления катаболизма, но этот процесс к концу первой недели исчезал.

Клинические показатели гастроинтестинальных симптомов и инфекционных осложнений

Гастроинтестинальные симптомы	Энтеральное питание (сутки)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Тошнота	+	+			+	+				
Рвота	+	+	+							
Вздутие живота	+	+	+							
Нормализация стула				+	+	+	+	+		
Диарея	+	+	+							

Следовательно, отметим, что данные клинического исследования и лабораторные параметры дают возможность считать одним из эффективных методов коррекции раннюю нутритивную поддержку. Использование пептидной смеси дает возможность своевременно провести коррекцию метаболических расстройств и восстановить нормальную функцию кишечника.

У больных с лимфобластным лейкозом на фоне химиотерапии проведение энтерального питания дает возможность восстановить метаболические нарушения и стабилизировать белковый обмен.

Необходимо отметить, что критериями эффективности восстановления функций кишечника у больных детей после химиотерапии в нашем исследовании явилась ликвидация пареза кишечника, восстановление физиологической функции кишечника.

Таким образом, исследование показало, что ранняя нутритивная поддержка сокращает количество койко-дней и уменьшает частоту инфекционных осложнений, устраняет синдром кишечной недостаточности и снижает летальность.

3.4. Состояние продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при остром лимфобластном лейкозе

Основным фактором инициирования реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) служат «активные» формы кислорода. При многих заболеваниях, когда возникает клеточная гипоксия, одновременно повышается содержание продуктов ПОЛ, последствиями чего является нарушение свойств биологических мембран, следствием является развитие деструктивно-дегенеративных процессов в организме. Это состояние известно, как окислительный стресс.

Окислительный стресс проявляется более чем при 100 заболеваниях и патологических состояниях.

Интересно, что активность ПОЛ возрастает в клетках как при гипоксии, так и при гипероксии, но значительно отличается по темпам и уровню в клетках разных органов. Полихимиотерапии на фоне сопутствующей патологии у детей сопровождалась гипоксией, в связи с этим для оценки процессов перекисной окисления липидов и антиоксидантной защиты организма у 38 больных детей в зависимости от стадии синдрома энтеральной недостаточности

Таблица 11

Показатели ПОЛ и АОЗ организма у детей при ОЛЛ в зависимости от степени синдрома кишечной недостаточности

Показатели	Группа больных			
	Контрольная группа n = 20	СКН I ст. n = 15	СКН II ст. n = 15	СКН III ст. n = 8
МДА, мкмоль/л	0,590±0,03	0,750±0,04**	0,840±0,03***	0,950±0,05***
СОД, усл.ед/мл	18,23±0,1	14,0±1,4**	10,5±0,8***	8,4±1,3***
Аскорбиновая кислота, ммоль/л	1,4±0,06	1,0±0,04**	0,80±0,03***	0,68±0,04***

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 по сравнению с контрольной группой

Результаты нашего исследования показали, что при СКН I степени содержание МДА увеличилось на 28,0%, при СКН II и III степеней соответственно на 42,0% ($p < 0,001$) и 61,1% ($p < 0,001$). Показатель антиоксидантной защиты организма уменьшился у больных СКН I степени на 23,9% ($p < 0,001$), при СКН II степени – на 49,4% ($p < 0,001$) и у пациентов с СКН III степени – на 54,0% ($p < 0,001$). Содержание аскорбиновой кислоты у больных I степени СКН уменьшилось на 28,6% ($p < 0,01$), при СКН II степени – на 43,9% ($p < 0,001$) и у больных детей с ОЛЛ с СКН III степени – на 51,4% ($p < 0,001$). Следовательно, у больных детей с ОЛЛ имеет место увеличение оксидантного стресса с повышением степени СКН, что выражается увеличением МДА и понижением содержания СОД и АК.

Результаты исследования показали, что повышенная активность ПОЛ гасится компонентами антиоксидантной защиты клеток, что способствует сохранению мембран клеток и, соответственно, мембрано – зависимых компонентов на оптимальном уровне.

Итак, у детей с лимфобластным лейкозом острого течения в зависимости от тяжести течения патологического процесса с сопутствующими осложнениями со стороны органов дыхания и пищеварительного тракта наблюдают различной степени увеличение содержания малонового диальдегида, в противоположность данному факту отмечается снижение активности супероксиддисмутазы. Данный факт является доказательством интенсификации процессов ПОЛ с угнетением антиоксидантной защиты при лимфобластном лейкозе, осложненном инфекционно-воспалительными заболеваниями легких и дисфункцией пищеварительного тракта.

Нарушения процессов обмена веществ считаются результатом активности ферментативных систем, изменений в клетке и связанными с ней её структурами.

На фоне нарастающей гипоксии основную функцию стабилизации тканевого дыхания решает концентрация показателей антиоксидантов. Приспособление организма к уменьшению кислорода и окислительной

реакции, являющихся источником энергии, играет определенный защитный механизм при гипоксии, так как способствует регуляции содержания дегидрогеназы в тканях и обеспечивает поддержание субстрата окисления.

В связи с тем, что при лимфобластном лейкозе на фоне терапии (химиотерапии) нарастают проявления клиники гипоксии, а также для определения окислительно – восстановительных процессов нами проводилось исследование активности сукцинатдегидрогеназы в крови 30 больным в возрасте от 3 до 17 лет (рис. 3).

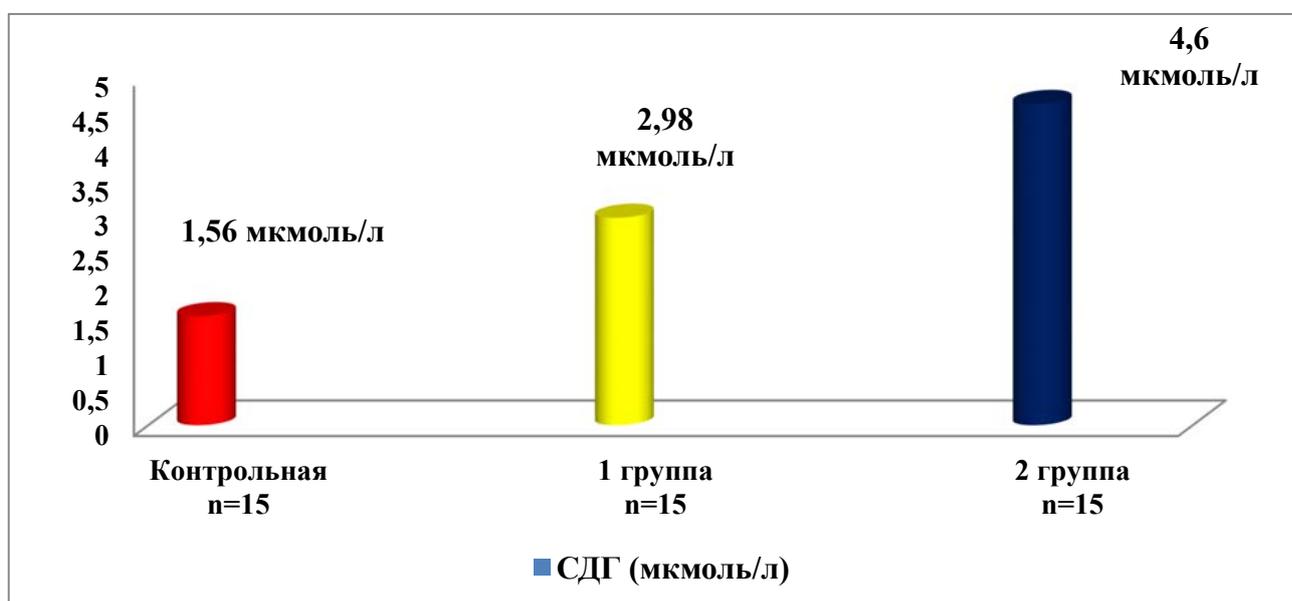


Рис. 3. Показатели активности сукцинатдегидрогеназы в сыворотке крови больных с острым лимфобластным лейкозом

Как видно из рисунка 4, активность сукцинатдегидрогеназы в крови больных 1 группы повышалась на 91%, 2 группы – на 194%, по сравнению с контролем. При сравнении данного показателя у больных детей 1 и 2 групп разница составила 154%.

Повышение активности СДГ в крови при ОЛЛ у детей свидетельствует о снижении потребления кислорода при гипоксии и одновременном снижении способности к окислению пирувата, поскольку его концентрация при гипоксии увеличивается.

Следовательно, надо отметить, что у детей при наличии лимфобластного лейкоза в анализах крови наблюдалось повышение концентрации в сыворотке содержания митохондриального фермента – сукцинатдегидрогеназы. Это содержание зависит от степени тяжести заболевания и нарастание тканевой гипоксии, приводящее к повышению проницаемости клеточных мембран.

Следует отметить, что при поступлении в стационар в связи с тяжестью патологического процесса у всех детей наблюдаются различные изменения и в системы крови, и в клинической симптоматике. Наблюдаемые изменения параметров гомеостаза и ферментных нарушений сами по себе дают основания для возникновения сдвигов в обменных процессах организма.

Грубые нарушения метаболизма, перекисидации и антиоксидантной защиты негативно влияют на содержание показателей газового гомеостаза и КОС, приводя к ухудшению тяжести состояния больных, в дальнейшем способствуя развитию тяжелой гипоксии и нарастанию осложнений вплоть до возникновения летального исхода.

При крайне тяжелых случаях заболевания возникает дисбаланс водно-электролитного обмена, что незамедлительно сказывается на электролитном гомеостазе.

От тяжести патологического процесса и имеющихся осложнений со стороны дыхательной системы (пневмония, бронхит, обструктивный синдром) и недостаточности пищеварительного тракта у больных детей зависела картина изменений ферментов ПОЛ. Показатели (МДА) изменялись от выражено увеличенных до низкой активности АОС (СОД). Данный факт свидетельствует об интенсификации процессов.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Серьёзной проблемой современности является распространение злокачественных процессов в детском возрасте, среди которых лимфобластный лейкоз острого течения составляет 30% среди всех заболеваний онкологии.

Несмотря на современные достижения в терапии гематологических заболеваний, количество инфекционных осложнений имеет тенденцию к возрастанию. На наш взгляд, комплексное обследование больных с ОЛЛ остается актуальным, оно включало бы изучение состава микрофлоры кишечника. Для проведения точной диагностики лимфобластного лейкоза необходимы клиничко-лабораторные и инструментальные методы исследования.

В работе на основе лабораторных, анамнестических данных, длительности заболевания, имеющих изменений в состоянии функциональных показателей организма проведено комплексное лечение и наблюдение 76 детей с ОЛЛ и 25 детей сравнительной группы с МК.

4.1. Картина микробной колонизации и методы деконтаминации у детей с острым лимфобластным лейкозом до получения полихимиотерапии

Необходимо отметить, что одна из основных функций биоценоза кишечника – это регуляция иммунологической реактивности микроорганизма. Антигенные кишечная флора усиливает иммунную систему больного и активизирует заселение периферических лимфоидных систем.

Изменение качественного состава биоценоза на фоне терапии приводит к нарастанию функциональной активности отдельных представителей кишечной флоры и возможной дисфункции органов и систем, явлениям энтеральной недостаточности.

На фоне проведения химиотерапии детям раннего возраста с ОЛЛ в связи с физиологическими особенностями организма, низкими резервными возможностями детей, имеющих сопутствующую патологию, отмечаются факторы, способствующие возникновению осложнений, зачастую связанные с нарушением биоценоза. Тяжесть проявления этих нарушений может привести к бактериальному сепсису и дисфункции других органов в зависимости от микробной гиперколонизации. Надо отметить, что у детей встречается микробная колонизация (МК), как физиологическая, так и патологическая. При изменении микробной колонизации в сторону патологии подразумевается наличие патологической флоры на различных отделах поверхности кожи ребенка, несвойственной данным биотипам. На фоне патологических процессов микробных колонизаций риск возникновения осложнений, особенно инфекционных, возрастает.

Нами при изучении 25 детей, в том числе: от 1 мес. до 1 года -11(44%) и детей раннего возраста - 14 (56%) патологическая МК наблюдалась у 21 (84%) больного. У больных сравнительной группы после терапии в 16 (64%) случаях из 25 наблюдались различные осложнения: пневмония – 6 (37,5%), энтероколит – 9 (56,2%), бактериальная деструкция легких -1 (4,0%). У 9 (36%) детей сравнительной группы наблюдался летальный исход.

Также повышено количество гнойных осложнений у сравнительной группы больных детей (64%), высокая летальность (36%), что можно объяснить нарастанием эндогенной интоксикации с нарушением микрофлоры в сторону гиперколонизации на различных этапах. Поэтому необходимо учесть, что больные с лимфобластным лейкозом острого течения нуждаются в проведении комплексной терапии, особенно в коррекции дисфункции кишечника, иммунных нарушений, в противомикробной терапии и нормализации антиоксидантной системы.

Многие методики для оценки эффективности ранней и оптимальной антибиотикотерапии малоинформативны. С целью оценки чувствительности

антибактериального препарата нами использован метод мазков нативного материала от больного для быстрой коррекции антибиотикопрепаратами.

В исследовании нами были использованы варианты чувствительности для экспресс - выбора антибиотиков в терапии гнойных осложнений, как было рекомендовано Н.В. Белобородовой, И.В. Бурковым (1988). Следует отметить, что проведение экспресс – теста в первом варианте заключается в бактериоскопии нативных материалов, взятых из патологически очага. При росте бактерий терапия назначалась в зависимости от чувствительности.

Второй способ заключался в том, что антибактериальные диски засеивались на питательную среду Эндо.

Нами было изучено состояние микрофлоры зева и кишечника у 76 больных с ОЛЛ для осуществления корригирующей антибиотикотерапии с целью уменьшения осложнений после проведения химиотерапии.

Особенности биоценоза кишечника. Надо отметить, что в организме находится условно-патогенная микрофлора пищеварительного тракта (ПТ). Показатели биоценоза пищеварительного тракта имеют актуальное значение и дают возможность диагностировать на начальных стадиях патологический процесс и решать вопросы о целенаправленной корригирующей терапии, профилактике и прогнозе.

При проведении исследования был выявлен следующий характер изменения микрофлоры кишечника.

В момент госпитализации в клинику у 65(85,5%) из 76 обследованных больных с ОЛЛ имелись септические проявления различного генеза: золотистый стафилококк – у 11 (16,9%), стрептококк – у 4 (6,1%). У детей старше года грамотрицательная флора (стрептококк) высеяна у равного числа детей – по 22 (38,8%). Исследованием микрофлоры пищеварительного тракта у больных детей с лимфобластным лейкозом установлено, что при поступлении у 21 пациента обнаружен стрептококк (32,3%), а комбинация нескольких флор наблюдалась у 16 больных (24,6%).

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 с МК (контрольная группа). Следовательно, у больных с ОЛЛ количество бифидумбактерий несколько снизилось, и они составляют 31,2% и 12,1%.

У значительного количества пациентов с ОЛЛ – 64 (84,2%) от общего количества основной группы – диагностировали дисбиоз кишечника, различный по степени тяжести. К отличительным параметрам дисбиоза относятся: угнетение общего количества бифидумбактерий, увеличение золотистого стафилококка и стрептококка.

Изучение биофлоры зева. Изменение микрофлоры зева у детей с лимфобластным лейкозом на фоне имеющегося дисбаланса организма может привести к нарушению физиологических функций органов и систем ребенка. Необходимо отметить, что физиологический состав биоценоза может быть одним из факторов возникновения вспышки септического процесса после проведения полихимиотерапии. У контрольной группы (практически здоровые дети) при бактериологическом исследовании из посева слизистой зева в большинстве случаев обнаружены сапрофиты – условно–патогенная флора, а также стафилококк золотистый у 25,0%, *Klebsiella* – у 26,7%; грибы рода Кандида – у 20,1%; монокультуры – у 32,6%.

При сопоставлении данных практически здоровых детей и флоры больных с ОЛЛ часто обнаруживается комбинация стафилококка и стрептококка, ассоциация стафилококка, стрептококка и грибов рода Кандида. В отдельных случаях обнаружены эшерихии.

У 29,3% обнаружен золотистый стафилококк в комбинации со стрептококком и кишечной палочкой, у 21,7% – ассоциация *Klebsiella* и грибов рода Кандида, в 12,2% случаев обнаруживались ассоциации коагулозоотрицательных стафилококков с коагулозоположительными.

Надо отметить, что при исследовании посева из зева одно из лидирующих мест занимает золотистый стафилококк с устойчивой резистентностью.

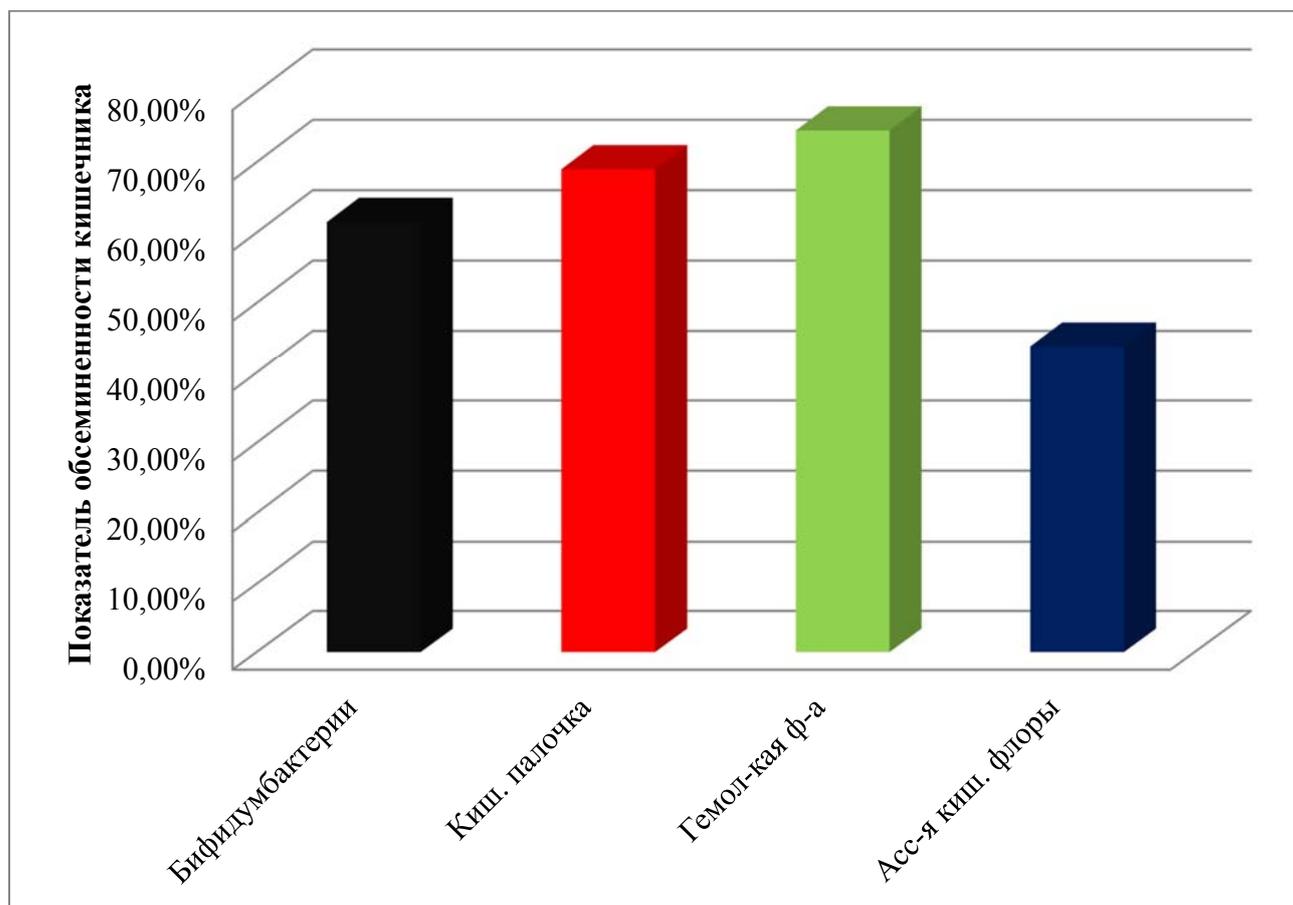


Рис. 4. Суммированные данные высеваемости условно-патогенных бактерий из зева и фекалий у больных с ОЛЛ

Вегетируемая на слизистой зева больных детей с ОЛЛ флора обладает высокой чувствительностью к цефтриаксону (62,4%), невидграмону (51,8%) и гентамицину (42,6%).

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.

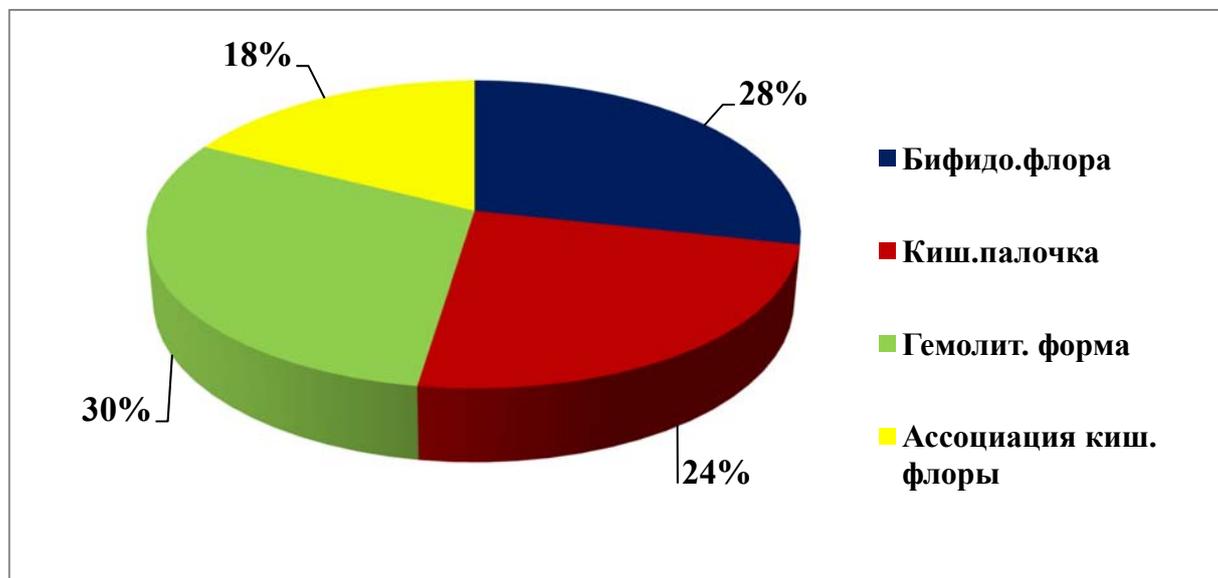


Рис. 5. Количество бактерий в процентах

При проведении бактериологических исследований полости зева, посева кала у больных с ОЛЛ доказано, что в основном септические процессы и проявления дисбиоза кишечника определяют уровень тяжести эндогенной интоксикации при комплексной химиотерапии.

Необходимо отметить, что проведение полихимиотерапии приводит к дисбалансу всей флоры кишечника.

Так, у 35 (52,2%) больных детей обнаружена кишечная палочка в количестве 10^5 КОЕ/г. У 21 (31,3%) больного обнаружен стрептококк в количестве 10^6 - 10^8 КОЕ/г.

Стафилококк в посеве кала обнаружен у 14 (20,9%) пациентов до начала терапии, а после проведения химиотерапии эти данные увеличилось до 22 (32,8%).

Для больных детей с выраженной степенью проявления дисфункции кишечника и угнетением показателей бифидумбактерий до 50%, по сравнению

с контрольной группой, у 75,5% больных отмечается увеличение золотистого стафилококка и нарастание штаммов кишечной палочки и грибов рода *Candida*.

Надо отметить, что при этом отмечается бактериоцидная активность, *E. coli* угнетена наполовину, по сравнению со здоровыми детьми.

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

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. Деконтаминация определяет тактику педиатрического лечения с целью профилактики осложнений.

Перед и после химиотерапии у исследуемых групп больных нами изучен качественный и количественный составы флоры кишечника, и на фоне имеющегося дисбаланса проводилась целенаправленная коррекция при данной патологии.

Данные бактериологического исследования биоценоза кишечника у детей с лимфобластным лейкозом острого течения в зависимости от тяжести состояния могут быть использованы как критерии при обосновании лечения перед проведением химиотерапии, деконтаминации, определения тактики педиатрического лечения с целью профилактики осложнений.

4.2. Особенности проявления острого лимфобластного лейкоза у детей на основе анамнестических данных

Анализ результатов клинических изменений с выяснением анамнеза и историй болезни детей с лимфобластным лейкозом, находящихся на лечении и

диспансерном наблюдении, выявил, что у 27 (35,5%) пациентов с острым течением заболевания предвестники отмечались в возрасте от 4 до 7 лет, у 24 (31,6%) – от 1 до 3 лет (рис. 6).

На основании оценки родословных проведен анализ гематологического анамнеза наблюдаемых больных на наличие в семье онкологических болезней, который проводился в трех - четырех поколениях, отягощенная наследственность выявлена у $25 \pm 2,9$ детей. Солидные новообразования, встречаемые в третьем-четвертом поколениях, представляли основной вид онкологических болезней у родственников пробандов.

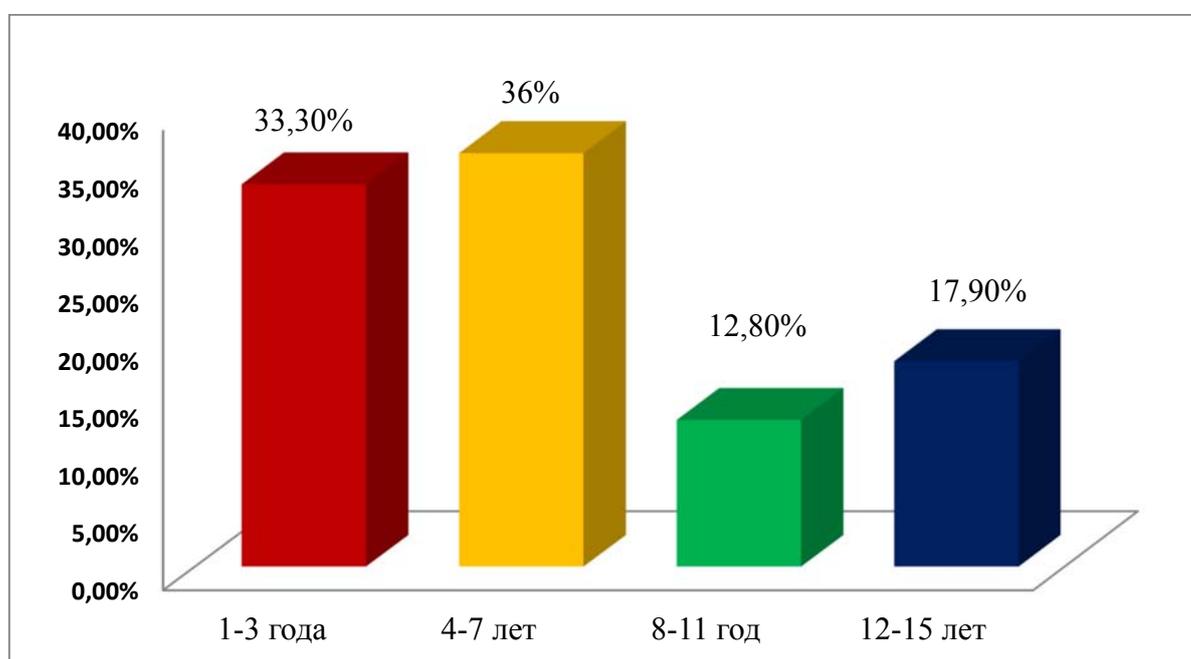


Рис. 6. Возраст детей к моменту манифестации ОЛЛ

У 5 больных детей (16,6%) онкозаболеваниями страдали родители, из них у 2 (40,0%) – острый лейкоз, у 1 (20,0%) - рак толстого кишечника и у 2 (40,0%) диагностирована саркома тканей легких.

Как показал медико-биологический сбор анамнеза, патологическое течение беременности наблюдался у 53 (69,7%) матерей. Имели место самопроизвольные аборты, гестозы I-II половины беременности, из экстрагенитальных заболеваний выявлены анемии разной степени тяжести.

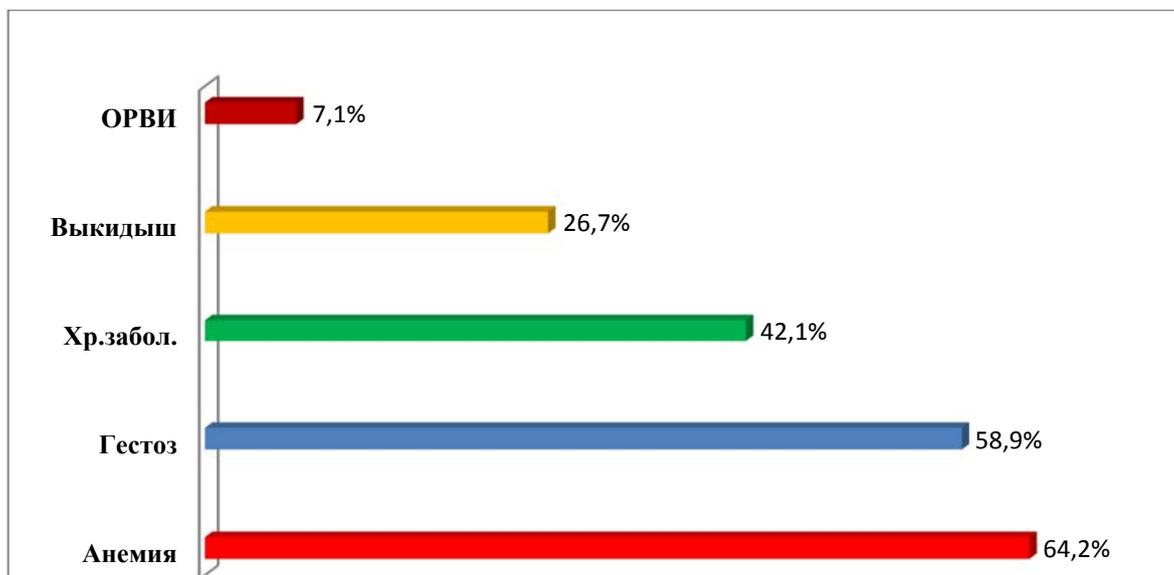


Рис. 7. Характеристика акушерского анамнеза при ОЛЛ

О высокой частоте перинатальных факторов свидетельствует общая характеристика антенатального периода, который способствует внутриутробному инфицированию детей. Увеличенное количество самопроизвольных выкидышей и токсикозов, по некоторым данным, связано с повышенной заболеваемостью ОЛЛ, связанное с одностипным влиянием внешней среды или с отягощенным наследственным дефектом. Показатели массы тела у относительного большинства больных были высокими (более 3500 - 4000г) – у $25 \pm 2,6\%$, всего лишь у $2,6 \pm 0,3\%$ детей отмечалась низкая масса тела (2500г) (рис. 8).

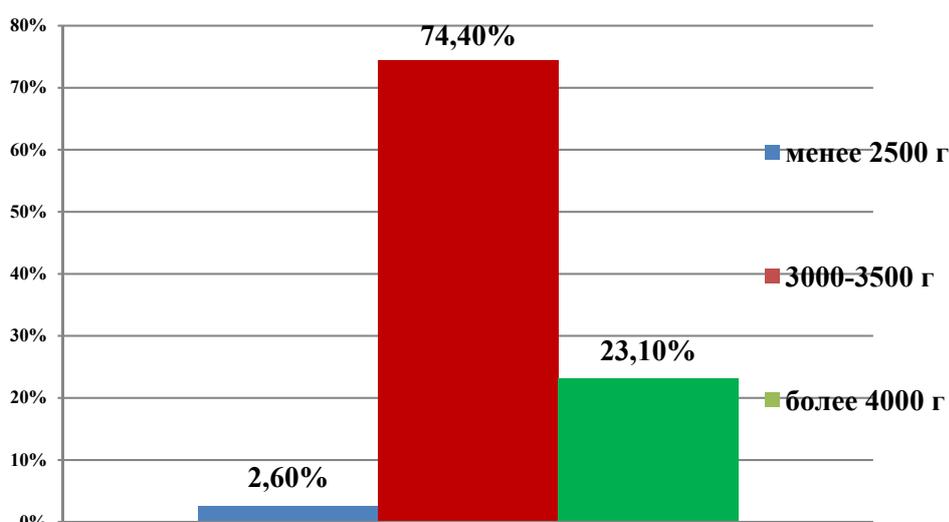


Рис. 8. Распределение детей в зависимости от массы тела

Выявлено, что 41 ребенок из 76 обследованных пациентов проживал в городе (53,9%) и сталкивались со многими факторами, которые влияют на возникновение данной патологии. Следовательно, исходя из анализа полученных показателей, необходимо сделать вывод, что риск возникновения лимфобластного лейкоза острого течения очень высок у больных с перинатальной патологией, отягощённом наследственными отклонениями и при вредном воздействии внешней среды.

Для определения частоты проявлений нарушения биоценоза кишечника у детей с ОЛЛ проведен анализ амбулаторных карт. Проявления дисбиоза кишечника на первом году жизни (до момента болезни) наблюдали у 28 из 76 детей (36,8%). Нарушение кишечного микробиоценоза I-II степеней было выявлено у 23-х (30,2%), III-IV степеней – у 13 (17,1%). У 16 (21%) детей с ОЛЛ на первом году жизни проявлений дисбиоза кишечника не было ($p < 0,01$).

У матерей детей, перенесших дисбиоз кишечника, выявили патологическое течение беременности в 69,7%, тогда как у детей с удовлетворительной картиной кишечной микрофлоры значительно реже, в половину меньше – у 30,3% матерей беременность также протекала с множественными отклонениями ($p < 0,01$). У большинства – 69,8% – беременность протекала на фоне анемии, у 36,5% был выявлен гестоз I и II половины, однако необходимо отметить, что у 11,5% отмечался гестоз и другие сопутствующие патологии.

У детей раннего возраста с нарушением кишечной микрофлоры наиболее часто наблюдали простудные заболевания, такие как ОРВИ, острый и обструктивный бронхит, ларинготрахеит. По этой причине данные дети относились к группе часто болеющих и в течение года по 3-4 раза госпитализированы в ДСО. Нарушение стула отмечались у 61 (80,2%), запорами страдали 15 (19,7%) обследуемых, диарея наблюдалась у 17 (22,3%) человек ($p < 0,05$). Болевой синдром кратковременного характера, в частности в области живота, отмечали у 12 (15,8%) детей, возникающий в разное время и не связанный с приемом пищи.

Анализ исследуемых показателей показал, что у матерей с тяжелым течением беременности, сопровождающейся анемией, различной патологией, токсикозом I и II половины, осложненными родами нарушения биоценоза кишечника встречаются наиболее часто. В отличие от детей, у которых не было проявлений дисбиоза кишечника, у этих больных наблюдались часто встречающиеся острые респираторные инфекции, нарушения пассажа кишечника, боли в животе.

4.3. Особенности клинического течения острого лимфобластного лейкоза у детей и его характеристика

Изменения лабораторных показателей крови у детей с ОЛЛ сопровождались нарастанием эндогенной интоксикации, анемией, гемorragиями и лимфопролиферативным синдромом. Дисфункция кишечника в виде запора, метеоризма и диареи, которая отмечалась у 39 больных с ОЛЛ, является клиническим проявлением диспепсического синдрома, характеризуется повышением температуры от субфебрильных до фебрильных показателей, общим недомоганием, понижением аппетита, повышенной утомляемостью (рис. 9).

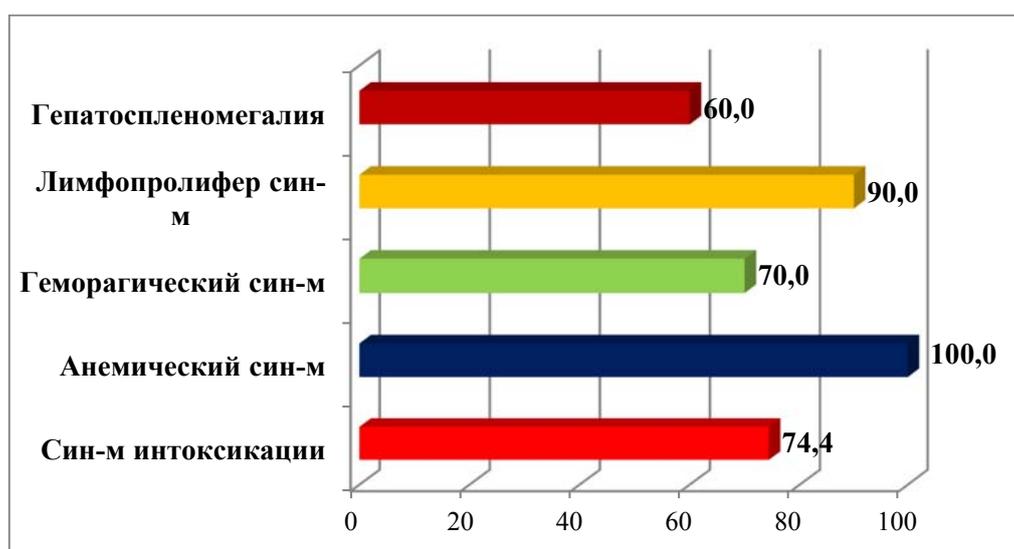


Рис. 9. Лидирующие клинические проявления ОЛЛ у детей (в %)

Анемический синдром регистрировался у всех 76 (100%) больных детей, из них анемия легкой степени у 32 (42,1%), средней степени тяжести - у 26 (34,2%) и тяжелой степени - у 18 (23,6%) больных. Лимфопролиферативный синдром обнаружен у 90,0% больных, характеризовался увеличением лимфоузлов в 76,3% случаев, увеличение печени и селезенки выявлено у 60,0% больных. Проявления геморрагического синдрома диагностированы в 70,0% случаев в виде кожных проявлений – экхимозов, петехиальной сыпи – у 35 (46%) больных, у 22 (28,9%) больных наблюдались носовые и десневые кровотечения.

Необходимо отметить тот факт, что синдром недифференцированной соединительно - тканной дисплазии (НСТД) выявлен у 27 (35,5%) детей, тогда как у более 2/3 детей имелась явная предрасположенность к появлению или генерализации данного синдрома. Более выраженные клинические явления синдрома недифференцированной соединительно – тканной дисплазии обнаружены у 19 пациентов (25,0%), у которых данный синдром проявлялся различными внешними признаками. Из них преобладающими симптомами были: патологии опорно-двигательной системы и выраженная гиперпигментация, кожные пятна - у 8 (25,8%) детей. Нарушение роста зубов определено у 26, что составило 34,2%. детей. При отсутствии у 4 (5,2%) больных внешних признаков фенотипа НСТД отчетливо проявлялись клиническая картина дисплазии соединительной ткани.

Следовательно, у преобладающего числа больных с ОЛЛ - 64 (84,2%) из 76 – выявлены различные степени дисбактериоза кишечника. Наиболее характерными показателями дисбактериоза являются угнетение общего количества бифидумбактерий, преобладание гемолитических кишечных палочек, ассоциации кишечной палочки и *Klebsiella* с другими бактериями.

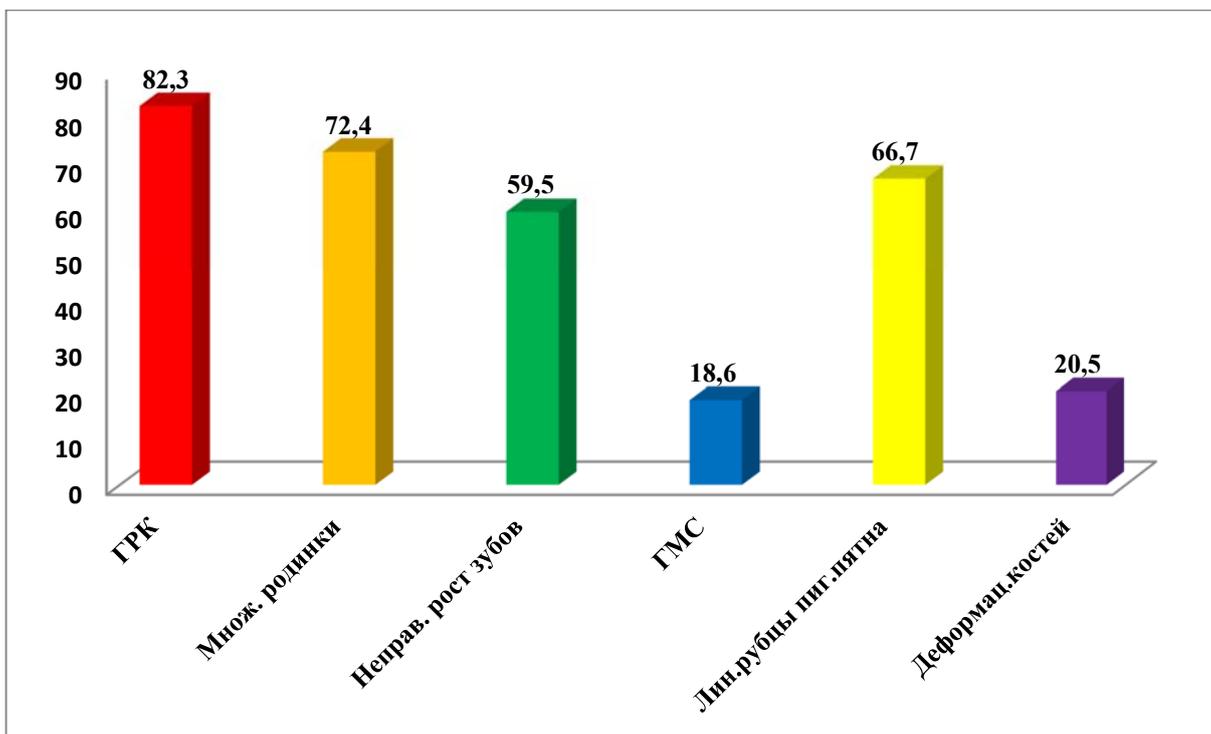


Рисунок 10. Внешние фенотипические признаки НСТД у детей с ОЛЛ (в %)

Проведенные исследования показали, что 8-ой вариант фенотипа НСТД наблюдался у 18 (23,7%) пациентов – это часто встречаемая форма у больных с ОЛЛ, где имеются все признаки наличия растяжимости кожных покровов, проявления патологической мобильности суставов, нарушения свертывающей системы и кровоточивость из слизистых, а также четвертый (основным проявлением которого являются ярко выраженные отмеченные симптомокомплексы и дополнительные симптомы в виде пигментации кожи и расширения венозной сети передней грудной стенки)- у 14 (18,4%) детей. При этом у 2 (2,6%) обнаружена шестая комбинация фенотипа НСТД пациентов и пятый вариант - у 3 (3,9%) (рис. 11).

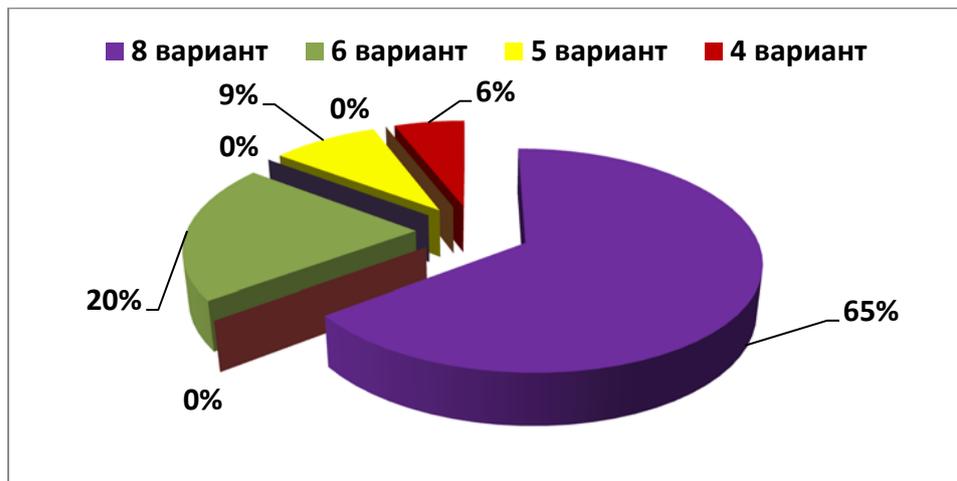


Рис.11. Основные варианты НСТД у детей с ОЛЛ

Следовательно, можно характеризовать полученные данные согласующимися с исследованием, проведенным З.С. Баркаганом (1988), А.В.Соловьевой (1998), которые показали взаимосвязь гемобластозов с мезенхимальной дисплазией, являющейся характерным проявлением дисплазии соединительной ткани, обусловленной снижением иммунитета и нарушением кишечной микрофлоры (рис. 12).



Рис.12. Взаимосвязь проявлений НСТД с острым лейкозом

У всех больных отмечены изменения в общем анализе крови. Лейкопения обнаружена у 62 (81,6%) детей, лейкоцитоз - у 15 (19,7%), тромбоцитопения – у 73 (96%). Синдром злокачественных клеток, характеризующий изменением формулы лейкоцитов, выявлен у 71 (93,4%) больного. Повышение скорости эритроцитарного оседания наблюдалось у больных с лимфобластным лейкозом острого течения, при этом данные колебались от 20 до 41 мм/час. У 39 (51,3%) детей выявлены изменения лабораторных данных (нарастали все биохимические параметры за счет основного заболевания).

При ультразвуковом исследовании определено увеличение размеров почек с нарушением их функции у 7 (9,2%), у 5 (6,5%) - изменение эхогенности паренхимы почек, у 11 (14,5%) детей обнаружена выраженность сосудистого рисунка.

Изменения со стороны клинических и функциональных методов диагностики печени наблюдались у 18 (23,7%) больных детей, у 4 (5,2%) больных – поджелудочной железы. Вышеперечисленные нарушения связаны с эндогенной интоксикацией и нарастанием количества злокачественных клеток.

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 - $87 \pm 9,9\%$ ($p < 0,05$), 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 проведении иммунофенотипирования 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 $41,7 \pm 3,8\%$, СД8 до $20,7 \pm 2,4\%$ ($p > 0,05$). Отмечен достоверный рост данных В-лимфоцитов (СД19) - абсолютное количество составило 0,7т/л, относительное - $24,8 \pm 2,7\%$ ($p < 0,05$).

При этом, по данным лабораторных показателей, количество сегментоядерных клеток имеет тенденцию к снижению до $11,5 \pm 1,5\%$ ($p < 0,01$), эозинофилов до $0,8 \pm 0,2\%$ ($p < 0,01$) в лейкоцитарной формуле. Об угнетении деятельности клеток, выполняющих функцию фагоцитов, свидетельствует показатель уменьшения моноцитов до $0,5 \pm 0,2\%$ ($p < 0,01$), наблюдаемый у всех детей.

Отмечалась тенденция к снижению фагоцитарного показателя (ФП), достигающая $39,8 \pm 4,3\%$ ($p < 0,05$). У детей с ОЛЛ также был изменен гуморальный иммунный ответ: достоверно установлено снижение уровня Jg A - $0,7$ г/л ($p < 0,05$) и JgG - $6,9$ г/л ($p < 0,05$), при этом содержание Jg M имеет тенденцию к нарастанию до $1,3$ г/л ($p > 0,05$). Следовательно, изменения показателей иммунограммы, характеризующиеся уменьшением количества нейтрофилов, лейкоцитов и моноцитов, снижением ФП, состояние второй и третьей степеней иммунодефицита в виде уменьшения количества Т и В лимфоцитов выявлено у всех больных с острым лимфобластным лейкозом в остром периоде.

Вышеперечисленные изменения показателей клинической и гематологической картин характеризуют высокий риск возникновения осложнений инфекционного характера у больных детей с лимфобластным лейкозом острого течения.

4.4. Динамика изменения микробного пейзажа кишечника у детей с лимфобластным лейкозом острого течения

Было проведено обследование детей с ОЛЛ на клинических стадиях развития болезни и в период комплексной терапии для выявления состояния кишечной микрофлоры. Обследованные больные были разделены по следующим периодам: I - до начала лечения химиопрепаратами; II – в период получения терапии; III - спустя 3 месяца после завершения химиотерапии; IV – по истечении полугода после химиотерапии; V - через год после активной терапии.

Бактериологическое исследование детей на начальном этапе химиотерапии показало изменения биоценоза кишечника: I степени у 43,6%; II степени у 40,66% больных; у 9,3% детей выявлено нарушение флоры кишечника III степени, обследованных в III периоде, IV степени – также у 9,5% больных (рис. 13).

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

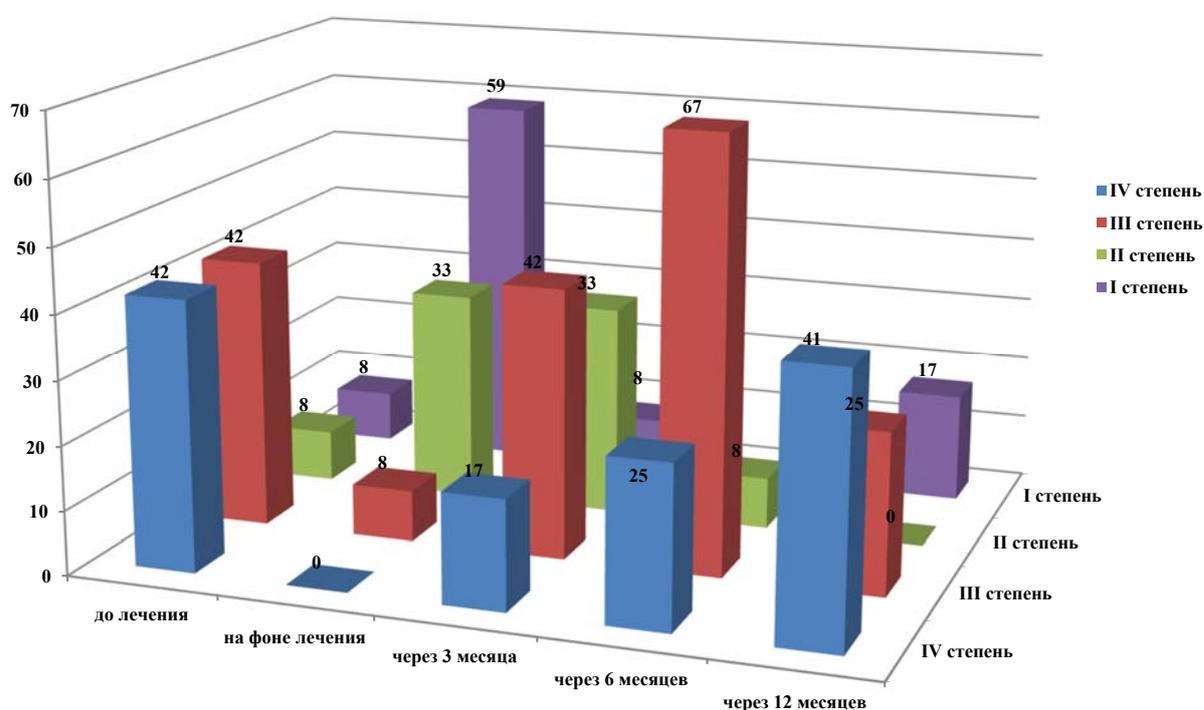
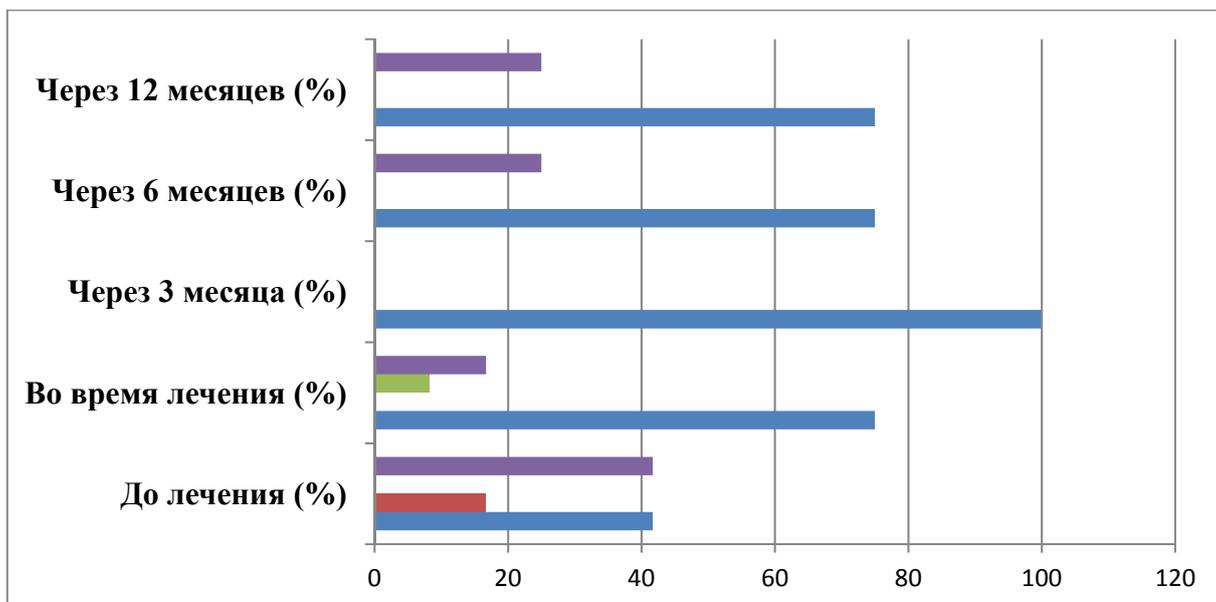


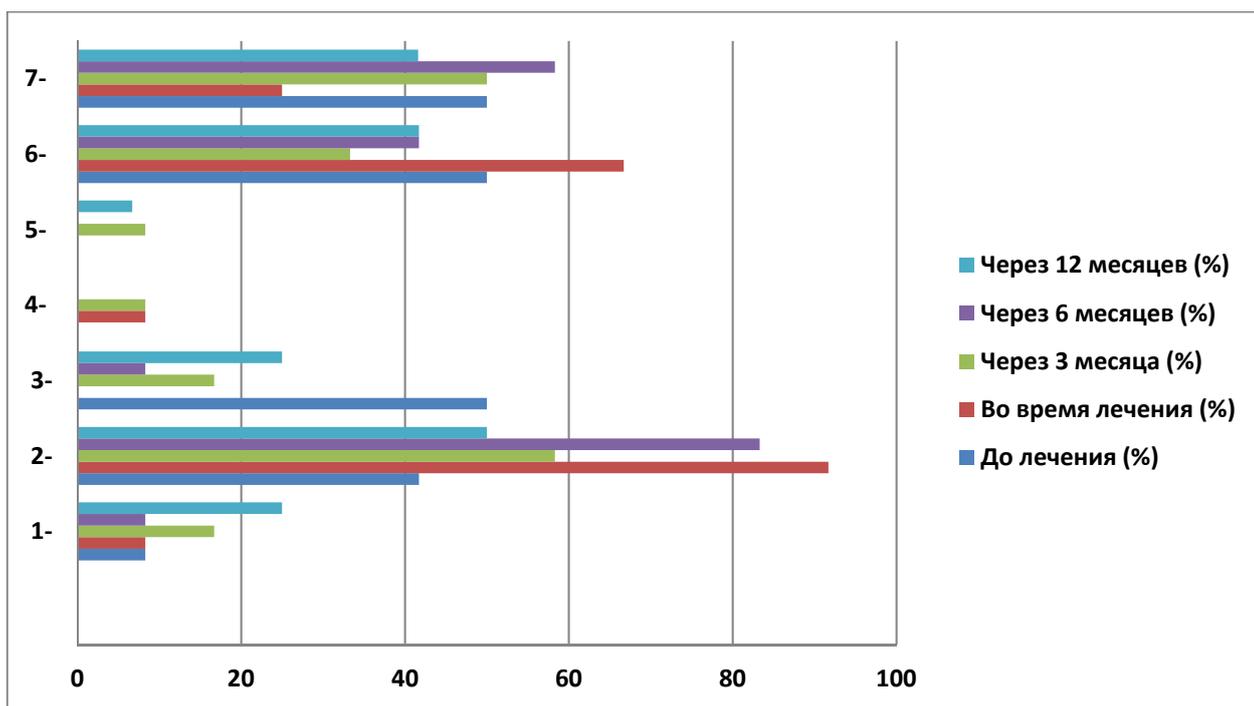
Рис.13. Изменения кишечного дисбиоза по степеням на разных этапах заболевания

В I периоде кишечная палочка (ОККП) в количестве 10^6 - 10^8 КОЕ/г выявлена у 41,7% детей; в количестве $<10^6$ КОЕ/г - у $16,7 \pm 7,48\%$ детей; содержание ОККП в количестве $<10^4$ КОЕ/г не выявлено. Уровень ОККП >10 диагностирован у $41,7 \pm 9,2\%$ больных.



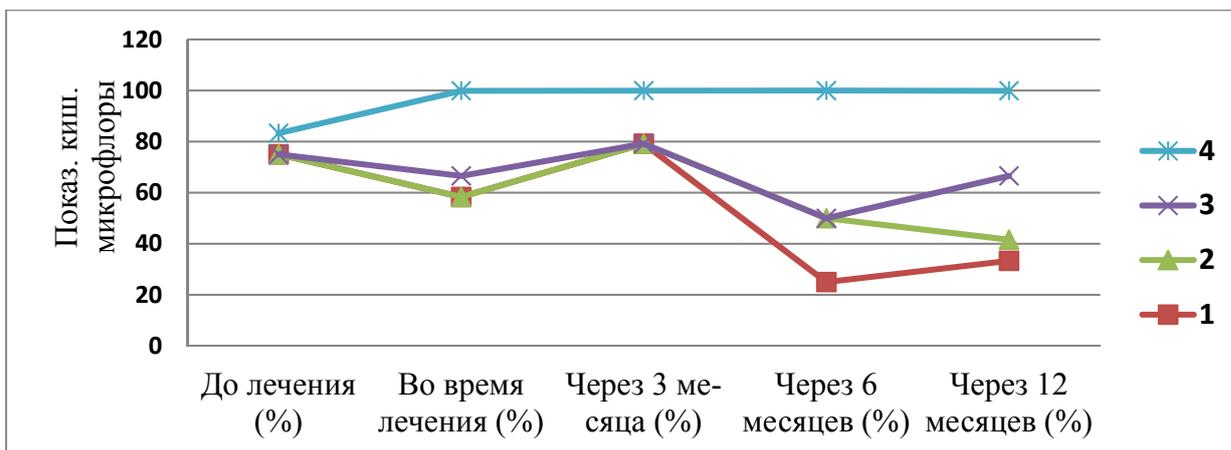
Примечание ★ ОККП > 10⁶-10⁸; ★ ОККП < 10⁶; ★ ОККП < 10⁴; ★ ОККП > 10⁸

Рис.14. Показатели изменения флоры кишечника (ОККП) у детей с ОЛЛ на разных стадиях болезни и их сравнительная оценка



Примечание; 1- КПИС < 10⁶; 2-КПИС > 10⁶; 3-КПИС 0; 4-КП (гем+) < 10⁵;
5- КП (гем+) = 10⁵; 6- КП(гем+) > 10⁵; 7-КП (гем+) 0

Рис. 15. Показатели изменения флоры кишечника (КПИС и КП) у детей с ОЛЛ на разных стадиях болезни и их сравнительная оценка

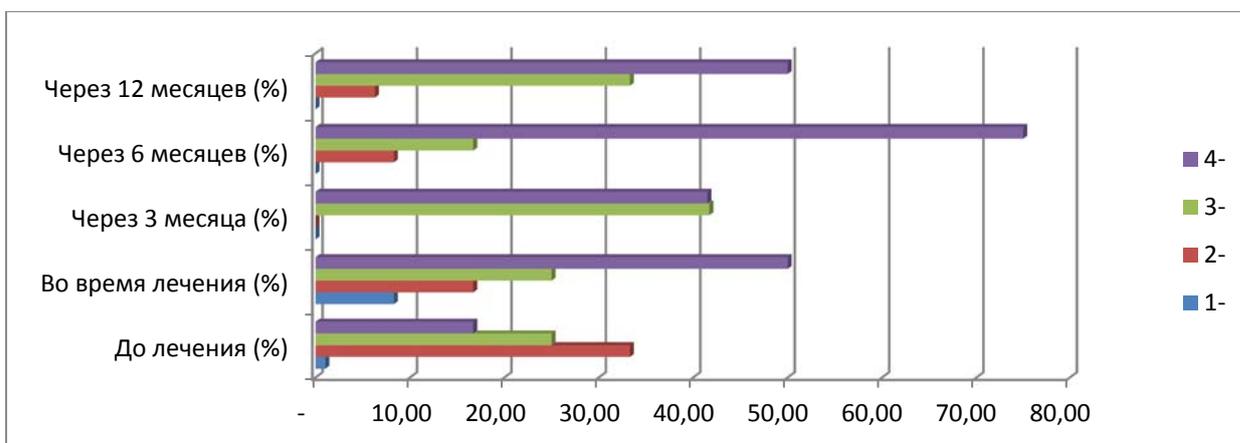


Примечание: 1- М.стр. 10^6 - 10^8 ; 2-М.стр. $<10^6$; 3-М.стр. $>10^8$; 4-Мхтр.0

Рис.16. Показатели изменения флоры кишечника (МКС) у детей с ОЛЛ на разных стадиях болезни и их сравнительная оценка

Количество стафилококков при проведении бактериологического посева кала исследуемых больных с острым лимфобластным лейкозом значится в пределах менее 10^3 КОЕ/г, на период начала терапии обнаружено у $18 \pm 7,24\%$ детей. Стафилококк не обнаружен у $15,6 \pm 6,61\%$ больных до проведения полихимиотерапии.

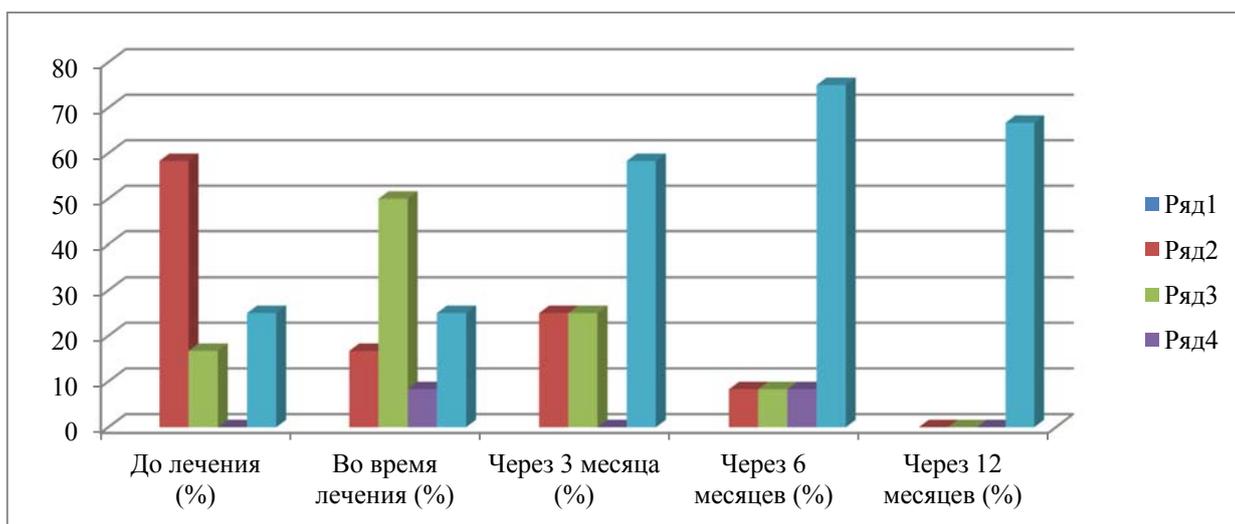
Необходимо отметить, что в норме число грибов рода *Candida* не должно быть выше 10^4 КОЕ/г. А в группе больных детей с лимфобластным лейкозом данные бактериологии показали более высокие цифры – $42,4 \pm 9,2\%$ у пациентов до проведения комплексного лечения, особенно химиотерапии.



Примечание: * 1-стаф. $<10^3$; * 2- стаф. $=10^3$; * 3- стаф. $>10^3$; * 4- стаф. 0

Рис. 17. Показатели изменения флоры кишечника (*Staphylococcus*) у детей с ОЛЛ на разных стадиях болезни и их сравнительная оценка

Необходимо отметить, что у больных детей с лимфобластным лейкозом на фоне полихимиотерапии определяли изменение картины бактериологического исследования в следующем периоде: увеличилось количество больных с нарушением кишечной микрофлоры III степени $-34,5\pm 10,6\%$, по сравнению с началом терапии $-8,9\pm 5,8\%$ ($p<0,05$), с нарушением кишечной микрофлоры IV- $59,3\pm 11,06\%$, в начале лечения $-10,1\pm 7,23\%$ ($p<0,001$).



Примечание: 1- $Candida < 10^4$; 2- $Candida = 10^4$; 3- $Candida > 10^4$; 4- $Candida 0$

Рис.18. Показатели изменения флоры кишечника (*Candida*) у детей с ОЛЛ на разных стадиях болезни и их сравнительная оценка

Одновременно сократилось количество детей с дисбиозом II степени $-9,4\pm 6,61\%$, по сравнению с началом терапии $-42,7\pm 11,05\%$ ($p<0,001$). Картины биоценоза кишечника с I степенью у детей не зарегистрировано, но до лечения $-42,3\pm 11,06\%$ ($p<0,01$).

Снизилось количество бифидофлоры после проведения химиотерапии: до терапии в количестве 10^9 КОЕ/г $-51\pm 11,22\%$.

При проведении терапии намного увеличилось число проб, где бифидофлора отсутствовала: у обследованных больных до терапии определено у $77\pm 9,82\%$, в период терапии и после неё снизилось до $8,9\pm 6,93\%$ ($p<0,001$). Характер изменения нарушений содержания лактобактерий у больных детей с ОЛЛ подобен изменениям бифидофлоры на всех этапах терапии.

При проведении терапии у 100% детей выделялась КПИС, на I этапе обследования - у $50 \pm 10,21\%$ больных ($p < 0,001$).

В период проведения терапии повысилось количество больных, у которых высевалось КППС в количестве $< 10^5$ КОЕ/г - $9,9 \pm 6,63\%$, а в I периоде таких больных выявлено $8,3 \pm 6,53\%$ ($p > 0,05$).

В период проведения терапии химиопрепаратами у $16,7 \pm 7,61\%$ детей была обнаружена условно-патогенная флора – *Proteus spp.* и *Klebsiella spp.*, а на других этапах эта флора не выявлена ($p < 0,05$).

Восстановление нормального биоценоза кишечника после проведения химиотерапии к концу года обнаружено у $25,2\%$ больных детей.

Распределение дисбиоза у больных детей 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 ($p > 0,05$).

После завершения химиотерапии, через год дисбиоза IV степени не выявлено ($p < 0,05$).

В эти сроки показатели кишечного микробиоценоза у больных с ОЛЛ не меняются.

С целью определения нарушений функции кишечника нами применялся бактериоциногенный тест для качественной оценки изменений кишечника и, как скрининговый метод, для большей информативности. Определено, что у больных с тяжелыми нарушениями кишечной микрофлоры (III и IV степеней) выявлена положительная корреляция бактериоциногенного теста – $0,58$ ($p < 0,01$).

Таким образом, изучение биоценоза кишечника до и после химиотерапии с проведением бактериоциногенного теста дает возможность улучшить диагностику и выявить дисфункции кишечника, и это можно применять, как скрининговый метод исследования биоценоза кишечника.

Инвентральный эксперимент проведен с целью оценки влияния цитостатических препаратов на бактериоциногенную активность *E. coli*. Под

действием винкристина показатель бактериоциногенной активности имеет тенденцию к снижению у всех высеваемых культур, взятых для анализа.

4.5. Проявление септического процесса у больных детей с лимфобластным лейкозом в остром периоде

При клиническом обследовании из 76 детей с ОЛЛ у 42 (55,3%) наблюдались осложнения инфекционного характера. Всего нами было зафиксировано 94 инфекционных осложнений. Большое количество осложнений инфекционного характера связано с выявлением у одного больного от 1 до 4 инфекционных эпизодов. Локализованная форма наиболее часто встречается в форме заболеваний дыхательной системы. В составе локализованной инфекции чаще всего было поражение дыхательных органов – 56,2%, на втором месте - дисфункции пищеварительного тракта –38,9% и реже всего встречались болезни других органов и систем – 5,2% (рис. 19).



Рис.19. Структура локализованной инфекции у детей с ОЛЛ

Наиболее часто встречающейся инфекцией был острый бронхит – 41,3%, фарингит – 16,5%, далее ринофарингит – 13,2%, ларингит – 12,5%, обструктивный бронхит – 9,5% (рис. 20).

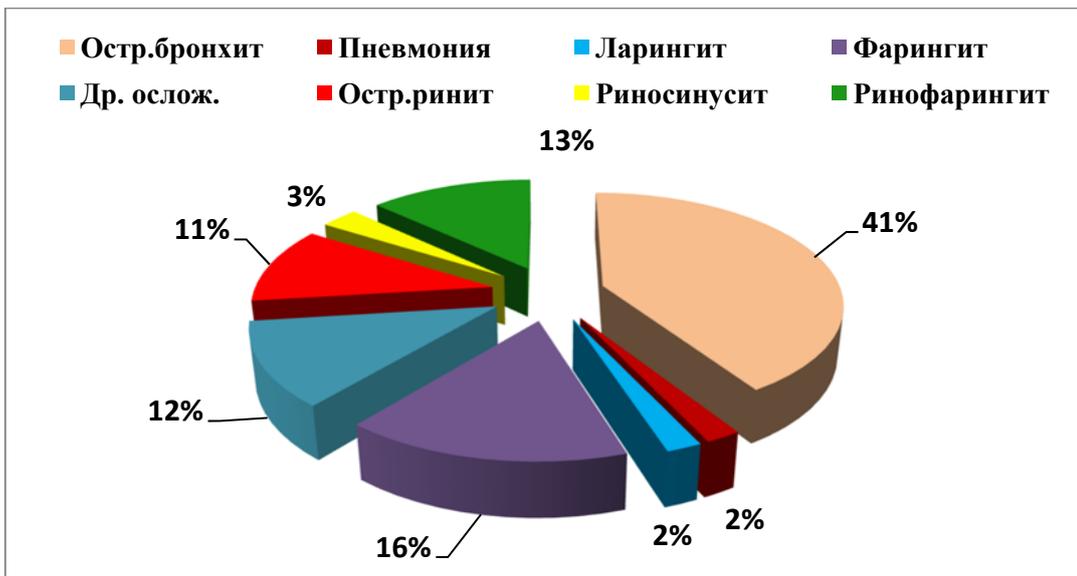


Рис.20. Структура осложнений инфекционного характера со стороны дыхательной системы у больных с ОЛЛ

Явления дыхательной недостаточности вследствие пневмонии диагностированы у 11,9%, обострения хронического риносинусита имели место у 4,7% больных. Респираторные осложнения (ринит, ОРЗ) отмечены у 3 (7,1%).

По частоте регистрации инфекционные осложнения пищеварительной системы были распределены следующим образом: кандидоз двенадцатиперстной кишки 56,3%, стоматит – 50%, токсическая энтеропатия 40,6%, кандидозный эзофагит 33,3% (рис. 21).

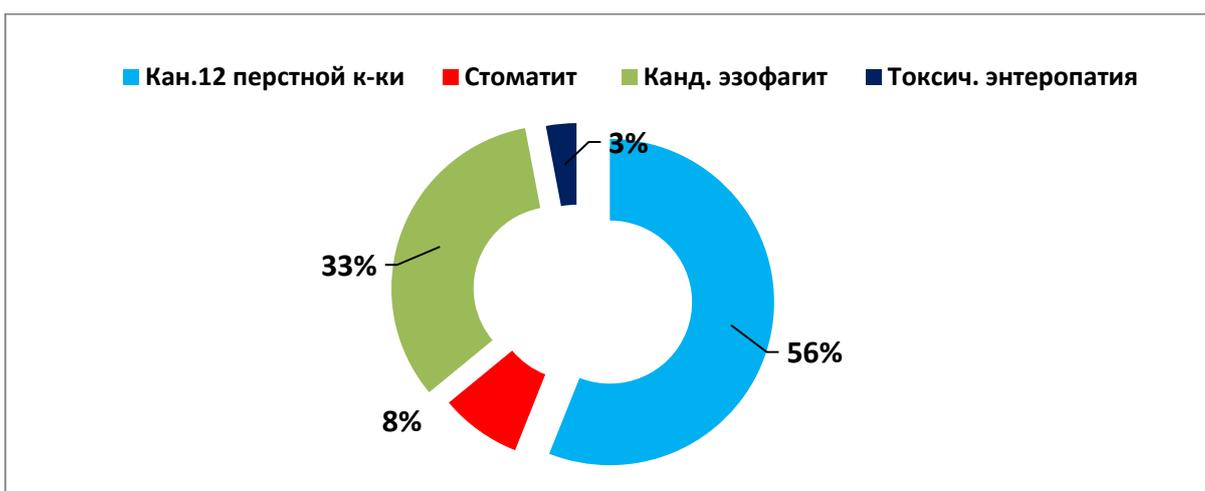


Рис. 21. Нозологическая структура инфекций пищеварительной системы у детей с ОЛЛ

Диагноз различных форм гастрита выставлен у 7 больных (16,6%): поверхностный, гранулярный, эрозивный, разновидности, явления гастродуоденита, сопровождающиеся ДГР. В двух случаях – 4,7% – установлен диагноз после проведения гастроскопии.

У 8 (19%) больных детей отмечалась недифференцированная инфекция (НИ), которая сопровождалась повышением температуры тела, без определения инфекционного очага, и была диагностирована на первой неделе болезни.

Из 5 больных, у которых имела место обструктивная пневмония, у 2-х детей она осложнилась сепсисом на фоне ослабления организма, нарушения метаболических функций, иммунных нарушений. Диагноз “Сепсис” был бактериологически подтвержден, возбудителем оказалась *Enterobacter cloacae*, высеянная из крови. В случаях отсутствия бактериологического подтверждения и выраженности клинической симптоматики у больных с ОЛЛ нами устанавливался диагноз “Пресепсис”.

Исследованием установлено, что инфекционные осложнения на фоне полихимиотерапии сопровождали больных на протяжении всей болезни. В 4 случаях имели место индукционные осложнения дыхательных органов и системы пищеварения. Проводилась комплексная терапия с учетом имеющихся нарушений.

Осложнения инфекционного характера (в 24,5% случаев) констатировали на первой неделе диагностики ОЛЛ и в период начала лечения, на третьей неделе болезни – у 15,8%, на четвертой и пятой неделях – соответственно у 12,6% и 14,3% больных. В последующем отмечается уменьшение количества инфекционных осложнений (рис. 22).

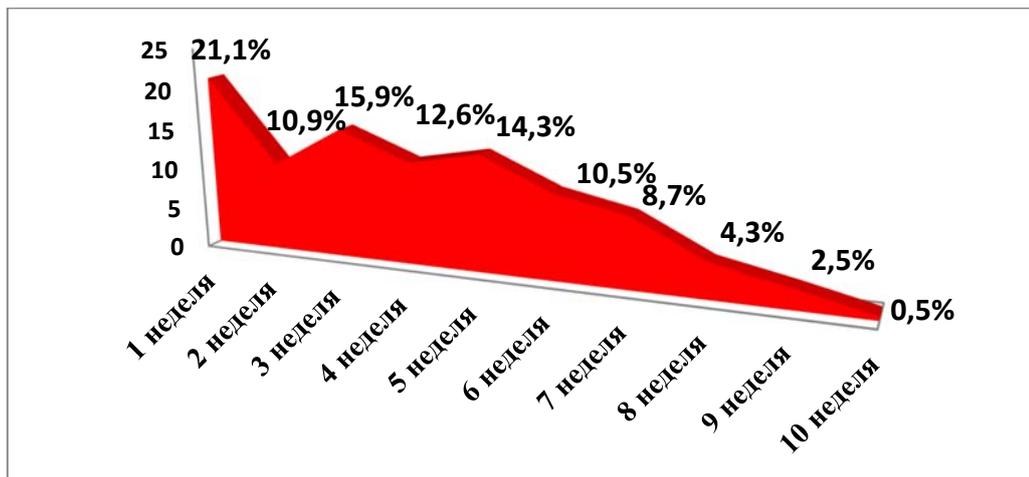


Рис. 22. Динамика возникновения инфекционных осложнений у детей с ОЛЛ.

Наблюдение из практики

Ребенок М., 13 лет, госпитализирован в отделение гематологии Национального медицинского центра РТ с высыпаниями геморрагического характера, изменением лимфоузлов, общим недомоганием, повышением температуры тела. Данные анамнеза жизни: ребенок от I-й беременности, I-х физиологических родов. Отклонений от нормы дыхательной и сердечно-сосудистой систем не наблюдалось в первые часы. Неонатальный период без особенностей. Развивался соответственно возрасту. Находился на естественном кормлении до 6 месяцев. Профпрививки получал своевременно. Наблюдались респираторные патологии, регулярно несколько раз в год.

Анамнез болезни: ребенок болеет в течение двух месяцев, заболевание началось с признаков общего недомогания (субфебрилитет). Амбулаторно получал терапию по поводу респираторной инфекции с абдоминальным синдромом. Лечение давало положительный эффект, но спустя 3-и недели отмечалось повторное повышение температуры тела, боли в горле, увеличение поджелудочных лимфоузлов. Обратился в медицинский центр, где его осмотрели специалисты и провели лабораторное исследование, при котором выявлен высокий лейкоцитоз. Отмечались проявления кожных высыпаний.

Ребенок был направлен для дальнейшего обследования в детское гематологическое отделение.

В отделении общее состояние ребенка оценивают, как тяжелое, за счет общей интоксикации, увеличения лимфоузлов и нарастания размеров печени и селезенки, при этом наблюдался геморрагический синдром в виде кожных высыпаний. Данные лабораторных исследований: выраженный лейкоцитоз - 23,6 т/л, незрелые (бластные)-72%, п/я-10, с-5, м-6, л- 11, уровень эритроцитов- 4,1x10, Hb - 107 г/л, тромбоцитов-82,1 т/л, скорость оседания эритроцитов- 35 мм/час. Данные анализа мочи – без изменений. БАК – выраженная, ЛДГ- 16200,0, МК-665,4.

Данные исследования костного мозга: наблюдается повышение незрелых клеток - 68% на фоне физиологических органов кроветворения.

При проведении ультразвукового исследования отмечается увеличение печени токсического характера и геморрагический выпот в брюшную полость, поражения всех лимфоузлов.

Электрокардиограмма дает изменения метаболического характера, умеренная тахикардия до 105 ударов в минуту.

На рентгенограмме наблюдается усиление легочного рисунка. Паратрахеальные лимфоузлы увеличены. При этом виден свободный синус. Дефектов диафрагмы не обнаружено.

Была изучена микрофлора кишечника для оценки нарушения биоценоза, которая показала дисфункцию кишечника II степени.

Поставлен диагноз: Лимфобластный лейкоз острого течения, период разгара клинико- гематологических данных.

Терапия проводилась по схеме ALLBFM 90.

При проведении химиотерапии у больного наблюдалась дисфункция желудочно-кишечного тракта, вздутие живота, отказ от приема пищи, боли в эпигастральной зоне. После проведения бактериологического исследования и изучения биоценоза кишечника определены характер нарушений флоры кишечника, обусловленный условно-патогенными микробами и ростом грибов

Candida. На таком фоне проведена коррекция дисфункции кишечника. Общее состояние постепенно улучшилось, проявление энтеральной недостаточности нивелировалось.

Таким образом, своевременная диагностика и коррекция уменьшают возникновение инфекционных осложнений и проявления полиорганной недостаточности.

Наблюдение из практики

Из истории болезни: пациент Д., 8 лет, обратившийся в клинику детской гематологии Национального медицинского центра по поводу недомогания с выраженной интоксикацией, периодически отмечались боли в эпигастрии, на коже видны петехиальная сыпь отмечается припухлость суставов. Ребенок от первой беременности и физиологических родов. Масса при рождении 3000 г, рост 51 см. Данные по шкале Апгара с первых минут 6-7 баллов. В первый месяц жизни у ребенка наблюдалась дисфункция кишечника, жидкий стул. Получал антибиотики.

В развитии ребенок не отставал. Естественное кормление до 9 мес. Профпрививки по календарю. Респираторная патология наблюдалась 5-6 эпизодов в течение года.

Ребенок болеет последние несколько месяцев, отмечалась общая слабость, повышение температуры тела, на таком фоне отмечались кровотечения из носа. Лечился амбулаторно жаропонижающими препаратами и только после появления боли в суставах и кровоподтеков на коже обратился за медицинской помощью. После консультации педиатр назначает развернутый анализ крови. Выявлена лейкопения, анемия, тромбоцитопения. Для обследования и лечения направлен в клинику.

Состояние ребенка в момент поступления тяжелое за счет общей интоксикации; вялый, адинамичный с выраженным кожным геморрагическим синдромом.

В отделении проведено клинико-лабораторное исследование, при котором отмечались показатели лейкоцитов- 2,5 т/л, бластные- 52%, п-8, с-10, м-2, л-28,

эритроциты- $3,6 \times 10$, гемоглобин - 85 г/л, тромбоциты- 30,0 т/л, скорость оседания эритроцитов- 52 мм/час.; общий анализ мочи в пределах нормы. БАК – повышена, ЛДГ- 600.

Данные пунктата костного мозга: отмечались бластные клетки - 90%.

Наблюдалось редуцирование нормальных ростков кроветворения. При этом отмечена отрицательная реакция на миелопероксидазу.

При проведении ультразвуковой диагностики брюшной полости наблюдаются поражения паренхиматозных органов токсического характера. ЭХО – кардиография – грубых нарушений не выявлено, на фоне имеющегося патологического процесса органов и систем наблюдается тахикардия 120 в минуту.

Данные бактериологического посева кала на предмет дисбиоза показали резкое снижение лакто и бифидобактерий, при этом выраженное число грибов рода *Candida* ($>10^4$ КОЕ/г), *Klebsiella pneumoniae*. Отмечен положительный бактериоциногенный тест. На основании клинико-лабораторных данных и общего состояния больному установлен диагноз: Лимфобластный лейкоз острого течения, период разгара.

Проведена комплексная терапия по схеме ALL BFM 90.

При проведении полихимиотерапии наблюдалось ухудшение состояния больного, дисфункция желудочно-кишечного тракта в виде рвоты, а также дисбаланс гемодинамических показателей. В связи с этим переведен в отделение реанимации. По результатам анализа крови на стерильность были выявлены *Enterobacter cloacae*, т.е. у ребенка был диагностирован сепсис.

Таким образом, изучение бактериологической картины при остром лимфобластном лейкозе с учетом анамнестических данных и изменением микрофлоры кишечника, возникновение инфекционных осложнений до и после проведения химиотерапии дают возможность использовать в клинической практике целенаправленную комплексную терапию.

ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОЙ ФЛОРЫ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

5.1. Влияние интенсивной терапии на синдром кишечной недостаточности и синдром эндогенной интоксикации после химиотерапии у больных с острым лимфобластным лейкозом

Один из трудных и до конца нерешенных вопросов в реанимации – это своевременное проведение коррекции дисфункции органов и систем у пациентов с синдромом кишечной недостаточности и эндогенного синдрома.

В комплексное лечение больных с синдромом кишечной недостаточности входит проведение комплексного лабораторного исследования с изучением биофлоры кишечника и электролитного баланса. При этом большое значение имеет назначения патогенетически обоснованной терапии больных детей с синдромом кишечной недостаточности на фоне лимфобластного лейкоза.

Объем и содержание терапии этих больных зависит от имеющихся нарушений гомеостаза, давности патологии и степени тяжести дисфункции органов и систем, а также имеющихся нарушений после химиотерапии.

Программа подготовки в каждом случае была установлена реаниматологом и гематологом на основе нарушений гемодинамических показателей с учетом дисфункции всех органов и систем, особенно нарушений функции почек, дисбаланса электролитов. Необходимо отметить, что энтеральная недостаточность у больных лимфобластным лейкозом в основном возникает после проведения химиотерапии, и это чаще проявляется в виде дисфункций пищеварительного тракта вследствие токсического воздействия препаратов на слизистую оболочку кишечника. Нами при проведении комплексной интенсивной терапии обязательно учитывалась тяжесть состояния, степень дисфункции органов, степень дегидратации и показатели клинико-лабораторных исследований.

Характер используемых растворов и их количество определялось степенью патологического процесса, нарушением органов и систем, энтеральной недостаточностью, эндотоксикозом и степенью дегидратации (табл. 12).

Надо отметить, что комплексная терапия с учетом дисбаланса организма приводит к стабилизации гемодинамических показателей, улучшает общее состояние и нормализует выделительную функцию почек.

Таблица 12

Характер и концентрация используемых растворов при синдроме кишечной дисфункции у больных лимфобластным лейкозом

Кишечная дисфункция и ее степени	Количество и концентрации используемых растворов
СКН I степени СЭИ I степени	При первой степени синдрома кишечной дисфункции и эндогенной интоксикации объемы принимаемых растворов составляли из расчета 25 мл на килограмм массы Коллоид - кристаллоид растворы в соотношении 1/1 Реамберин - 10 мл на килограмм.
СКН II степени СЭИ II степени	При второй степени синдрома кишечной дисфункции и эндогенной интоксикации объемы принимаемых растворов составляли из расчета 40 мл на килограмм массы Коллоид - кристаллоид растворы в соотношении 1/2 Реамберин - 12 мл на килограмм. Белковые растворы (10%, 20% растворы) – 10-12 мл/кг.
СКН III степени СЭИ III степени	При третьей степени синдрома кишечной дисфункции и эндогенной интоксикации объемы принимаемых растворов составляли из расчета 55 мл на килограмм массы Коллоид - кристаллоид растворы в соотношении 1/3 Реамберин + кровезаменители и препараты, улучшающие метаболические нарушения органов.

Задачами ведения больных с ОСКН после химиотерапии является не только ликвидация тяжелых патофизиологических нарушений, восстановление нормального водно-солевого, белкового и углеводного обменов, но и лечение сопутствующих осложнений. При проведении комплексной терапии мы придавали большое значение улучшению функции кишечника, проводили

стимуляцию кишечника, коррекцию электролитного баланса, а также использовали патогенетически обоснованное лечение после химиотерапии.

Комплексная интенсивная терапия проводилась с учетом имеющихся нарушений после проведения химиотерапии под контролем всех гемодинамических показателей, выполнялись контроль диуреза, коррекция газов крови, а также проводился мониторинг за всеми параметрами гемодинамики (артериальное давление, центральное венозное давление, объем циркулирующей крови, кислотно-основное состояние, показатели свертывающей системы, электролитный баланс и др.).

Основу инфузионной терапии составляли инфузионные среды: кристаллоидные растворы, растворы углеводов фармакологической, энергетической и белково-корректирующей направленности. Кроме этого, в комплекс консервативной терапии для ликвидации ишемического синдрома была включена янтарная кислота с момента химиотерапии и в течение 2-3 суток после. Янтарную кислоту вводили внутривенно по 10 мл/кг. Дальнейшее качество инфузионной терапии определялось тяжестью недостатка жидкости, белковых фракций и степенью эндогенной интоксикации и энтеральной недостаточности а также необходимостью проведения коррекции дисбаланса электролитов.

На фоне химиотерапии лимфобластного лейкоза у детей возникший синдром кишечной недостаточности приводит к дисбалансу осмотического давления, т.к. возникает дефицит белков. В связи с этим при проведении комплексного корректирующего лечения необходимо учитывать глубину этих нарушений и включить эти препараты в программу терапии.

Своевременное восстановление объема циркулирующей крови, межклеточной и внутриклеточной жидкости было основным принципом выбора инфузионной терапии. Восполнения объема всей потерянной жидкости можно достичь при помощи введения адекватного количества ингредиентов.

Для коррекции метаболических изменений, особенно ацидоза, необходимо введение препаратов, улучшающих состояние внутренней среды и

нормализующих обмен белков, жиров и углеводов. К таким препаратам относятся витамины В₁, В₆, В₁₂.

Нами с целью энтеральной коррекции гемостаза у 21 больного ребенка ОЛЛ с синдромом энтеральной недостаточности применяли энтеросорбцию дюфалаком по 5 мл 3 раза.

Пациенты с ОСКН были разделены на две группы в зависимости от включения в комплексную интенсивную терапию антиоксидантной, антигипоксантажной терапии и лечения направленного на коррекцию реперфузионного эндотоксикоза (табл. 13).

Таблица 13

Показатели «оксидантного стресса» и эндотоксемии у больных ОЛЛ с ОСКН (2-3 сут.) на фоне лечения

Показатели	Контрольная группа (n=16)			Основная группа (n=18)		
	до терапии	после терапии	разница %	до терапии	после терапии	разница %
Креатинин мкмоль/л	171,0±4,1	139,0±4,2**	18,8	175,0±4,8	130,0±3,0***	5,7
Мочевина, ммоль/ л	10,1±0,8	8,4±0,9	16,8	9,0±0,8**	6,2±0,3**	31,2
Лейкоцитарный индекс интоксикации, усл. ед.	4,1±0,4	3,8±0,3	14,5	4,5±0,2	3,1±0,3**	30,8
Масса средних молекул, усл. ед.	0,670±0,06	0,550±0,05*	18,0	0,650±0,04*	0,445±0,05**	31,5
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	0,835±0,06	0,690±0,05	17,4	0,786±0,07	0,540±0,05**	26,2
Индекс интоксикации, усл. Ед.	23,6±2,0	17,1±1,8	27,6	23,9±1,9	14,5±4,0**	39,8

Примечание: * p<0,05; **p<0,01; *** p<0,001 – достоверность различия показателей основной и контрольной групп.

Первая группа, контрольная, включала 16 пациентов, в лечение которых входили методы традиционной комплексной интенсивной терапии.

Во вторую, основную, группу вошли 18 больных, комплексная интенсивная терапия которых включала антигипоксантную и антиоксидантную терапию с энтеролаважом реамберином.

Сравнение результатов основной и контрольной групп в короткие сроки (на 3-4-е сутки) выявило снижение в 2 раза таких показателей интоксикации, как мочевины, креатинина, лейкоцитарный индекс интоксикации, массы средних молекул и малоновый диальдегид. Индекс интоксикации снизился в 2,5 раза, что продемонстрировало высокую эффективность при обоснованном корригирующем лечении.

Эффективность проведенной энтеральной коррекции оценивали по данным клинико-лабораторных и ультразвуковых исследований в динамике, а также на основании данных энтерографии.

Одним из тяжелых осложнений после химиотерапии у больных ОЛЛ является развитие пареза кишечника и нарастание эндогенной интоксикации.

Исследование показателей оксидантного стресса при кишечной недостаточности и эндотоксемии показало, что у этих пациентов наблюдается критическое повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов и эндотоксикоза (табл. 14).

Таблица 14

Показатели «оксидантного стресса» и реперфузионного эндотоксикоза у больных с ОЛЛ (M±m) (n=24)

Показатели	До терапии (n=14)	После терапии (n=10)
Лейкоцитарный индекс интоксикации, усл. ед.	5,2±0,1	3,0±0,1**
Масса средних молекул, усл. ед.	1,1±0,05	0,56±0,03***
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	0,835±0,06	0,540±0,05**
Индекс интоксикации, усл. ед.	20,4±1,6	14,1±2,0*

Примечание: *— $p < 0,05$; **— $p < 0,01$; ***— $p < 0,001$ – достоверность различия показателей между группами.

Повышенные показатели «оксидантного стресса» (МДА $0,835\pm 0,06$ мкмоль/л), эндотоксикоза (ЛИИ $5,2\pm 0,1$ усл. ед.) в дальнейшем оказывают повреждающее действие на эндотелий сосудов тонкой кишки, приводя к нарушению гемостаза, микроциркуляции крови с последующим развитием микротромбозов, ишемии и нарастанию синдрома кишечной недостаточности (табл. 15).

Таблица 15

Изменение показателей гемостаза у больных с острым лимфобластным лейкозом с проявлениями эндогенной интоксикации

Показатели коагулограммы	Здоровые (n=15)	До лечения (n=14)	После лечения (n=10)
Протромбиновый индекс %	$92,0\pm 2,02$	$77,3\pm 5,1$	$71,8\pm 7,9$
Тромбиновое время, сек	$18,3\pm 1,32$	$19,0\pm 0,9$	$27,5\pm 9,1$
АЧТВ, сек.	$32,0\pm 0,4$	$41,1\pm 16$	$48,2\pm 3,9$
Фибриноген, г/л	$2,4\pm 0,21$	$2,8\pm 0,2$	$2,2\pm 0,25$
Активность фактора XIII, %	$93,5\pm 19,4$	$77,6\pm 8,6^*$	$41,5\pm 4,2$
Фибринолитическая активность, мин	$212\pm 15,0$	$251,5\pm 19,5$	$240\pm 16,7$

Примечание: *- достоверность $P < 0,05$ различия показателей между группами.

Исследования показали, что у больных с синдромом кишечной недостаточности наблюдается выраженная эндотелиальная дисфункция, по сравнению с пациентами с отсутствием несостоятельности кишечника. Так, протромбиновый индекс был снижен, по сравнению со здоровыми лицами, с $92,0\pm 2,02\%$ до $71,8\pm 7,9\%$. Отмечено также снижение в плазме, по сравнению с пациентами с отсутствием несостоятельности, показателей фибринстабилизирующего фактора (XIII) в среднем на 36,1%.

Следовательно, не выполненные комплексные антигипоксическая, антиоксидантная, а также комплексная терапии синдрома кишечной

недостаточности у больных контрольной группы явились, очевидно, причинами осложнений и дисфункции кишечника.

Таким образом, лечение больных с лимфобластным лейкозом с острой кишечной недостаточностью после полихимиотерапии на фоне комплексной интенсивной терапии с применением антиоксидантов, антигипоксантов и ранней нутритивной поддержки способствует улучшению гемодинамических показателей и нормализации дисфункции кишечника.

5.2. Применение лактофлора в комплексной терапии у детей с острым лимфобластным лейкозом

Проведение комплексной терапии при лимфобластном лейкозе на фоне имеющейся дисфункции органов и систем остается актуальной и сложной задачей в педиатрической практике. Проведение обоснованной лекарственной терапии на фоне энтеральной недостаточности способствует нормализации биоценоза кишечника, возникшего в результате полихимиотерапии. Изменения данных микрофлоры кишечника у больных детей с лимфобластным лейкозом приведены на рисунке 23 и в таблице 16. Отмечается стабилизация флоры кишечника во всех отделах кишечника у детей с ОЛЛ.

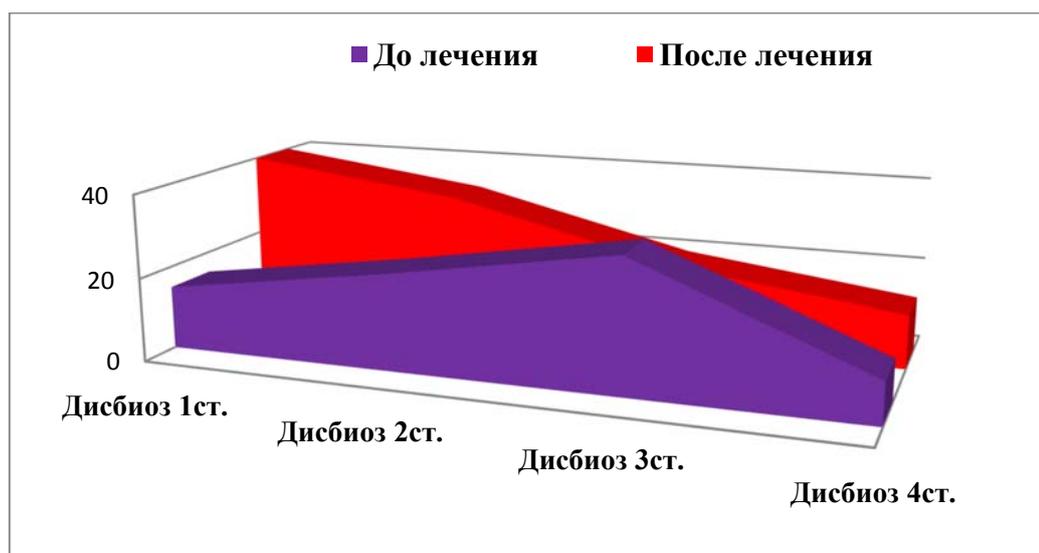


Рис.23. Динамика изменения показателей кишечной микрофлоры у больных с ОЛЛ после терапии пребиотиком лактофлором

Таблица 16

Характер изменения дисфункции флоры кишечника у больных детей с лимфобластным лейкозом по периодам терапии пребиотиками

Степени дисбиоза кишечника	До лечения (n=76)			После лечения (n=76)			P
	n	%	m	n	%	m	
Физиологический степень флоры	5	6,6	6,16	9	11,8	3,1	>0,05
Нарушение флоры кишечника I степени	20	16	5,7	28	36,8	7,4	<0,05
Нарушение флоры кишечника II степени	28	6,8	8,4	31	40,8	8,4	>0,05
Нарушение флоры кишечника III степени	14	18,4	7,5	6	7,9	5,4	<0,05
Нарушение флоры кишечника IV степени	9	11,8	5,5	2	2,63	5,5	>0,05

Нарушения функции кишечной микрофлоры I степени выявлены до терапии у 9 детей (11,8%) и у 17 больных после терапии пребиотиком, что составляет 22,4% ($p < 0,05$).

У детей со II степенью дисбактериоза содержание флоры не изменилось, количество больных с III степенью дисбиоза в динамике стало меньше – после терапии наблюдали у 5 детей (16±6,9%), до терапии – у 9 больных (41±9,8%, $p < 0,05$).

Проведенная терапия пребиотиком содействовала повышению числа больных с удовлетворительным содержанием бифидобактерий (10^9 КОЕ/г): с 7 до 13 больных (26±8,7% и 56±9,8% соответственно), $p < 0,05$. Тем самым снизилось число больных с низким содержанием бифидофлоры (10^7 КОЕ/г): до терапии - 7 детей (31±9,4%), после терапии - 3 детей (11±6,5%), $p < 0,05$. Не высеяны бифидобактерии у 8 больных (36±8,8%) до терапии лактофлором, а после терапии - у 3-х детей (11±6,5%), $p < 0,05$.

Количество больных с физиологическим показателем биоценоза увеличилось, что является результатом адекватной терапии.

Высеваемость *E. coli* с измененными свойствами до терапии имела место у 21 больных ($99,7 \pm 6,3\%$), после терапии – у 8 ($36 \pm 8,8\%$), $p < 0,001$, что говорит о снижении количества больных с увеличенным содержанием КПИС ($>10^6$ КОЕ/г) с 6 ($26 \pm 8,7\%$) до 2 ($6 \pm 5,6\%$), $p < 0,05$.

До терапии пребиотиками у 5 больных определена колонизация гемолитической кишечной палочкой в высоких титрах - 10^5 КОЕ/г, что составило $21 \pm 8,3\%$, после окончания терапии она высеяна – у 2 ($6 \pm 4,7\%$), $p < 0,001$.

Повышение количества больных с нормальным содержанием биоценоза кишечника наблюдалось при проведении комплексной терапии с подключением пребиотиков: до терапии стрептококк определен у 15 больных – $71 \pm 9,4\%$, после терапии – у 18 больных ($86 \pm 7,5\%$), $p > 0,05$. На фоне приема пребиотика по содержанию золотистого стафилококка у больных с ОЛЛ изменений не выявлено.

Количество детей с высоким содержанием дрожжеподобных грибов рода *Candida* ($>10^4$ КОЕ/г) после терапии пребиотиком значительно снизилось. До терапии грибы рода *Candida* высеяны у 9 больных ($41 \pm 9,9\%$), после терапии – у 2 детей ($6 \pm 4,7\%$), $p < 0,05$. Тем самым повысилось количество больных, у которых не определены дрожжеподобные грибы рода *Candida*: с 6-ти до 12 больных ($56 \pm 9,2$ и $26 \pm 8,9\%$ соответственно), $p < 0,05$. До терапии в удовлетворительном содержании ($10^7 - 10^9$ КОЕ/г) высеяна лактозопозитивная кишечная палочка у 17 больных ($76 \pm 8,9\%$), на фоне терапии определенных изменений не установлено. Однако, наблюдалось снижение количества больных, у которых выявлено патологическое заселение микрофлоры кишечника и проявления энтеральной недостаточности.

Отмечается уменьшение уровня антилизоцимной активности лактозонегативной кишечной палочки до 3 мкг/мл: с 5 до 2 больных детей с лимфобластным лейкозом.

Изменений уровня АЛА лактозопозитивной КП не определено, хотя наблюдается склонность к снижению количества детей с меньшим показателем АЛА - 0-2 мкг/мл на фоне приема пребиотика с 8-ми до 5-и больных ($36\pm 9,4\%$ и $21\pm 8,3\%$ соответственно, $p>0,05$).

Значительный сдвиг выявлен при определении бактериоциногенной активности *E. coli*.

Отрицательный бактериоциногенный тест кишечной палочки выявлен у 9 больных, что составило $41\pm 9,9\%$ до терапии пребиотиком, а после терапии - у 16 детей ($76\pm 8,9\%$), $p<0,01$. Существенно снижается количество больных с положительным бактериоциногенным тестом на фоне терапии пребиотиком: с 13 до 6 детей ($61\pm 9,9$ и $26\pm 8,9\%$ соответственно), $p<0,01$, что говорит об эффективности влияния пребиотика на микробиоциноз кишечника у детей с ОЛЛ.

Значительное ухудшение показателей микробиоценоза кишечника у детей с лимфобластным лейкозом отмечалось на фоне стандартной терапии цитостатическими препаратами, без включения в комплексное лечение пребиотиков.

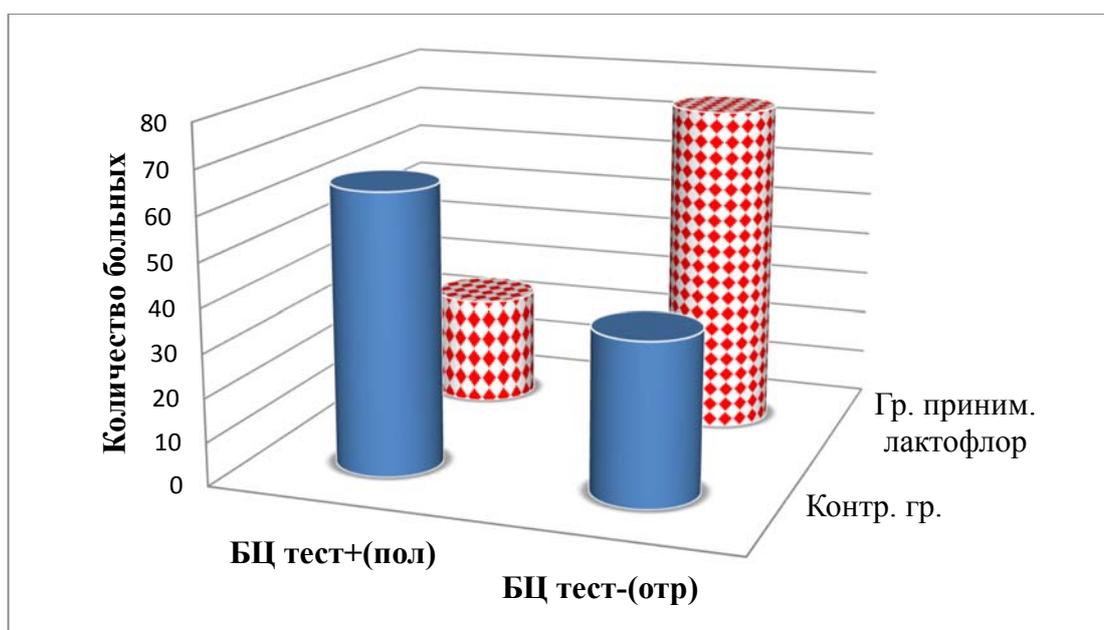


Рис. 24. Характер изменения данных БЦ-теста на фоне терапии пребиотиком (в %)

Снизилась показатели нарушения флоры кишечника I и II степеней с 11 до 9 человек ($53,2 \pm 16,5$ и $27,5 \pm 13,3$ % соответственно), $p < 0,05$. С проявлением нарушения флоры кишечника IV степени количество больных повысилось: до терапии 5 ($22,1 \pm 8,4\%$) детей, а на фоне терапии цитостатиками – 10 больных ($48,4 \pm 9,3\%$), $p < 0,05$.

Удовлетворительное количество бифидобактерий (10^9 КОЕ/г) до терапии цитостатическими препаратами имело место у 9 больных ($43,1 \pm 9,8\%$) и у 5 детей на фоне терапии ($22,1 \pm 8,4\%$), $p < 0,05$. Повысилось количество больных, у которых не было улучшения качественных и количественных показателей биоценоза кишечника с $21,4 \pm 6,3\%$ до $39,2 \pm 7,1\%$.

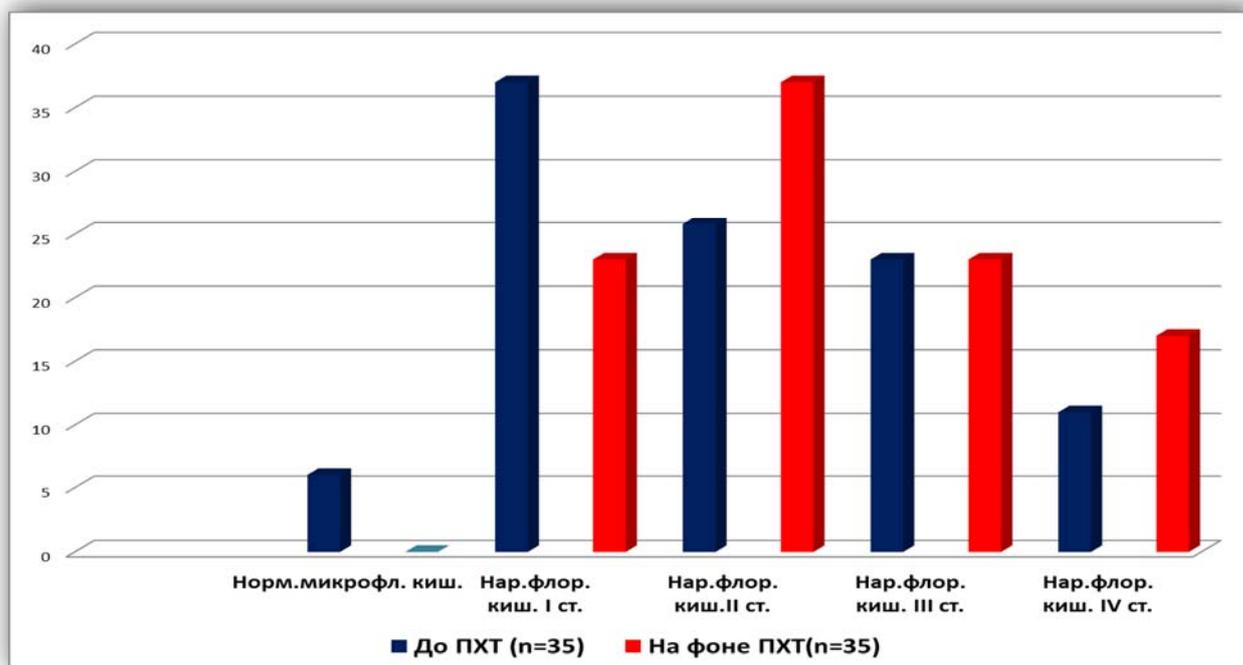


Рис. 25. Степень нарушения микрофлоры кишечника от степени тяжести ОЛЛ

Существенно повысилось число больных, в посевах которых выявили *E. coli* с измененными свойствами в титре $>10^7$ КОЕ/г: с 2 ($6,3 \pm 5,6\%$) до 17 больных ($85,2 \pm 7,7\%$), $p < 0,001$. Увеличения титра *E. coli* $>10^6$ КОЕ/г обнаружено у 14 больных ($48,4 \pm 9,8\%$), до полихимиотерапии $37,8 \pm 8,8\%$, $p < 0,05$.

Существенных различий в количественном выражении высейного золотистого стафилококка и стрептококка у больных не выявлено.

На фоне химиотерапии в 4 раза выросли дрожжеподобные грибы рода *Candida* в повышенном титре ($>10^4$ КОЕ/г): до начала химиотерапии грибы выделены у 6 больных на фоне проведенной химиотерапии наблюдалось увеличение количества пациентов до 14 (37,8%).

Снизилось количество больных с удовлетворительным содержанием лактозопозитивной *E.coli* с 6 до 3 человек ($27,3 \pm 9,0\%$ и $11,54 \pm 6,6\%$ соответственно), $p < 0,05$. До терапии цитостатическими препаратами лактозонегативная кишечная палочка определена у 14 больных, а после лечения изменений не наблюдалось.

Без применения пребиотика в большинстве случаев антилизоцимная активность *E.coli* существенно не изменяется.

В то же время бактериоциногенная активность *E. coli* в ощутимой степени меняется: до терапии положительный бактериоциногенный тест *E. coli*, говорящий о неблагополучии кишечной микрофлоры, определен у 8 больных ($22,8 \pm 8,9\%$) и у 13 больных на фоне полихимиотерапии ($37,1 \pm 9,8\%$), $p < 0,01$.

Следовательно, анализ полученных данных свидетельствует о существенном ухудшении картины качественных и количественных данных микробиоценоза кишечника у больных, не получавших пребиотик на фоне полихимиотерапии.

5.3. Влияние комплексной антиоксидантной терапии на клинические проявления у детей с острым лимфобластным лейкозом

Показатели осложнений инфекционного генеза у больных детей с лимфобластным лейкозом, получивших лактофлор, по отношению к сравнительной группе представлены в таблице 17.

Картина острого бронхита наблюдалась у 8 (20,5%) больных в группе детей, получивших пребиотик, и у 23 (62,1%), не получавших пребиотики. Результаты лечения больных детей, получивших антиоксиданты и пребиотики, выявили снижение риска возникновения инфекционных осложнений в 3 раза (от 62,1% до 20,5%).

Таблица 17

Динамика проявлений осложнений у больных с лимфобластным лейкозом, получивших лактофлор, в соотношении со сравнительной группой

Виды осложнения	I (%)	II (%)	AP(%)	ОШ	Доверительный интервал 95%	
Бронхит острого течения	84,2	55	34,26	4,36	5,39	3,34
Бронхообструктивный синдром	26,3	10	27,68	3,21	4,10	2,33
Обострение ринофарингита	36,9	15	28,62	3,31	4,20	2,41
Острый фарингит	36,9	15	28,62	3,31	4,20	2,41
Риносинусит хронического течения	21,1	5	35,88	5,07	6,17	3,96
Афтозный стоматит	73,7	35	37,98	4,85	5,89	3,81
Энтерит токсический	21,1	5	35,88	5,07	6,17	3,96
Кандидозный эзофагит	10,5	2,5	33,42	4,59	5,64	3,54
Дуоденит хронический	21,1	10	21,21	2,40	3,17	1,63
Герпетическая инфекция	52,6	20	35,43	4,44	5,48	3,41

Примечание: I- сравнительная группа, II- группа детей, получавших лактофлор (больные, у которых диагностировано заболевание, в % соотношении)

Количество детей с обострением обструктивного бронхита достоверно снизилось: до лечения лактофлором рецидив данной патологии обнаружен у 4 детей (10,2%), а в контрольной группе - у 6 больных, что составило 16,2%. Снизилось и количество детей, болевших острым фарингитом и ринитом: в группе детей, не получавших пребиотик, - 7 человек, на фоне терапии лактофлором - 2 детей (6,12% и 17,9% соответственно). Рецидивы и проявления синусита и риносинусита после терапии пребиотиком установлены у одного больного (5%), 4 осложнения были у детей, получивших терапию без применения пребиотиков. Фарингит выявлен у 11 пациентов, не получавших лактофлор (27,7%), и у 3 детей, в комплексной терапии которых был лактофлор (5,1%).

Результаты применения Лактофлора:

- хорошо переносился больными, не было выявлено ни одного случая развития нежелательных и побочных явлений;

- позволяет более быстро и эффективно нивелировать дисфункции пищеварительного тракта, такие как снижение аппетита, вздутие живота, повышенное газообразование у больных, нарушения стула (запоры, диарея);
- позволяет восстановить дисбиоз кишечника после длительного применения различных комбинаций антибиотиков;
- способен оказывать хороший эффект в плане коррекции дисбактериоза кишечника у детей.

По результатам исследования, после терапии в 2 раза снизилось количество детей с проявлениями стоматита: у больных, не получавших пребиотик, эта болезнь диагностирована у 15 детей (40,5%), а у получивших терапию пребиотиком – у 8 (20,5%), абсолютный риск – 33,4. Терапия пребиотиками не позволила проявиться кандидозному эзофагиту ни у одного больного. У больных, не получавших пребиотик, - у 6 (16,2%), абсолютный риск – 33,42. Энтеропатия токсического характера наблюдалась у 6 больных (22,2%), в терапию которых не были включены пребиотики, а в группе детей, получавших его, - у 2(6%), абсолютный риск –35,9.

Больные, получавшие пребиотик в составе комплексной терапии, реже страдали инфекционными осложнениями (рис. 26).

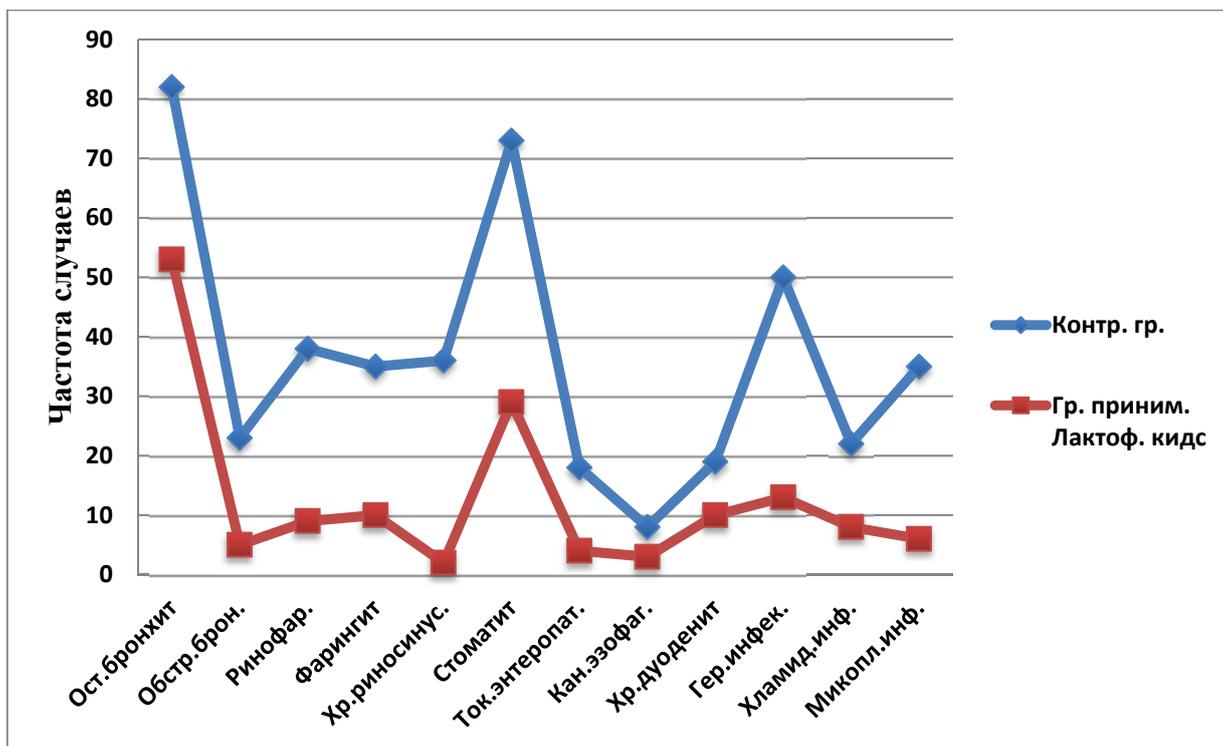


Рис. 26. Сравнительная оценка инфекционных осложнений больных с ОЛЛ

Относительно других инфекций следует отметить, что у 6 (15,5%) больных выявилось усугубление герпетической инфекции, которые получали терапию пребиотиками, у больных из сравнительной группы она была выявлена у 11 больных (29,7%), абсолютный риск – 35,4. Хламидийная инфекция определена у 3 детей (7,6%), получавших Лактофлор, и у 6 детей (16,2%) – из группы, не пролеченных пребиотиком, абсолютный риск – 27,7. Микоплазменная инфекция обнаружена у 3 детей (7,6%), пролеченных лактофлором; в группе детей, не получавших лактофлор, – у 7 пациентов (18,9%), абсолютный риск – 37,8.

5.4. Эффективность антиоксидантной терапии при остром лейкозе у детей

Следующей нашей задачей было изучение эффективности антиоксидантной терапии при остром лейкозе у детей на фоне имеющихся сопутствующих осложнений.

С целью коррекции патологического процесса детям с лимфобластным лейкозом острого течения, имеющие другие осложнения, в терапию был включён антиоксидант (реамберин и цитохром).

К настоящему времени проведено большое количество исследований, выявляющих роль антиоксидантной системы в развитии различной бронхолегочной патологии. Тем не менее, не до конца решен вопрос о возможности целенаправленного воздействия на возникающие при этом сбои в антиоксидантной защите.

Наши исследования показали, что у первой группы детей с ОЛЛ без осложнений и у второй группы детей с осложнениями со стороны органов дыхания и пищеварительного тракта, получивших антиоксидант – цитохром С, клинически общее состояние заметно улучшилось на 5-6 сутки после терапии. У них уменьшался синдром эндогенной интоксикации, нормализовался температурный профиль, улучшились функции дыхания, ликвидировалась дисфункция кишечника (табл. 18).

Таблица 18

Эффективность влияния антиоксидантов на параметры гомеостаза

Показатели	СОСТОЯНИЕ			
	Группа I (n=15)		Группа II (n=15)	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
pO ₂ , в %	76,4±0,16	87,1±0,02	68,5±0,14	80,6±0,06
pCO ₂ , мм рт.ст.	44,1±0,15	41,6±0,009	50,3±0,12	39,2±0,07
pH,	7,29±0,01	7,34±	7,24±0,008	7,32±
BE, ммоль/л	-3,7±0,41	-0,1±0,4	-6,1±0,37	-0,8±
Na, ммоль/л	139±2,3	132,4±2,01	146±3,8	135,1±2,1
K, ммоль/л	3,9±0,1	4,1±0,2	3,14±0,1	4,1±0,1

Из данных таблицы можно судить об эффективности препарата по всем параметрам гомеостаза, КОС и электролитного баланса, при этом и клиническая симптоматика у детей на 5-6 сутки заметно улучшилась. Антиоксидантная терапия проводилась в комбинации с пробиотиками у основных групп больных.

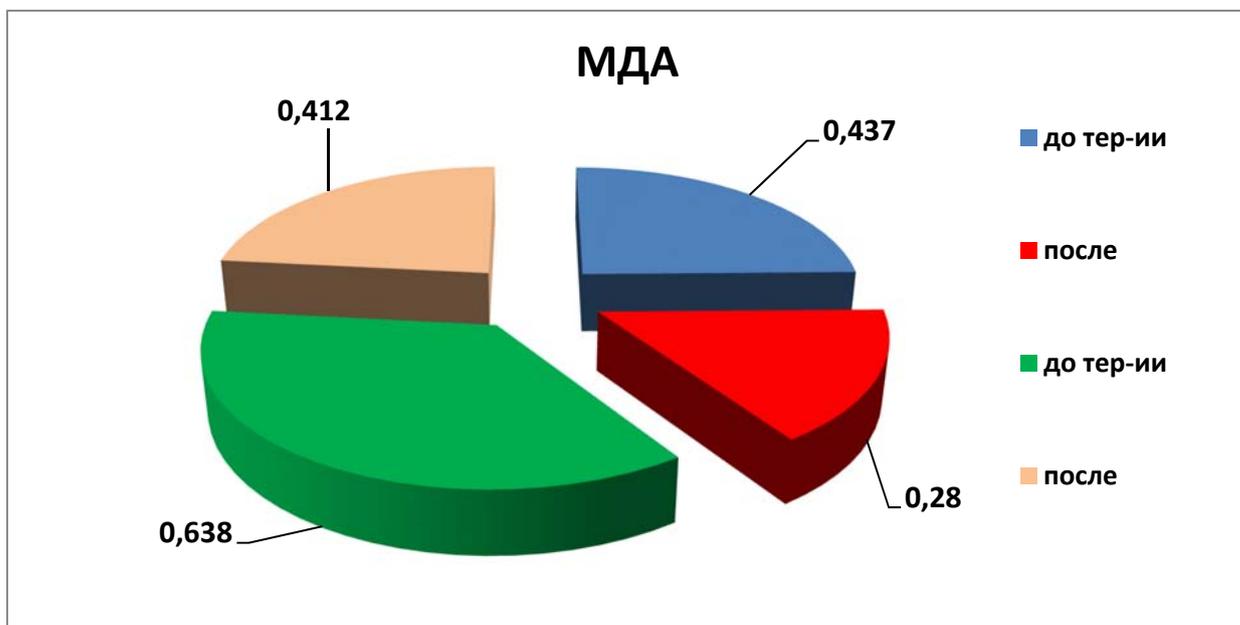


Рис. 27. Влияние антиоксидантной терапии на показатели МДА

В лечебных целях для коррекции патологического процесса нами был выбран препарат цитохром С и реамберин для подавления процессов перекисидации в организме детей, которые перенесли гипоксию.

Цитохром С, в свою очередь, являясь антиоксидантом, даёт возможность нормализации проницаемости мембран для ионов K^+ , а также для восстановления уровня МДА и антиоксидантной активности плазмы.

Также после проведенных биохимических исследований на 5-6 сутки отмечалось улучшение показателей гомеостаза крови, показатели СОД (рис. 28) – компонента антиоксидантной системы – заметно повысились, что подтверждает эффективность препарата.

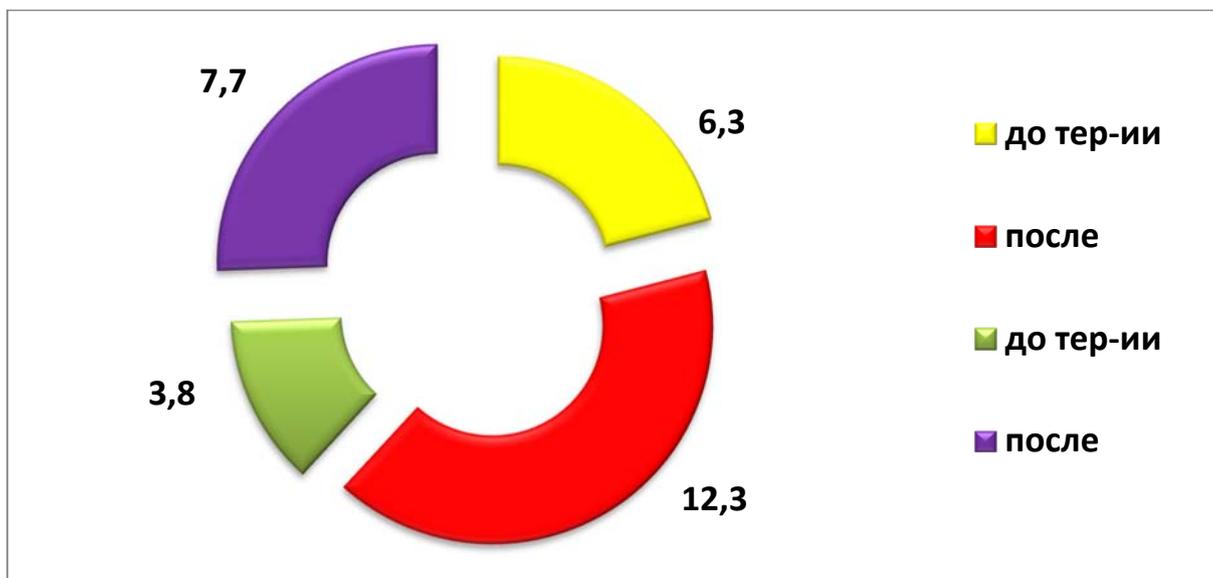


Рис. 28. Показатель СОД после антиоксидантной терапии

Таким образом, клинически у детей с ДН I и II групп наблюдалось более заметное нивелирование симптомов интоксикации (снижение одышки и температуры тела до 37,5 градусов С, уменьшились раздражительность, плаксивость, гиперестезия, у детей появился аппетит), улучшились показатели дыхательной системы и пищеварительного тракта.

При сравнении эффективности (рис. 30) корректирующей терапии прекрасный результат наблюдался у детей с ДН I-II степеней, которые получали метаболиты. МДА у этих детей снизился от 0,437 до 0,13.

В сравнении с метаболитами, цитохром С был более эффективен у детей II группы: МДА снижался до 0,412. Это говорит о том, что препарат ингибирует процессы перекисидации в организме, при которых клинически отмечается более тяжелое течение патологии.

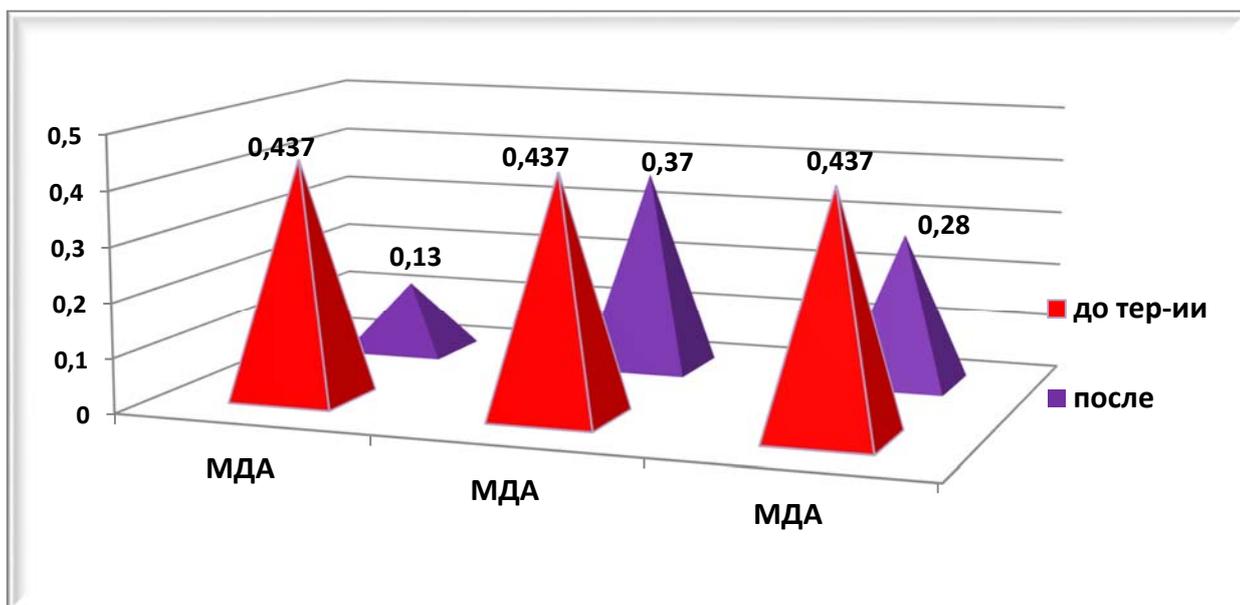


Рис. 29. Изменение показателей МДА в динамике

Для оценки эффективности проводимого лечения были использованы клинико-лабораторные исследования в зависимости от тяжести заболевания. В результате проведенной комплексной терапии явления эндогенной интоксикации купированы у детей основной группы на 4-6 день. При этом выявлено, что исчезновение клинических проявлений, общей интоксикации у детей, получавших антиоксидант, наступает быстрее, чем у детей, которые получали лишь базисную терапию.

Клинические проявления у детей, которые находились на базисной терапии, были продолжительнее, чем у пациентов, которые принимали препараты антиоксидантной защиты организма. Улучшение клинической картины отмечалось после применения терапии на 11-12 дни соответственно, последние признаки дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности исчезают на второй неделе заболевания, нормализация температуры и нивелирование токсикоза происходят на 10-й день. В среднем больные дети, получившие антиоксиданты, проводили от 14 до 18 койко-дней, а дети, находившиеся на базисном лечении, – от 22 до 24 койко/дней в стационаре.

Следовательно, если судить по динамике клинических проявлений болезни, то получается, что ККТ с применением антиоксидантных препаратов более эффективна, чем комплексная «обычная» терапия при остром лимфобластном лейкозе у детей на фоне имеющихся осложнений со стороны других органов.

Выявленные патогенетические механизмы при острой пневмонии у детей позволили провести разработку обоснованных принципов терапии, которая осуществлялась под контролем всего комплекса использованных нами лабораторных тестов.

Результаты проводимой антиоксидантной терапии выявили улучшение клинической картины с выраженной динамикой эффективности изученных показателей. Это указывает на целесообразность их использования в качестве контроля, так как в них находят отражение интимные механизмы патологического процесса.

При сравнении показатели антиоксидантов СОД (рис. 30.) были значительно лучше у детей после комплексного лечения.

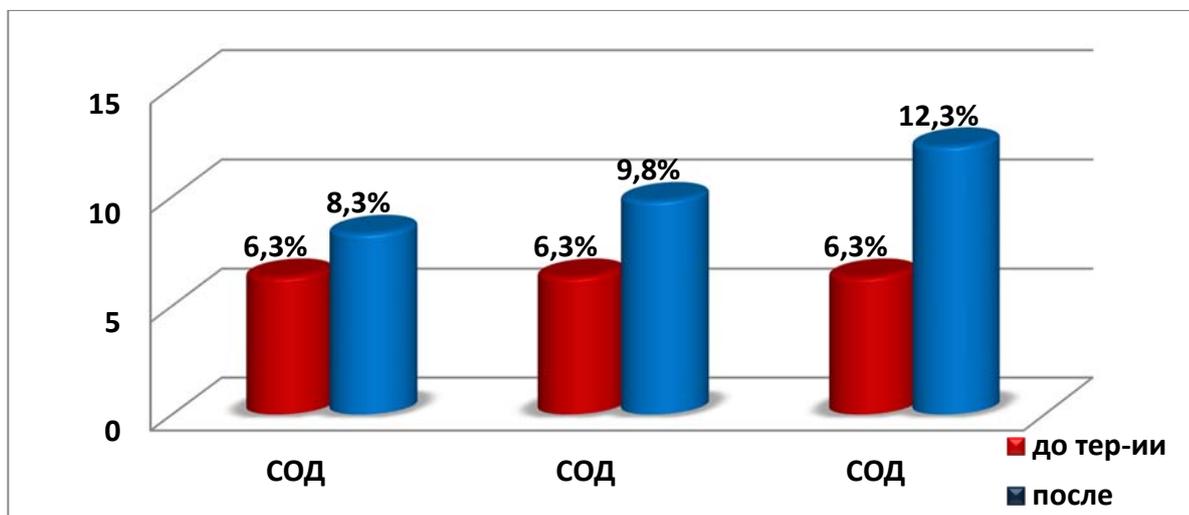


Рис. 30. Показатели СОД после антиоксидантной терапии во всех группах

В сравнении с базисной терапией и метаболитами, цитохром С был более эффективен у детей, имеющих осложнения со стороны других органов, СОД повысился во 2 группе на 5,8%, а в 3 группе – на 7,7%.

Подводя итоги полученных данных, считаем необходимым сделать акцент на наличие положительной динамики показателей ПОЛ и ферментативной антиоксидантной защиты при включении в комплексную терапию больных детей с лейкозом антиоксидантов (цитохрома С и реамберина).

По нашим данным, антиоксидантная терапия способствовала стабилизации структуры клеточных мембран, что проявляется повышением активности мембрано-связанных ферментов (СДГ). При этом уменьшается распад фосфолипидов, восстанавливается активность антиоксидантных ферментов (СОД). Несомненно, под влиянием антиоксидантов уменьшилась степень гипоксии (снижалась МДА, РСО₂, ВЕ).

Таким образом, нашим исследованием подтверждено, что в комплексной интенсивной терапии применение антиоксидантов (цитохром С и реамберин) и пребиотиков (лактофлор) является обязательными компонентами, так как они блокируют активацию процессов перекисидации клеточных мембран и улучшают гемодинамические показатели.

Результатом этих процессов является хороший эффект от препаратов, способствующих улучшению утилизации организмом кислорода и снижению потребности в нем органов и тканей, суммарно повышающих устойчивость к гипоксии. Снижение инфекционных осложнений при этом наблюдается в 3 раза (от 62,1% до 20,5%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфобластный лейкоз у детей остается одной из нерешенных проблем педиатрии и детской онкогематологии. В Республике Таджикистан заболеваемость у детей злокачественными новообразованиями занимает одно из ведущих мест, при этом до 80% они имеют лимфоидное происхождение. По данным страновой статистики, общее количество больных гематологическими заболеваниями среди детей составляет не более 900 случаев в год, из них 16,8% в г. Душанбе, в Согдийской – 8,4%, в Хатлонской – 6,0% областях.

Основными причинами летальных исходов являются тяжелые инфекционные осложнения, составляющие 62,4-76,4% случаев детей с ОЛЛ, которые возникали в стадии достижения ремиссии, несмотря на разработку и улучшение сопроводительной терапии. И это при том, что сопроводительное лечение включало комплексную терапию при критических ситуациях, контроль инфекционных осложнений, гематологической и органной токсичности и др.

За последнее десятилетие отмечается значительный научно-исследовательский и клинический интерес к кишечной микрофлоре детей в связи с новыми данными относительно ее многофакторного влияния на физиологические функции организма. В настоящее время изменилось представление о роли флоры кишечника и считается признанным ее главенствующая роль среди прочих экзогенных факторов для созревания клеток.

Изучение вторичных источников показало, что имеет место значительное разнообразие инфекций онкологических больных. Так, около 86% инфекций относятся к возбудителями эндогенной флоры, в том числе: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Candida albicans* и др. Помимо этого, больные с длительной нейтропенией склонны к высокому росту грибковой инфекции. Поражение пищеварительного тракта при острых лейкозах возможно на фоне лечения основного заболевания, интенсивной полихимиотерапии, массивной антибактериальной терапии и воспалительных изменений со стороны ЖКТ. Известно, что любые поражения нижних отделов пищеварительного тракта и, в

первую очередь, толстого кишечника, при различных патологических состояниях всегда сопровождаются нарушениями микробного пейзажа с развитием дисбактериоза кишечника различной степени тяжести.

Именно поэтому дисфункция флоры кишечника считается одним из основных факторов возникновения инфекционных осложнений, что обуславливает необходимость изучения динамики изменения микрофлоры, особенно на фоне интенсивной полихимиотерапии, и должно быть учтено при обосновании выбора методов коррекции дисбиоза толстого кишечника.

Высокий уровень летальности в стадии ремиссии свидетельствует, что не всегда выбранная тактика профилактики и лечения инфекционных осложнений путем применения общепринятой антибактериальной терапии эффективна. Это обуславливает необходимость поиска новых методов и подходов в диагностике изменения состояния здоровья и лечения таких больных. Обзор литературы демонстрирует, что наибольшую практическую ценность представляют: 1. исследование состояния биоценоза толстого кишечника в зависимости от стадии болезни, действия полихимиотерапии на взаимодействия микробов (учитывая главенствующую роль кишечной флоры в развитии инфекционных осложнений при лимфобластном лейкозе у детей); 2. эффективность использования пребиотиков для профилактики инфекционных осложнений у больных с ОЛЛ в стадии развернутой клинической картины в силу недостаточного исследования влияния пребиотиков. Имеются лишь некоторые научные взгляды, указывающие на эффективность применения пребиотиков у детей с ОЛЛ.

Настоящая диссертационная работа посвящена ранней диагностике и методам интенсивной терапии нарушений функций кишечника после проведения химиотерапии. Для выполнения поставленных задач нами исследовано 67 больных детей с лимфобластным лейкозом.

Данные исследования показали, что факторами, влияющими на течение лимфобластного лейкоза, и могут быть патология беременности,

неблагоприятный преморбидный фон и среди болеющих детей лидирующее место занимает дети, болеющие в возрасте от 3 до 10 лет.

Дисфункция кишечной флоры, сопровождающаяся нарушением стула, болями в животе, была выявлена до начала основной болезни на первом году жизни у 43 (56,6%). Проявления недифференцированной соединительно – тканной дисплазии обнаружили у 70 (92,1%) больных. До развития острого лейкоза у обследованных детей наблюдали нарушения иммунологии на фоне НСТД, общей слабости, недомогания, различной степени анемии.

Явления нарушений кишечной микрофлоры у больных с ОЛЛ определяли при проведении комплексной терапии. Дисбиоз кишечника диагностирован у всех больных, исследованных до химиотерапии, в период ее проведения, спустя 6 месяцев. До получения терапии в основном диагностированы дисфункция кишечника тяжелой степени, преобладали III и IV степени дисбиоза. Спустя 3 и 6 месяцев после завершения комплексного лечения, число детей с выраженными дисфункциями снижалось достоверно, вместе с тем, наблюдались дисфункции кишечника с более легкими проявлениями, которыми характеризуются I и II степени.

Нормальный состав микробиоценоза кишечника наблюдали у 12 (15,7%) детей, при этом через год после завершения химиотерапии у большого количества больных восстановления микрофлоры не выявлено. До начала терапии обнаруживали нормальное количество бифидо- лактобактерий у большинства больных, при проведении терапии увеличивался дефицит бифидо-лактобактерий, иногда до полного исчезновения, который не восстанавливался даже через год. Увеличение общего количества *E. coli* у больных связано с повышением количества кишечной палочки с нарушенными свойствами, которые возрастали у большинства детей с ОЛЛ на фоне полихимиотерапии до 100%, через год после её завершения она выявлена у половины детей.

В начале исследования у больных наблюдалось выраженное количество грибов рода *Candida* – у 34 (44,7%) детей. После комплексной терапии с включением пребиотиков, спустя год после завершения терапии, показатели

грибов рода *Candida* уменьшились. У детей раннего возраста выявление дрожжеподобных грибов, даже в незначительном количестве, в силу сниженной иммунной резистентности, должно сопровождаться клиническим исследованием с целью исключения кандидозов.

Проводимая полихимиотерапия изменяет биологические свойства кишечной микрофлоры, что доказывают полученные экспериментальным путем данные. Это необходимо иметь в виду при терапии больных с ОЛЛ на всех этапах терапии.

Следовательно, из всего вышеизложенного следует, что изменения флоры кишечника у больных детей с лимфобластным лейкозом в силу снижения иммунитета наблюдаются еще до начала лечения химическими лекарственными средствами. Полихимиотерапия ухудшает состояние иммунитета больного и способствует возникновению инфекционных осложнений, которые, в конечном счете, становятся основной причиной неблагоприятных исходов у части больных с ОЛЛ.

Помимо этого, необходимо отметить, что вышеперечисленные изменения способствуют ухудшению качества жизни больных детей, которые перенесли полный курс полихимиотерапии.

У преобладающего количества больных с ОЛЛ наблюдались инфекционные осложнения: в 94,8% случаев. Повреждения бронхолегочной системы и пищеварительного тракта в общей структуре инфекционных осложнений являются первоочередными. Возникновение инфекционных осложнений отмечено с первой по 5 неделю установления диагноза острого лимфобластного лейкоза или начала лечения по схеме Европейских клиник.

Таким образом, анализ показателей исследования свидетельствует о высокой частоте осложнений инфекционного характера у детей с ОЛЛ. Проявления тяжелых инфекционных осложнений взаимосвязаны с выраженностью нарушений кишечной микрофлоры. Именно этот фактор стал решающим в необходимости осуществления коррекции дисбиотических

отклонений кишечника с целью профилактики осложнений инфекций у детей с ОЛЛ.

Существенное уменьшение количества больных с IV и III степенями дисбиоза кишечника в группе лиц, получавших пребиотик, по сравнению с группой больных, не получавших терапию пребиотиком, наглядно демонстрирует улучшение состояния флоры кишечника у больных детей с лимфобластным лейкозом. Одновременно наблюдалось повышение количества больных с удовлетворительным содержанием бифидобактерий, лактобактерий и уменьшением показателей микробной обсемененности микроорганизмами условно-патогенного характера, изменение количественных показателей микробов – уменьшение показателей ААЛ и активности кишечной палочки. Снижение частоты осложнений инфекционного характера, таких как обструктивный бронхит, микоплазменная, хламидийная инфекции, герпетической инфекции, риносинусита, стоматита, токсической энтеропатии, грибкового эзофагита у детей с ОЛЛ наглядно свидетельствует об эффективности лечения пребиотиками в стадии разгара с проявлением гематологической картины.

Таким образом, результаты исследования выявили целесообразность включения в комплексную терапию пребиотиков и антиоксидантных средств у больных с ОЛЛ, что улучшило результаты их лечения и снизило количество инфекционных осложнений после проведения химиотерапии.

ВЫВОДЫ

1. У больных детей с лимфобластным лейкозом наблюдается синдром кишечной недостаточности: I – степени – в 47,4% случаях, II – степени в 39,5% и III – степени с 13,1% случаях.
2. Для больных детей с острым лимфобластным лейкозом характерно наличие синдрома эндогенной интоксикации и оксидантного стресса, тяжесть которых нарастает после проведения химиотерапии.
3. Поражения дыхательной системы (58%) и пищеварительного тракта (38%) являются основными в структуре проявлений инфекционных осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом. Представленная высокая пораженность микробами дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта является ведущим патологическим механизмом в прогрессировании заболевания у детей повышении летальности.
4. Разработанная комплексная интенсивная терапия с применением антиоксиданта, антигипоксанта (реамберин, цитохром C) и пребиотика (лактофлор) у больных с лимфобластным лейкозом, позволяет снизить эндогенную интоксикацию, оксидантный стресс, гипоксию, приблизить к норме количество бифидофлоры до 61% и повышает эффективность лечения, снижая инфекционные осложнения от 62,1% до 20,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для адекватного выбора метода профилактических мероприятий у детей с острым лимфобластным лейкозом основанием должно служить исследование энтеральной недостаточности с целью выявления степени нарушения микробиоценоза кишечника с последующей его коррекцией до и после химиотерапии.
2. Проведение химиотерапии необходимо после оценки степеней эндогенной интоксикации и энтеральной недостаточности в целях уменьшения инфекционных осложнений.
3. Применение в комплексной интенсивной терапии антиоксидантов (реамберин, цитохром С) и пребиотик (лактофлор) является обязательным на всех этапах лечения, так как это способствует уменьшению побочных эффектов при проведении химиотерапии.
4. Использование бактериоциногенного (скринингового) метода рекомендуется с целью объективной диагностики, определения тяжести патологического процесса, оценки эффективности проводимой комплексной терапии, осложнений, а также возможности прогнозирования исхода заболевания.

Литература. Библиографические ссылки

1. Абдулкадырова, К. М. Гематология. Новейший справочник. М.: ЭКСМО, 2004. 928 с.
2. Авзалетдинов, Б.К. Состояние микрофлоры кишечника у детей с острым лейкозом // Вопросы теоретической и практической медицины: Тез. докл. Республиканской молодежной научно-практической конференции. Уфа, 2000. С.96.
3. Алексеев, А.Б., Сенягина, Н.Е., Послова, Л.Ю., Шамардина, А.В., Краснов В.В. Влияние TTV-инфекции на развитие печеночной токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза у детей // Медицинский альманах. 2011. № 6. С.167-169.
4. Алефиров, А.Н. Побочные эффекты химиотерапии в онкологии. Профилактика и преодоление при помощи лекарственных растений. Цикл лекций. СПб, 2008. 25с.
5. Андреева, И.В. Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике//Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. Т.8, № 2. С. 151-172.
6. Андронова, О.А., Макарова, Д.И. Диагностика интоксикаций у больных с лейкозами // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Тез. докл. III Всерос. съезда гематологов и трансфузиологов. С.-Петербург, 1996. С. 22.
7. Ардатская, М.Д., Минушкин, О.Н., Иконников, Н.С. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и преимущества биохимического исследования кала: Пособие для врачей. М., 2004. 12 с.
8. Ардатская, М.Д. Современные возможности диагностики нарушения состава микрофлоры при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и пути коррекции // Гастро News лайн. 2006. №1. С.5-7.
9. Ардатская, М.Д., Минушкин, О.Н. Дисбактериоз кишечника: современное

- представление, диагностика и лечебные подходы. // Эффективная фармакотерапия и гастроэнтерологии и гепатологии. 2006. №1. С.44-51.
10. Арутюнов, Г.П., Кафарская, Л.И., Былова, Н.А. и др. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах ХСН // Сердечная недостаточность. 2005. Т. 6, №5(33). С. 176-180.
 11. Арутюнов, Г.П., Кафарская, Л.И., Власенко, В.К. и др. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистой системы. Механизм действия антилейкемических препаратов при лечении острых нелимфобластных лейкозов // Гематол. и трансфузиол. 2000. Т.45, № 4. С. 4-6.
 12. Афанасьева, А.Н., Одинцова, И.Н., Удут, В.В. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия // Анестезиология и реаниматология. 2007. №4. С. 67 - 71.
 13. Ахмадеева, Э.Н. Избранные лекции по педиатрии. Уфа, 2003. 474 с.
 14. Балаболкин, М.П., Чернышева, Т.Е., Трусов, В.В., Гурьева, И.В. Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение: Учеб.метод. пособие. М.: Экспертиза, 2003. С. 17.
 15. Балашов, Д.Н., Трахтман, П.Е., Пашанов, Е.Д. и др. Инвазивный аспергиллез у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток: факторы риска, клиника, диагностика и лечение // Гематол. и трансфузиол. 2004. Т. 49, №6. С. 32-38.
 16. Баранова, О.Ю., Волкова, М. А., Френкель, М. А. и др. // Пробл. гематол. 2003. № 2. С. 3-10.
 17. Барановский, А. Ю., Кондрашина, Э. А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. М.: Современная медицина, 2000. 15 с.
 18. Белогурова, М.Б. Применение внутривенных иммуноглобулинов у детей с онкологической патологией // Вестник гематологии. 2006. Т. II, № 3. С.40–46.
 19. Белоусова, Е.А., Никитина, Н.В., Мишуровская, Т.С., Златкина, А.Р.

- Возможности препаратов на основе микробных метаболитов для восстановления кишечной микробиоты // *Consilium Medicum*. 2005. Т.7, №1. 8с.
20. Белоусова, Е.А., Морозова, Н.А. Возможности лактулозы в коррекции нарушений кишечной микрофлоры // *Фарматека*. 2007. №1. С.12-16.
 21. Бельмер, С.В. Микрофлора кишечника: метаболические эффекты и роль в регуляции моторной функции желудочно-кишечного тракта // *Гастро News* лайн. Научный обзор. 2007. №2. С. 12-16.
 22. Бельмер, СВ. Применение пребиотиков для профилактики и лечения нарушений микрофлоры у детей: учебно-методическое пособие М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2005. 24с.
 23. Бельмер, С.В., Гасилина, Т.В., Хавкин, А.И. и др. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей: рекомендации и комментарии. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2006. 44с.
 24. Блат, С.Ф., Хавкин, А.И. Место пробиотиков в терапии гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* // *Consilium Medicum*. 2007. Т. 9, № 1.
 25. Бобров, А.П., Ткаченко, Т.Б. Изменения слизистой оболочки полости рта у онкологических больных на фоне проводимой химиотерапии (обзор литературы) // *Стоматология*. 2006. №1. С. 12-16.
 26. Бондаренко, В.М., Грачева, Н.М. Пробиотики пребиотики и синбиотики в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов // *Фарматека*. 2003. №7. С.56-63.
 27. Бойченко, Э.Г., Петрова, Э.М., Гарбузова, И.А. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в Санкт-Петербурге с использованием интенсивной химиотерапии: ретроспективная оценка эффективности двух версий протокола Соall-92. // *Вопросы современной педиатрии*. С-Петербург. 2011. №3, Т.10. С. 37-46.
 28. Бондаренко, В.М., Мацулевич, Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 36 с.

29. Борисова, М.В. Особенности течения острых лейкозов у детей Красноярского края и результаты лечения с учетом сопроводительной терапии: автореф. дис ... канд. мед. наук. Красноярск, 2009. 25с.
30. Буторова, Л.И., Калинин, А.В. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002. №6. С.21-26.
31. Бухарин, О.В., Челпаченко, О.Е., Фомичева, С.В. и др. Дисбиоз кишечника. Расширение диагностической информативности и профилактической значимости: учебное пособие. Оренбург, 2003. 13с.
32. Вершок, М. А., Таровичныкова, Е. И., Мисюрин, А. В. и др. // Пробл. гематол. 2003. № 2. С. 35.-82.
33. Веселов, А.В. Ведение пациентов с кандидозом: обзор новых рекомендаций IDSA. // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2004. №6. С.168-185.
34. Виноградова, О. А. Мониторинг химеризма и минимальной остаточной болезни у больных хроническим миелолейкозом после трансплантации - стволовых гемопоэтических клеток: дис... канд. мед. наук. М., 2002. 134 с.
35. Виноградова, Ю.Э., Кременецкая, А.М., Замулаева, И.А. и др. Т-клеточные опухоли, протекающие с пластическими синдромами // Тер. архив. 2003. №7. С.30-34.
36. Владимиров, Ю.А. Биологические мембраны и запрограммированная смерть клетки // Соросовский образовательный журнал. 2000. № 9.
37. Владимирская, Е.Б., Сторожаков, Г.И. Механизмы чувствительности к химиотерапии лейкемических клеток при остром миелобластном лейкозе у детей // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2004. №2. С.25-29.
38. Владимирова, С.Г., Скольская, О.Ю., Тарасова, Л.Н., Докшина, И.А. Состояние эндотелия и гемостаза у больных с впервые выявленным острым лимфобластным лейкозом //Клиническая лабораторная диагностика. 2012. N 8. С.29-33.
39. Владимирская, Е.Б. Опухоли у детей. Руководство по детской онкологии.

- М.: Медицина, 2002. С.239-251.
40. Воробьев, А.А., Быков, А.С., Пашков, Е.П. и др. Микробиология: учебная литература для студентов. М.: Медицина, 2003. 336с.
 41. Волкова, М.А. Клиническая онкогематология. Москва: Медицина, 2001. 571с.
 42. Волкова, М.А., Ширин, А.Д., Османов, Д.Ш., Френкель, М.А. Возможности современной терапии острого промиелоцитарного лейкоза // Современная онкология. 2001. Т. 3, № 2. С. 1 - 9.
 43. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии. Москва: Ньюдиамед, 2002. 280с.
 44. Воробьев, А. И. Руководство по гематологии; М.: Медицина, 2007. 346 с.
 45. Габриэлян, Н.И., Дмитриев, А. А. Кулаков, Г. П. // Врач. 2003. №1. С.41-42.
 46. Гайдунь, К.В., Муконин, А.А. Внутрибольничные инфекции. Некоторые аспекты эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики: пособие для врачей. М.: Научно-информационный центр ООО «АБОЛмед», 2005. 36с.
 47. Галстян, Г.Р. Диабетическая нейропатия: классификация, диагностика и лечение // СоюзШит medicum. 2005. Т. 7, № 9. С. 734-736.
 48. Гастроэнтерология детского возраста / Под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина, П.Л. Щербакова. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010. 476 с.
 49. Гематология: новейший справочник / под ред. К.М. Абдулкадырова. М.: Эксмо, СПб.: Сова, 2004. 928с.
 50. Грачева, Н.М., Леонтьева, Н.И., Щербаков, И.Т., Партии, О.С. Хилак-форте в комплексном лечении больных острыми кишечными инфекциями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с явлениями дисбактериоза кишечника //Consilium medicum. 2004. Т.6, №2. С.31.
 51. Грачева, Н.М., Бондаренко, В.М. Пробиотические препараты в терапии и профилактике дисбактериоза кишечника // Инфекц. болезни. 2004. № 2. С.53-58.
 52. Гриневич, В. Б., Захаренко, С. М., Осипова, Г. А. Принципы коррекции

- дисбиозов кишечника// Лечащий врач. 2008. № 6. С. 6-9.
53. Гриневич, В.Б., Захаренко, С.М., Сас, Е.И. Пребиотики как основа микробиоценоз-ориентированной терапии // Лечащий Врач. 2008. № 10. С. 12.
 54. Гульнева, М.Ю. Микробиоценоз кишечника у больных системными заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами: автореферат дис...канд.мед.наук. Ярославль, 2007. 21с.
 55. Детская онкология: Руководство для врачей / под ред. М.Б. Белогуровой. СПб.: СпецЛит, 2002. 351с.
 56. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. / Под ред. Барановского, А.Ю., Кондрашиной Э.А. СПб, 2000. 224 с.
 57. Домрачева, Е.В., Захарова, А.В., Асеева, Е.А. Прогностическое значение дополнительных цитогенетических аномалий при хроническом миелолейкозе // Гематол. и трансфузиол. 2005. №4. С.34-42.
 58. Домрачева, Е.В., Захарова, А.В., Асеева, Е.А. Цитогенетика хронического миелолейкоза // Гематол. и трансфузиол. 2005. №2. С.44-49.
 59. Егорова, С.А. Характеристика бактерий рода *Klebsiella*, выделенных при дисбиозах кишечника: дис ... канд.мед.наук. Санкт-Петербург, 2007. С.8.
 60. Емельянов, С.И., Котлукова, Т.В. Новые лекарственные средства и технологии применение лактулозы в хирургической практике // Фарматека. 2003. №3. С. 3-9.
 61. Ермаков, Б.Н., Шаринов, В.С., Наседкина, Т.И. и др. Использование транслокации (4; 11) (q21;q23) в качестве маркера для определения уровня минимальной остаточной болезни в ходе трансплантации костного мозга пациенту с острым лимфобластным лейкозом // Гематология и трансфузиология. 2004. №5. С.9-13.
 62. Ермоленко, Д.К., Ермоленко, Е.И., Исаков, В.А. Лактулозосодержащие пребиотики как средство профилактики дисбиоза кишечника при длительной антибиотикотерапии // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008. Вып. 4, Сер. 11. С. 109.

63. Звягинцева, Т.Д., Сергиенко, Е.И. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и перспективы лечения // Эксперим. клин. гастроэнтерол. 2003. №3. С.70-74.
64. Зикрияходжаев, Д.З., Салимов, Н.Ф. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований в Республике Таджикистан в 2005-2009гг. // Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Душанбе, 2010. С.27.
65. Исмоилов, К.И. Значение метаболической терапии в комплексном лечении при лимфобластном лейкозе. // Здоровоохранение Таджикистана. Душанбе. 2008. №2. С. 24-28.
66. Кадричева, Т.Г., Манчук, В.Т., Шагарова, С.Г. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов у детей с острым лимфобластным лейкозом // Медицинская иммунология. 2011. N 6. С.631-634.
67. Калинин, А.В. Нарушение полостного пищеварения и его медикаментозная коррекция // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. №3. С. 21-25.
68. Кешишян, Е.С. Кишечные колики и коррекция микробной колонизации у детей первых месяцев жизни. Клиника. Дифференциальная диагностика. Подходы к терапии. Информация для врачей. М., 2006. С. 24-29.
69. Кешишян, Е.С., Бердникова, Е.К. Особенности формирования микрофлоры кишечника у детей первого года жизни: новый пробиотик и линекс детский показаний к применению // Практика педиатрии. 2013.№4. С.51-55.
70. Кирсанов, В.Н. Эпидемиология и диагностика злокачественных опухолей в Оренбургской области // Материалы научно-практической конференции онкологов и врачей общей лечебной сети / под ред. А.А. Штиля, И.И. Кагана, Б.Н.Фролова. Оренбург, 2001. 242с.
71. Киселев, С. А. Пребиотики: новая стратегия лечения дисбактериоза кишечника // Качество жизни: Медицина. 2004. №2. С. 1-3.
72. Климко, Н.Н. Рекомендации IDSA по ведению пациентов с кандидозом и клиническое применение каспофунгина // Клин, микробиол. и антимикроб.

- химиотер. 2004. Т.6, №4. С.394-396.
73. Клясова, Г.А., Петрова, Н.А., Толкачева, Н.Р. Лечение итраконазолом в суспензии орофарингеального кандидоза у иммунокомпромитированных больных // Гематол. и трансфузиол., 2004. Т.49, № 1. С. 12-15.
74. Клясова, Г.А., Сперанская, Л.Л., Миронова, А.В. и др. Применение сульперазона у иммунокомпромитированных больных // Гематол. и трансфузиол., 2007. Т.52, № 1. С. 11-18.
75. Ковалева, Л.Г. Острый лейкоз М.: Медицина, 1990. 245с.
76. Конов, Ю.В. Дисбиозы и их коррекция // Consilium Medicum 2005. Т 7, №6. С.432- 437.
77. Конов, И.Я., Сорвачева, Т.Н., Пашкевич, В.В. Пребиотики в составе заменителей женского молока и кишечная микрофлора: клинико-лабораторное изучение детской молочной смеси «Нутрилон-1» с пребиотиками // Педиатрия. 2004. № 6. С. 38-41.
78. Копанев, Ю.А. Значение кишечной микрофлоры для здоровья человека. Роль пробиотиков и пребиотиков для коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза // Трудный пациент. 2008. № 11. С.39-42.
79. Королюк, А.М. Пробиотики и пробиотические продукты функционального питания: требования к качеству и практическое применение // Вестник. 2002. №2. С. 8-11.
80. Коршунов, В.М., Володин, Н.Н., Агафонова, С.А. и др. Влияние пробиотиков и биотерапевтических препаратов на иммунную систему организма-хозяина // Педиатрия. 2002. №5. С. 92-99.
81. Коршунов, В.М., Володин, Н.Н., Ефимов, Б.А. Дисбактериозы кишечника // Детская больница. 2000. №1. С. 66-74.
82. Костюкевич, О.И. Современные представления о микробиоценозе кишечника. Дисбактериоз и его коррекция // Русский медицинский журнал. 2007. №28,Т.15. С. 2176.
83. Кочемасов, В.В., Саутина, В.О., Воробьев, А.И. Приоритетные направления развития фундаментальных научных исследований по проблеме

- гемобластозов до 2010г. // Гематол. и трансфузиол. 2007. Т.52, № 5. С. 21-25.
84. Ладодо, К.С. Рациональное питание детей раннего возраста. Монография. М., 2009. С. 265–72.
 85. Лившиц, М.С. Влияние постцитостатических лейко-нейтропений и обусловленных ими осложнений на результаты лечения детского острого лимфобластного лейкоза (протокол РЕСО-92): автореф. дис... канд. мед. наук. СПб, 2005. 22с.
 86. Лобзин, Ю.В., Макарова, В.Г., Корвякова, Е.Р. и др. Дисбактериоз кишечника Санкт-Петербург: Фолиант, 2003. 256 с.
 87. Логинова, Н.В., Непокульчицкая, Н.В. Поражение органов пищеварения у детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом // Педиатрия. 2011. N 4. С.27-31.
 88. Лория, С.С., Семочкин, СВ., Румянцев, А.Г., Тюкалова, Н.Р. Лечение острого лимфобластного лейкоза и лимфогранулематоза по протоколам, используемым в детской практике: усовершенствованная медицинская технология. М.; 2005. 33с.
 89. Луныкова, М.А. Коррекция анемии у детей с лимфобластным лейкозом в период проведения полихимиотерапии по протоколу ALL BFM 90m с использованием рекомбинантного человеческого эритропоэтина: автореф. дис... канд. мед. наук. Рязань, 2013. 33 с.
 90. Малкоч, А.В., Бельмер, С.В., Ардатская, М.Д., Минушкин, О.Н. Значение пребиотиков для функционирования кишечной микрофлоры, клинический опыт применения препарата Дюфалак (лактозула) // Детская гастроэнтерология. 2006. № 5. С.2-7.
 91. Малов, В.А., Гюлазян, Н.М. Микробиоценоз желудочно-кишечного тракта: современное состояние проблемы // Лечащий врач. 2007. № 6. С. 10-14.
 92. Маковецкая, Г.А., Балмасова, И.П., Жесткова, В.В. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей и их коррекция: учебное пособие Самара: СамГМУ, 2000. 23 с.

93. Максимов, И.К. Калинин, А.В., Рукавицин, О.А. и др. Оценка эффективности препарата Дюфалак при проведении полихимиотерапии у больных с заболеваниями системы крови // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. №1. С. 127.
94. Максимов, И.К. Состояние микрофлоры кишечника у больных опухолевыми заболеваниями системы крови // Клиническая медицина. 2005. №2. С. 48-53.
95. Маянский, А.Н. Дисбактериоз: иллюзии и реальность // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000.Т.2, №2. С. 61-64.
96. Мескина, Е.Р., Трофименко, Е.В. Эффективность пребиотической дозы лактулозы в составе функциональной питания детей первого года жизни с энтероколитом и дисбиозом кишечника. // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т.10, №4. С.105-110.
97. Мигаль, Н.В., Буглова, С.Е., Белевцев, М.В. и др. Профилактическое использование внутривенного иммуноглобулина для предупреждения инфекционных осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом // Гематология и трансфузиология. 2005. Т.50, № 2. С. 3-7.
98. Михайлова, И.А. Прогнозирование постцитостатических тяжелых инфекционных и геморрагических осложнений у больных острыми лейкозами (использование компьютерной программы «ГЕМА»): автореф. дис... канд. мед. наук. СПб, 2000. 25 с.
99. Мухина, Ю.Г. Особенности микроэкологии пищеварительного тракта у детей. К проблеме дисбактериоза // Детская больница. 2000. №2. С. 52-55.
100. Набиев, З.Н. Нарушение функции кишечника при пороках развития пищеварительной системы у детей // Педиатрия и детская хирургия. 2010. №3. С. 46-49.
101. Набиев, З.Н. Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе у детей // Педиатрия и детская хирургия. 2011. №1. С. 51-55.
102. Нетребенко, О.К. Питание грудного ребенка и кишечная микрофлора // Педиатрия. 2005. №3. С. 53-57.

103. Нетребенко, О.К. Пробиотики и пребиотики в питании детей грудного возраста // Педиатрия. 2007. Т.86, №1. С. 80-86.
104. Николаева, Т.Н., Зорина, В.В., Бондаренко, В.М. Иммуномодулирующая и антиканцерогенная активность нормальной лактофлоры кишечника // Эксперим. клин, гастроэнтерол. 2004. № 4. С.39-43.
105. Новокшенов, А.А., Соколова, Н.В., Бережкова, Т.В. и др. Клиническая эффективность и воздействие на микробиоценоз кишечника пробиотика Аципол в комплексной терапии ОКИ у детей // Педиатрия. 2007. Т.86, №2. С. 87-92.
106. Осипова, Е.Ю., Астрелина, Т.А., Румянцев, С.А. и др. Прогностическое значение уровня спонтанного апоптоза лимфобластов при оценке ответа на индукционную терапию ОЛЛ у детей // Гематология и трансфузиология. 2003. №3. С. 16-19.
107. Парфенов, А.И., Ручкина, И.Н., Атауллаханов, Р.И. Активатор местного иммунитета Гепон в комплексной терапии дисбиотических нарушений кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. №3. С. 5-11.
108. Парфенов, А.И., Ручкина, И.Н., Осипов, Г.Н. Роль дисбиотических нарушений в этиологии и патогенезе синдрома раздраженного кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. №31. С. 57.
109. Пешикова, М.В. Клинико-иммунологические особенности инфекционных осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом и не В-клеточными лимфомами, получающие химиотерапию по протоколу ВФМ-ALL-90(М): автореф. дис... канд. мед. наук. Челябинск, 2004. 22с.
110. Рахматова, Р.А. Картина микробной колонизации и методы деконтаминации у детей раннего возраста с пороками развития толстой кишки // Известия Академии наук Таджикистана 2010. №2. С. 61-65.
111. Рахматова, Р.А. Синдром энтеральной недостаточности и его коррекция при кишечной инфекции // Педиатрия и детская хирургия. 2011. №1. С. 14-17.

112. Румянцев, А.Г., Самочатова, Е.В. Гематология/онкология детского возраста: практическое руководство. М.: Медпрактика, 2004. 792с.
113. Савченко, В.Г., Паровичникова, Е.Н. Острый промиелоцитарный лейкоз. Лечение острых лейкозов. М.: Медпресс-информ, 2004. С.64-110.
114. Сакаева, Д.Д. Нейтропения при комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей и методы их коррекции // Гематол. и трансфузиол. 2003. Т.48, № 5. С. 5-8.
115. Саркисян, Г.П., Булычева, Т.И., Караполян, С.Р. Возможности ранней диагностики опухолей // Тер. архив. 2005. №4. С.33-37.
116. Саркисян, Г.П. Трудности дифференциальной диагностики острого лимфобластного и малодифференцированной формы острого миелоидного лейкоза // Материалы конф. «Новое в гематологии и клинической трансфузиологии». М., 2003. С.56-57.
117. Серебрякова, И.Н., Тупицин, Н.Н. Острый мегакардиобластный лейкоз у детей // Перинатология и педиатрия, 2008. №6. С.7-12.
118. Сидоренко, Л.В., Суходолец, С.Н., Кирсанов, В.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями подростков в Оренбургской области за период 1995-2004 годы // Актуальные проблемы педиатрии. К 40-летию Областной детской клинической больницы. Оренбург, 2005. С.131-132.
119. Сидоренко, Л.В., Боброва, И.Н., Панькова, И.Е., Суходолец, С.Н. Онкопедиатрическая помощь и структура злокачественных новообразований детей от 0 до 14 лет в Оренбургской области // Актуальные проблемы педиатрии. К 40-летию Областной детской клинической больницы. Оренбург, 2005. С. 134-137.
120. Скоробогатова, Е.В., Пашанов, Е.Д., Балашов, Д.Н. Проблемы грибковой инфекции и опыт применения препарата Кансидас в комбинированной противогрибковой терапии при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей // Детская больница. 2005. №3. С. 10-12.
121. Смирнова, О.В., Манчук, В.Т. Особенности клеток иммунной системы при остром лимфобластном лейкозе // Медицинская иммунология. 2013.-N 6.

С.577-584.

122. Сперанская, Л.Л., Миронова, А.В., Масчан, А.А. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпромитированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности // Гематол. и трансфузиол. 2007. Т.52, № 1. С. 14-18.
123. Степанова, Ж.В. Кандидоз слизистых оболочек и гладкой кожи. М., 2005. 10с.
124. Тепаев, Р.Ф. Факторы прогноза у детей с острым лимфобластным лейкозом // Российский педиатрический журнал. 2003. №3. С.47-50.
125. Теплякова, Е.Д., Сависько, А.А., Асланян, К.С., Шестопапов, А.В., Гончарова, Л.В. Развитие ранних признаков эндотелиальной дисфункции у детей, находящихся в длительной ремиссии острого лимфобластного лейкоза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. N 2. С.19-23.
126. Тупицин, Н.Н. Иммунодиагностика гемобластозов: Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001. С.124-146.
127. Урмаева, М.М., Митюшкина, Т.А., Тимаков, А.М. Инфекционные осложнения у детей с гемобластозами // Гематол. и трансфузиол. 1999. Т.44, № 1. С. 38-39.
128. Урсова, Н.И., Римарчук, Г.В., Щеплягина, Л.А. Дисбактериоз толстой кишки у детей: современные аспекты изучения проблемы, принципы коррекции: учебное пособие. М.: МОНИКИ, 2002. 56 с.
129. Урсова, Н.И., Римарчук, Г.В., Савицкая, К.И. Проблема нарушений микробиоценоза у детей и их коррекция // Практикующий врач. 2001. №1. С. 33-35.
130. Урсова, Н.И. Роль и место пробиотиков в лечении и профилактике различных заболеваний и состояний, обусловленных дисбиотическими нарушениями кишечника: научный обзор. М., 2002. 28с.
131. Урсова, Н.И. Базовые функции кишечной микрофлоры и формирование микробиоценоза у детей // Практика педиатра. 2006. №3. С.30-37.

132. Феклисова, Л.В. Отраслевой стандарт и протокол ведения больных с дисбактериозом кишечника // Тезисы докладов научно-практического семинара «Индивидуальные подходы к проблеме дисбактериоза». М., 2003. С.3-7.
133. Филина, О.Ю., Торубирова, Н.А., Семикина, Е.Л. и др. Миелодиспластические заболевания у детей: варианты клинического течения и биологические особенности кроветворения // Гематология и трансфузиология. 2005. №3. С.3-8.
134. Хавкин, А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // Русский медицинский журнал. 2003. № 3. С. 122-125.
135. Хавкин, А.И., Жихарева, Н.С. Коррекция функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. 2005. № 5(4). С. 88–91.
136. Хавкин, А.И. Микрофлора пищеварительного тракта и фонд социальной педиатрии. 2006. С.415.
137. Холодова, И.Н., Ильенко, Л.И., Демин, В.Ф. и др. Новые возможности диагностики и лечения дисбиотических нарушений кишечника у детей // Детская гастроэнтерология и нутрициология. 2003. Т.II, №20. С. 1124-1125.
138. Хорошилов, Н.В. Иммунотерапевтические аспекты применения пробиотиков в клинической практике.//Лечащий врач. 2003. № 2. С.71-74.
139. Хусейнов, З.Х. Коррекция нутритивной недостаточности с острым лимфобластным лейкозом у детей // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. Душанбе. 2012. №3. С. 70-73.
140. Хусейнов, З.Х. Применение антиоксидантов в комплексном лечении лимфобластного лейкоза после химиотерапия // Перинатология и педиатрия Азербайджана. 2013. №3. С. 36-39.
141. Цуканов, В.В., Селиверстова, Е.В., Догадин, С.А. Клинико-биохимическая характеристика заболеваний желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом // Клиническая медицина. 2005. № 4. С. 40-42.
142. Черданцева, Г.А., Билимова, С.И. Характеристика биологических свойств

- энтерококков различного происхождения // Микробиол. 2002. №4. С. 101-104.
143. Чуданова, Т.В., Абдулкадыров, К.М., Чеботкевич, В.Н. Особенности применения цефепима в комбинации с амикацином в режиме эмпирической антибактериальной терапии у больных различными формами гемобластозов // Антибиотики и химиотерапия. 2003. Т.48, №7. С. 3-9.
144. Шевола, Д., Дмитриева, Н.В., Петухова, И.Н. и др. Инфекции желудочно-кишечного тракта у онкологических больных: современные подходы к лечению // Современная онкология. 2003. Т.5, №3. С. 3-7.
145. Шевяков, М.А., Соболев, А.В. Иммуномодуляция пробиотиками: спектр клинического приложения и условия эффективности. // Трудный пациент. 2013. №11. С.43-47.
146. Шульпекова, Ю.О. Избыточный бактериальный рост в кишечнике: патогенетические особенности и лечебные подходы // Русск. мед. журн. 2003. Т.11, № 5. С.281-285.
147. Abbas, J., Bodey, G.P., Hanna, Y.A. *Candida krusei* fungemia. An escalating serious infection in immunocompromised patients // Arch Intern Med. 2000. № 160(17). P.2659-64.
148. Alexander, J.W., Botce, S.T., Babcock, G.F. et al. The process of microbial translocation // Arch. Surg. 1990. Vol.212. P.496-512.
149. Bengmark, S., Martindale, R. Prebiotics and Symbiotic in Clinical Medicine // Nutrition in Clinical Practice. 2005. Vol. 20, No.2. P.244-261.
150. Berg, R.D. Translocation of indigenous bacteria from the intestinal tract In: The Intestinal Microflora in Health and Disease. Academic Press, New York, 1983. P.333-352.
151. Bezkorovainy, A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut // Am.J. Clin. Nutr. 2001. V.73, S.2. P.399-405.
152. Bleyer, W.A. Overview: Cancer in adolescents and young adults: Epidemiology, diagnosis, treatment, survival, and importance of clinical trials // Med. Pediat Oncol. 2002. Vol.38. P.1-10.

153. Boehm, G., Jelinek, J., Stahl, B., Boder, P. et al. Influence of Prebiotics on the Human Immune System (GALT) Recent Patents on Inflammation // Allergy Drug Discovery. 2008. Vol.2, N.2. P.149-153(5).
154. Prebiotics in infant formulas. // J. Clin Gastroenterol. 2004. Vol.38 (6 Suppl). P.76-9.
155. Bouchnic, Y. et al. Lactulose ingestion increases fecal bifid bacteria counts. A randomized double blind study in healthy humans // Eur. J. Nutr. 2004. Vol.58. P.462-66.
156. Broussard, E.K., Surawicz, C.M. Probiotics and prebiotics in clinical practice. Nutr Clin Care. 2004. Vol.7(3). P.104-13.
157. Brown, D.T., Tuohy, K.M. Inulin: a prebiotic functional food ingredient. Food Science & Technology Bulletin // Functional Foods. 2006. N3. P.31-46.
158. Burns, A. J., Rowland I.R. Anti-carcinogenicity of probiotics and prebiotics // Curr. Issues intest.Microbiol. 2000. Vol.1. P.13-24.
159. Chiu, H.H., Huang, L.M. Bacteremia and fungemia in hematological and oncological children with neutropenia fever: two-year study in a medical center // J. Microbiol. Immunol. Infect. 1998. №31(2). P.101-106.
160. Cummings, J.H., Macfarlane, G.T., Englyst, H.N. Prebiotics digestion and fermentation. // Am.J. Clin. Nutr. 2001. Vol.73 (suppl.). P.415-420.
161. Deitch, E.A., The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure // Arch. Clin. Microbiol. Rev. 1991. V.4. P.80-128.
162. Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. // Science. 2005. Vol.308. P.1635-1638.
163. Farrell, R., LaMont, J.T. Microbial factors in inflammatory bowel disease // Gastroenterol Clin. North. Am. 2002. Vol.31. P.41-62.
164. Fava, F., Gitau, R., Lovegrove, J., Tuohy, K.M. The gut microflora and lipid metabolism: implications for human health // Current Medicinal Chemistry. 2006. Vol.13. P.3005-3021
165. Fedorak, R.N., Madsen, K.L. Probiotics and Prebiotics in Gastrointestinal

- Disorders. // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2004. Vol. 20(2). P.146-155.
166. Fink, F.M., Gadner, H. Acute leukemia in childhood. // *Wien-Med-Wochenschr.* -1991. Vol. 141(9-10). P. 190-195.
167. Francic, A. Oligofructose-enriched Inulin stimulates calcium absorption and bone mineralisation // *Nutrition Bulletin.* 2006. Vol.31 (4). P.341-345.
168. Gialdroni Grassi, G., Grassi, C. Clinical application of macrolides and azalides in Legionella, Mycoplasma, and Chlamydia respiratory infections. *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice.* New York, 1995. P.95-119.
169. Gibson, G.R., Probert, H.M., Van Loo, J.A. E., Roberfroid, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of prebiotics // *Nutr Res Rev.* 2004. Vol.17. P.257-259.
170. Gibson, G.R., McCartney, A.L., Rastall, R.A. Prebiotics and resistance to gastrointestinal infections. // *Br. J. Nutr.* 2005. Vol.93 (Suppl 1). P.31-34.
171. Gorbach, S.L. Probiotics and gastrointestinal health. // *Am.J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 1. P.2-4.
172. Grill, J.P., Cayuenla, C, Antoine, J.M. et al. Effect of Lactobacillus amylovorus and Bifidobacterium breve on cholesterol // *Lett. Appl. Microbiol.* 2000. Vol.31(2). P.154-156.
173. Guarner, F. Inulin and oligofructose: impact on intestinal diseases and disorders // *Br. J. Nutr.* 2005. Vol.93 (Suppl 1). P.61-65.
174. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization) Working Group. London, Ontario, Canada, 2002.
175. Hamer, H.M., Jonkers, D., Vanhoutvin S. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function. // *Aliment Pharmacol Ther.* 2008. Vol. 28(2). P.10419
176. Hunter J.O., Madden. J.A. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics. // *Br. J. Nutr.*2002. Vol.88. (suppl. D). P.67-72.

177. Ishibashi, N., Ymazaki, S. Probiotics and safety // *Am.J. Clin. Nutr.* 2001. Vol.73(suppl). P.465-470.
178. Isolauri, E., Sutas, Y., Kankaanpaa, P. et al. Probiotics: effects on immunity. // *J. Clin. Nutr.* 2001. Vol.73 (suppl. 2). P.444-505.
179. Jacobs, R.F., Schutze, G.E., Young, R.A. et.al. Antimicrobial agents. Principles and Practice of Pediatric Infections Diseases. New York, 1997. P.1604-1662.
180. Janben, T., Schwarz, C, Preikschat, P. et al. Virulence-associated genes inavian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) isolated from internal organs of poultry having died from colibacillosis // *Int. J. Med. Microbiol.* 2001. V. 291(5). P.371-378.
181. Langlands, S.J., Hopkins, M.J., Coleman, N., Cummings, J.H. Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel. // *Gut.* 2004. Vol.53. P.1610-1616.
182. Lebenthal, E., Lebenthal, Y. Probiotics An important therapeutic concept awaiting validation. // *IMAJ.* 2002. N4. P.374-375.
183. Ley, R.E., Turnbaugh, P.J., Klein S., Gordon J.I. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006.
184. Lidin-Janson, G., Hauson, L.A., Kajser, B. et al. Comparition of *E. coli* from bacteriuric patients with those from feces of healthy schoolchildren// *J. inf.dis.*1977. N136. P.346-353.
185. Macfarlane, G.T.; Steed, H.; Macfarlane, S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics // *J. of Applied Microbiology.* 2008. Vol.104. P.305-344(40).
186. Manning, T.S., Gibson, G.R. Microbial-gut interactions in health and disease. Prebiotics. // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004. Vol.18(2). P.287-98.
187. Marshall, J.C. // *Current Opine Clin. Nutr. Metab. Care.* 1999. N2(5). P.405-411.
188. Martino, R., Ramila, E., Capdevila, J.A. Bacteremia caused by *Capnocytophaga* species in patients with neutropenia and cancer: results of a multicenter studi // *Clin Infect Dis.* 2001. №33(4). P.20-22.
189. Maschmeyer, G., Glasmacher, A. Pharmacological properties and efficacy of

- recently licensed systemic antifungal, caspofungin // *J. Hematology and Oncology*. 2005. №11. P.227-234.
190. McKeivith, B. Inulin and oligofructose: feel good factors for health and well-being. // *Nutrition Bulletin*. 2004. Vol.29, N2, P.164-167(4).
191. Mercenier, A., Pavan, S., Pot B. Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. // *Curr. Pharm.Des.* 2003. V.9, S.2. P.175-191.
192. Micozzi, A., Venditti, M., Monaco, M. Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies // *Clin. Infect. Dis.* 2000. №31 (3). P.705-11.
193. Paul, L., McCormack, Caroline, M. Perry. Caspofungin. A Review of its Use in the Treatment of Fungal Infections // *Adis Drug Evaluation*. 2005. №65(14). P.2049-2068.
194. Pereira, D.I., Gibson, G.R. Effect of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans//*Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2002. Vol.37(4). P.259-281.
195. Pool-Zobel, B. L., Sauer, J. Overview of Experimental Data on Reduction of Colorectal Cancer Risk by Inulin-Type Fructans // *J. Nutr.* 2007. Vol.137(11). P.2580 -2584.
196. Preid, M.G., Vonlc, R.J., Sun, X. et al. The physiology of colonic metabolism. Possibilities for interventions with pre- and probiotics // *Eur. J. Nutr.* 2002 Suppl. 1. P.12-110.
197. Reid, G. Safety, of *Lactobacillus* strains as probiotic agents. // *Clin. Infect. Dis.* 2004. Vol.35. P.349-350.
198. Resta-Lenert, S., Barrett, K.E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection // *Gut*. 2003. V.52, S.7. P.988-997.
199. Rhee, Y.K., Han, M.J., Choi, E.C. et al. Hypocholesterolemic activity of *Bifidobacteria* isolated from a healthy Korean//*Arch. Farm. Res.* 2002. Vol.25(5). P.681-684.
200. Roberfroid, M.B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol.71(6). Suppl. P.1682-87.

201. Roberfroid, M.B., Marcel B. Introducing Inulin-type Fructans // *British Journal of Nutrition*. 2005. Vol.93, S.1. P.13-25.
202. Roberfroid, M.B. Prebiotics: The Concept Revisited // *J. Nutr.* 2007. Vol.137 (3). P.830 -837.
203. Saavedra, J.M. Clinical applications of probiotic agents // *Am.J. Clin. Nutr.* 2004. V. 73, S. 6. P.1147-1 151.
204. Shapiro, H.M. *Practical Flow Cytometry*, 4th ed Wiley-Liss. 2003.720 p.
205. Stock, W., Sather, H., Dodge, R.K., et al. Outcome of adolescents and young adults with ALL: A comparison of Children's Cancer Group (CCG) and Cancer and Leukemia Group G (CALGB) Regiments. // *Blood*. 2000.Vol.96. P.467.
206. Tannock, G.W., Munro, K., Bibiloni, R., Simon, M.A., Hargreaves, P., Gopal, P., Harmsen, H., Welling, G. Impact of consumption of oligosaccharide-containing biscuits on the fecal microbiota of humans. // *Appl. Environ. Microbiol.* 2004. Vol.70. P.2129-2136.
207. Taper, H.S., Roberfroid, M.B. Possible adjuvant cancer therapy by two prebiotics-Inulin or oligofructose. // *In Vivo*. 2005.Vol.19. P.201-204.
208. Tomasik, P. Probiotics and prebiotics. // *Cereal. Chem.*, 2003, V.80, S.2. P.113-117.
209. Tuohy, K.M. Inulin-type fructans in healthy aging. // *Journal of Nutrition*. 2007. Vol. 137(11). P.2590-2593.
210. Tuohy, K.M, Zeimer, C.J., Klinder, A. et al. A Human Volunteer Study to Determine the Prebiotic Effect of Lactulose Powder on Human Microbiota // *Microb. Ecol. Health. Dis.* 2002.V.14. P.165-173.
211. Veereman-Wauters, G. Application of prebiotics in infant foods // *Br. J. Nutr.* 2005. Vol.93, Suppl 1. P.57-60.
212. Zinner, S.H. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria // *Clin. Infect. Dis.* 1999. Vol.29. P. 495-502.