

УДК 616.155.392-036.11-07: 616.34-008.87 + 616.37-008.1]-036.1-037

КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ: КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О. В. Голубева*, **О. В. Хлынова**

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера, г. Пермь, Российская Федерация

INTESTINAL MICROBIOM AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF PANCREATIC GLAND IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA: CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE (REVIEW OF LITERATURE)

O. V. Golubeva*, **O. V. Khlynova**

Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Проводится анализ результатов отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучению значимости происходящих изменений у больных с острыми лейкозами (ОЛ) в состоянии кишечной микробиоты и в функционировании поджелудочной железы (ПЖ). Данные материалы представляют особый интерес в прогнозировании и лечении осложнений у больных с ОЛ, включая тяжелый диарейный синдром и ряд инфекционных процессов. Более того, представленные данные могут стать мотивацией к поиску новых схем по коррекции выявляемых нарушений в состоянии кишечной микрофлоры и деятельности ПЖ. Более того, это может привести и к изменению тактики ведения таких больных.

Ключевые слова. Кишечная микробиота, функциональная активность поджелудочной железы, острый лейкоз.

Analysis of the results of native and foreign studies devoted to investigation of significance of changes in intestinal microbiota state and pancreatic gland (PG) functioning in patients with acute leukemia (AL) is presented in the paper. These materials are especially interesting for prognosis and treatment of complications in AL patients including severe diarrheal syndrome and a number of infectious processes. Besides, the data presented can be motivation to search of new schemes on correction of the detected disorders in the state of intestinal microflora and PG functioning. It can lead to changes in tactics of patients' management.

Key words. Intestinal microbiota, functional activity of pancreatic gland, acute leukemia.

© Голубева О. В., Хлынова О. В., 2015

e-mail: esia.golubewa@yandex.ru

тел. 8 (342) 239 30 25

[Голубева О. В. (*контактное лицо) – аспирант кафедры госпитальной терапии; Хлынова О. В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии].

Состояние тотальной иммуносупрессии, индуцированной полихимиотерапией (ПХТ) у больных острыми лейкозами (ОЛ), создает угрозу развития у них инфекционных осложнений на любом этапе терапии, максимальная частота которых составляет 80 % и более [19]. Подавляющее большинство инфекций, встречающихся у данных больных, вызваны возбудителями эндогенной флоры, основным резервуаром которых является кишечный биотоп.

Многие осложнения, связанные с активацией факультативной микрофлоры и нередко транслокацией через кишечную стенку, являются результатом влияния ряда патогенетических факторов [9, 39]. Основными из них являются следующие: повреждение слизистой оболочки цитостатиками и глюкокортикоидами; местное иммунодепрессивное действие; прямое повреждающее действие антибиотиков на кишечную микрофлору; нейтропения; нарушение местной микроциркуляции; лейкомицетическая инфильтрация лимфоидных структур кишечника, в результате которой происходит продукция эндотоксинов с развитием некроза, кровотечения, бактериемии [34, 39]. Подтверждением комплексного происхождения кишечных осложнений у больных ОЛ являются данные ряда авторов о возможном их развитии у данной категории лиц и без проведения цитостатической терапии [10, 38]. Важно отметить, что мукозная микрофлора, колонизирующая пристеночную зону слизистой оболочки кишечника, находится в тесной взаимосвязи с подлежащими структурами, с которыми осуществляется функциональная и органическая взаимосвязь, что позволяет объединить их в единый микробно-тканевой комплекс [17]. В то же время иммунитет слизистой оболочки базируется на выработке плазматическими клетками в слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), соотношение которых равно соответственно 20: 3: 1 [11].

Патогенез поражения кишечника, обусловленного проводимой ПХТ, имеет фазо-

вый характер [9]. Первая фаза соответствует повреждению большого количества клеток с высвобождением цитокинов, что приводит к поражению эндотелия, местному вазоспазму, отеку и воспалению поврежденных тканей. На данном этапе клетки эпителиального слоя сохраняют способность к пролиферации, а также герметичность за счет наличия между ними плотных контактов (*zonula occludens*) [12]. Характерным клиническим проявлением данной фазы является секреторная диарея. Диарейный синдром, который часто воспринимается клиницистами как единственное клинически значимое проявление мукозита, нередко развивается в случае нарушения клеточного метаболизма, в то время как барьерная функция страдает незначительно. Секреторный тип диареи, имеющей четкую взаимосвязь с приемом пищи, наиболее характерен для пациентов, получающих антрациклины (даунорубин, митоксантрон), являющиеся неотъемлемым компонентом стандартных индукционных схем ПХТ ОЛ [9, 10].

В следующую эпителиальную фазу происходит остановка деления и ускоренная гибель стволовых клеток, результатом которой является атрофия и нарушение структуры эпителиальной выстилки. На третьем этапе, соответствующем язвенно-некротической фазе – крайней степени цитостатического поражения кишечника, формируются дефекты слизистых с возможным присоединением вторичной инфекции. При гистологическом исследовании выявляются изъязвления, кровоизлияния и некрозы в кишечной стенке, а также большое количество микроорганизмов, пенетрирующих стенку кишки [9, 10]. Деэпителизированная кишечная стенка, ввиду отсутствия способности оказывать сопротивление микроорганизмам, может являться единственным источником инфекции. Одним из наиболее ярких примеров клинического проявления данного этапа поражения кишечника у больных ОЛ является некротизирующий энтероко-

лит (НЭ), встречающийся в литературе под названием «нейтропенический энтероколит» или «некротизирующая энтеропатия» [10].

Наблюдаемая при НЭ системная инфекция часто отличается молниеносным течением, так как обусловлена высокопатогенными грамотрицательными микроорганизмами и их токсинами, в большом количестве попадающими из просвета кишечника в кровь [9, 10, 40]. К примеру, благодаря способности проникать в ткани и тканевые жидкости представители семейства *Enterobacteriaceae* составляют до 80 % от всех клинических изолятов грамотрицательных бактерий, являясь этиологическим фактором 50 % случаев септицемии [28]. На современном этапе как патогенез НЭ, так и его истинная частота не известны [30]. Также не существует четких общепринятых критериев диагностики данного синдрома [8, 10, 41].

На современном этапе в результате проведенного мультицентрового исследования на базе семи онкогематологических центров сформировано новое понятие – «кишечный синдром, ассоциированный с химиотерапией» (CABS) как достоверный фактор риска urgentных состояний и смертельного исхода заболевания [46]. Исходя из данных современной литературы, достаточно остро стоит проблема лечебно-профилактических мероприятий в отношении одних из наиболее часто возникающих осложнений на фоне нейтропении: диареи и НЭ. Особенно это касается случаев, когда не все признанные ранее критерии НЭ присутствуют в клинике кишечного осложнения [42, 47]. Так, в рамках понятия CABS авторы обосновывают наибольшую эффективность признака снижения двигательной активности кишечника в течение 72 часов и более вместо признака утолщения кишечной стенки в случае решения вопроса об интенсификации суппортивной терапии [13, 26, 43].

Известно, что клинические проявления инфекционного процесса у больных ОЛ крайне скудные, а фебрильная лихорадка в 50–70 %

случаев является его единственным проявлением. Это оправдывает эмпирический подход и активное применение антибиотиков широкого спектра у данной категории больных [19]. Это, в свою очередь, относит их к группе риска по развитию псевдомембранозного колита (ПМК). В большинстве случаев ПМК происходит выделение *Clostridium difficile* в фекалиях [10]. Колонизация кишечника данным патогеном, проявляющим природную устойчивость практически ко всем антимикробным препаратам (АМП), характерна для пациентов, длительно пребывающих в стационаре [23, 36]. Современные данные свидетельствуют о том, что повышенная частота, тяжесть проявлений, риск рецидива, составляющий в целом 20–60 %, а также рефрактерность к стандартной терапии связаны со штаммом NAP1 [29, 44].

Известно, что методов, которые позволили бы напрямую уменьшать степень цитостатического повреждения кишечной стенки, не существует. Обнадёживающие данные, ранее полученные в отношении интерлейкина и других биологических модификаторов, не нашли применения у больных ОЛ в связи с рядом побочных эффектов [9, 22, 31]. Таким образом, актуальность вопроса лечебно-профилактических мероприятий для уменьшения количества осложнений, в частности со стороны ЖКТ, возникающих на фоне нейтропении, не вызывает сомнения. Основными аспектами данной проблемы являются: рациональная АБТ и синдромальная суппортивная терапия [2, 3, 23].

Вопрос о рациональной АБТ становится достаточно сложным в современной клинической практике, включая выбор препаратов для больных ОЛ. На то существует много причин, включая вопрос о множественной генетической устойчивости, в частности в биопленках бактериальных агентов [2, 20]. Биопленочные бактерии демонстрируют основные формы антибиотикорезистентности и способны выживать при воздействиях антибиотиков в таких концентрациях, которые не могут быть

достигнуты в организме человека при стандартных терапевтических дозировках.

Кроме того, характерная множественная резистентность может быть связана с существованием в биопленках персистирующих форм бактерий (персистеров), характеризующихся сильно заторможенным метаболизмом. Следующими механизмами являются фильтрующая способность матрикса, а также индивидуальные механизмы разных популяций биопленки. Например, способность экзоцитировать везикулы с высоким содержанием бета-лактамаз, защищающих других микроорганизмов (бета-лактамазодефицитных) на расстоянии. Наиболее сложные сочетания генов резистентности имеют место в полимикробных биопленках, в которых реализуется механизм межвидовой передачи генов [25].

В современных исследованиях по вопросам антимикробной терапии онкогематологических больных отмечает эмпирический подход в выборе АМП относительный, поскольку определяется ретроспективным анализом верифицированных возбудителей. В настоящий момент достаточно подробно представлены данные о возбудителях сепсиса и их антибиотикочувствительности у пациентов в период нейтропении. Так, основными возбудителями сепсиса, по данным исследования, проведенного в 7 гематологических отделениях 5 городов России в период с 2003 по 2008 г., являются следующие: *Escherichia coli* (17,8%), коагулазонегативные стафилококки (17,4%), *Enterococcus spp.* (10,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,6%), *Klebsiella pneumoniae* (8,2%) [19].

Вместе с тем микробиологическое исследование кишечной микрофлоры, несмотря на ее существенную роль в развитии инфекционных осложнений у онкогематологических больных, рекомендуется проводить в случае наличия диарейного синдрома при условии отрицательного теста на токсин *Clostridium difficile*.

Подобная тактика объясняется трудоемкостью исследования и недостаточной ин-

формативностью. Более того, исследование на дисбиоз кишечника принято лишь в России, что, очевидно, является причиной отсутствия материалов по данному вопросу в зарубежной литературе. Что касается данных отечественной литературы, представлены результаты единичных исследований, в основном с целью обоснования назначения в рамках суппортивной терапии определенного пробиотика [19, 21].

Таким образом, очевидным является тот факт, что в основе развития кишечных осложнений у онкогематологических больных лежат дисбиотические процессы различной степени выраженности, характеризующиеся подавлением нормальной микрофлоры и активизацией «оппортунистических» микроорганизмов (стафилококки, энтерококки, синегнойная и кишечная палочка, клебсиеллы, грибы рода *Candida*), учащением вирусных инфекций (ротавирусы, аденовирусы), высоким риском транслокации в несвойственные биотопы и эндогенного инфицирования [4, 9, 19].

Кроме того, условно-патогенная микрофлора (УПМ) способна инициировать нарушения всасывания углеводов, жирных кислот, витаминов, успешно конкурировать за усвоение и утилизацию питательных веществ. Продукты метаболизма и токсины УПМ снижают дезинтоксикационную функцию печени, нарушают проницаемость кишечной стенки, а также регенерацию ее слизистого слоя, тормозят перистальтику и приводят к развитию диспепсического синдрома. Нарушение осмотического давления, в свою очередь, в просвете кишечника в результате повреждения кишечной стенки и снижения усвоения углеводов приводит к диарейному синдрому [9, 10].

Достаточно актуальным, на наш взгляд, в рамках проблемы оптимизации суппортивной терапии является вопрос патогенетической взаимосвязи между функцией поджелудочной железы (ПЖ) и нарушением микробиоты кишечника у больных ОЛ [5, 6].

Химиотерапия в современной онкогематологии является ключевым компонентом лечения. Длительность терапии, большой риск различных осложнений создают актуальность проблемы профилактики и лечения токсических реакций у больных ОЛ.

Известно, что наиболее чувствительными к действию цитостатических препаратов являются молодые, быстро делящиеся ткани. К их числу относят эпителий ЖКТ и экзокринных желез. Частота встречаемости гастроинтестинальной токсичности достигает 90 %. Несвоевременная и неадекватная коррекция сопроводительной терапии может усугубить тяжесть осложнений, а в некоторых ситуациях прекратить или изменить схему ПХТ и, как следствие, ухудшить ближайшие и отдаленные прогнозы [14]. Изучение данного вопроса оправдано применением панкреатотоксических цитостатических препаратов в программной ПХТ данной группы пациентов, а также прямое и/или опосредованное участие ПЖ в поддержании кишечного гомеостаза. При этом сведения, объясняющие коморбидность панкреатита с нарушениями кишечной микробиоты, неоднозначны и относятся большинством авторов к понятию острого лекарственного панкреатита (ЛП) [7]. При этом в литературе преимущественно освещаются случаи наблюдения острой панкреатотоксичности описательного характера, на основании которых совершаются попытки классифицировать лекарственные средства (ЛС) по их потенциальной способности вызывать острый ЛП.

Так, первая классификация разработана в начале 1980-х гг. А. Mallory и Ф. Kern Jr. [37]. Позже С. D. Trivedi и С. S. Pitchumoni предложена новая классификация с учетом накопленных с 1966 по 2004 г. сообщений в литературе [45]. В 2007 г. предложена еще одна классификация (N. Badalov и соавт.), которая учитывает возможность рецидива ЛП после

возобновления приема ЛС, возможность латентного периода действия препарата [27].

Однозначного мнения о патогенезе развития острого медикаментозного панкреатита не существует. Выдвинуты предположения о его развитии в результате иммуносупрессивного, осмотического, метаболического, прессорного и тромботического действий ЛС, а также прямого токсического воздействия (глюкокортикостероиды, цитарабин), идиосинкразии (6-меркаптопурин) [35].

Вместе с тем остается открытым вопрос о нарушении внешнесекреторной функции ПЖ у больных гемобластомами и его значения в патогенезе нарушения кишечной микробиоты. Единственное крупное исследование, посвященное проблеме острой и отсроченной токсичности на фоне цитостатической терапии, установило частоту острой панкреатотоксичности в 9,1 %, развитие хронического панкреатита (в период от 12 месяцев до 5 лет) – в 20,6 % случаев [14].

Несомненно, признаки внешнесекреторной недостаточности ПЖ и, как следствие синдрома мальдигестии, могут носить как первичный, так и вторичный характер. В этом случае необходимо учитывать данные анамнеза (наличие хронического панкреатита). Вторичная ферментативная недостаточность развивается на фоне инактивации и разведения ферментов, например, в результате избыточного бактериального роста в тонкой кишке [18]. Причина может также крыться в быстром транзите кишечного содержимого, нарушении смешивания ферментов с химусом, неадекватной активизацией ферментов, в частности, липазы ПЖ [2, 17].

В любом случае, вне зависимости от ведущего механизма развития, та или иная степень ферментной недостаточности требует адекватной коррекции, в том числе и с помощью ферментной терапии, бактериальных препаратов и продуктов метаболизма самих бактерий [9, 15, 16, 33, 38].

Таким образом, с учетом накопленных экспериментальных и клинических данных сохраняется актуальным вопрос рациональной коррекции микробиоты кишечника в рамках поддержания общего гомеостаза и профилактики инфекционных осложнений у больных ОЛ. При этом одним из основных условий является комплексный подход к данной проблеме. Так, в современной литературе широко освещены вопросы об эффективности применения пре-пробиотиков, гепатопротекторов [1, 24, 32]. Однако, на наш взгляд, с учетом коморбидности функциональной недостаточности ПЖ и нарушений микробиоты, а также применения химиопрепаратов с панкреатотоксическими свойствами и одновременно продисбиотическими нежелательными эффектами у данной категории больных, необходимым является своевременная и адекватная коррекция дисфункций ПЖ на любом этапе ПХТ, помимо мероприятий по коррекции состава их кишечного микробиома.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Булгаков С. А. Дисбактериоз кишечника как следствие антибиотикотерапии и его коррекция пробиотиками. Фарматека 2013; 2: 36–40.
2. Голуб А. В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2012; 14 (1): 23–29.
3. Голуб А. В., Козлов Р. С. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2011; 13 (4): 322–334.
4. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей; под ред. А. В. Калинина, А. Ф., Логинова, А. И. Хазанова. М.: МЕДпресс-информ 2013; 848.
5. Горовиц Э. С., Токарева Е. В., Хлынова О. В., Желобов В. Г., Елькин В. Д. Комплексная оценка состояния микробиоценоза кишечника у больных хроническим панкреатитом. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2013; 4: 73–76.
6. Голубева О. В., Хлынова О. В. Функциональное состояние поджелудочной железы у больных острыми гемобластозами. Дневник Казанской медицинской школы 2013; 1: 90.
7. Гриднев А. Е., Богун Л. В. Лекарственный панкреатит. Ліки України, рго GASTRO 2011; 7: 56–60.
8. Ермолин А. Э. Дифференциальная диагностика и лечение острых и хронических лейкозов. М.: БИНОМ 2008; 202.
9. Жуков Н. В. Диарея у пациентов, получающих цитостатическую терапию. Обзор литературы. Сопроводительная терапия в онкологии 2005; 3: 2–10.
10. Клиническая онкогематология: руководство для врачей; под ред. М. А. Волковой. 2-е изд. М.: Медицина 2007; 1119.
11. Копанев Ю. А. Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза. Лечащий врач 2009; 9: 66–69.
12. Кучумова С. Ю., Полуэктова Е. А., Шентулин А. А., Ивашкин В. Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. Consilium medicum 2011; 2: 75–77.
13. Карагюлян С. Р., Шутлов С. А., Гржимоловский А. В., Шавлохов В. С., Лукина Е. А., Звонков Е. Е. Синдром острого живота при заболеваниях системы крови. Современная онкология 2011; 13 (4): 46–52.
14. Казюлин А. Н., Бяхов М. Ю., Королева И. А., Козлов С. В., Кучерявый Ю. А. Ранняя и поздняя панкреатоксичность при неоадьювантной и адьювантной химиотерапии Нер-негативного рака молочной железы: ретроспективное мультицентровое исследование. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2008; 1: 11–16.

15. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков. Детские инфекции 2007; 3: 64–69.
16. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Применение *Saccharomyces boulardii* в современной практике. Consilium medicum 2013; 15 (8): 35–38.
17. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Захаренко С.М. Дисбактериоз кишечника. Вопросы и ответы: учебно-методическое пособие. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ 2006; 63.
18. Маев И.В., Самсонов А.А., Кочетов С.А., Павлеева Е.Е. Дифференцированная ферментная терапия синдрома диспепсии. Фарматека 2013; 2: 28–35.
19. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови; под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика 2012; 1052.
20. Прямчук С.Д., Фурсова Н.К., Абаев И.В., Ковалев Ю.Н., Шишкова Н.А., Печерских Э.И., Коробова О.В., Асташкин Е.И., Пачкунов Д.М., Круглов А.Н., Иванов Д.В., Сидоренко С.В., Светоч Э.А., Дятлов И.А. Генетические детерминанты устойчивости к антибактериальным средствам в нозокоммиальных штаммах *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.*, выделенных в России в 2003–2007 гг. Антибиотики и химиотерапия 2010; 55 (9–10): 3–10.
21. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Кулага Е.В., Варлан Г.В., Нуммаев Б.Г., Святославов Д.В. Энтерол (*Saccharomyces boulardii*) в лечении диареи на фоне химио- и лучевой терапии у онкологических больных. Сопроводительная терапия в онкологии 2005; 4: 14–23.
22. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний; под ред. Н. И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина 2011; 512.
23. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации. М.: Компания БОРГЕС 2012; 92.
24. Успенский Ю.П., Барышников Н.В. Мировые тенденции к расширению сферы использования пробиотиков: актуальность применения средств на основе *Bacillus subtilis*. Consilium medicum 2012; 1: 75–79.
25. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д., Лазарева А.В., Чистякова В.П. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2012; 14 (1): 51–58.
26. Bradley S.J., Weaver D.W., Maxwell N.P., Bouwman D.L. Surgical management of pseudomembranous colitis. Am. Surg. 1988; 54: 329–332.
27. Badalov N., Baradarian R., Iswara L.J., Steinberg W., Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 5: 648–661.
28. Cartoni C., Dragoni F., Micozzi A., Pescarmona E., Mecarocci S., Chirletti P., Petti M. C., Meloni G., Mandelli F. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 756–761.
29. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., Kelly C.P., Loo V.G., Mc Donald L.C., Pepin J., Wilcox M.H. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2010; 31 (5): 431–455.
30. Davila M.L. Neutropenic enterocolitis. Curr. Opin. Gastroenterol. 2006; 22: 44–47.
31. Ellis M., Zwaan F., Hedstrom U., Poynton C., Kristensen J., Juma P., Wassell J., al-Ramadi B. Recombinant human interleukin 11 and bacterial infection in patients with haemological malignant disease undergoing chemotherapy: a double-blind placebo-con-

- trolled randomized trial. *Lancet* 2003; 361: 275–280.
32. *Gill H., Prasad J.* Probiotics, immunomodulation and health benefits. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 606: 423–454.
33. *Jonkers D., Stockbrugger R.* Review article: Probiotics in gastrointestinal and liver diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26: 133–148.
34. *Kirkpatrick L.D.C., Greenberg H.M.* Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT. *Radiology* 2003; 226: 668–674.
35. *Lankisch P.G., Droge M., Gottesleben F.* Drug-induced pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995; 37: 565–567.
36. *McFarland L.V., Mulligan M.E., Kwok R.Y., Stamm W.E.* Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 204–210.
37. *Mallory A., Kern F.Jr.* Drug-induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterology* 1980; 78 (4): 813–820.
38. *Paulino A.F., Kenney R., Forman E.N., Medeiros L.J.* Typhlitis in a patient with acute lymphoblastic leukemia before the administration of chemotherapy. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1994; 16: 348.
39. *Rotterdam H., Tsang P.* Gastrointestinal disease in the immunocompromised patient. *Hum. Pathol.* 1994; 25: 1123–1140.
40. *Rogbmann M.C., McCarter R.J.Jr., Brewrink J., Cross A.S., Morris J.G.Jr.* *Clostridium difficile* infection is a risk factor for bacteremia due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) in VRE-colonized patients with acute leukemia. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 25 (5): 1056–1059.
41. *Sloas M.M., Flynn P.M., Kaste S.C., Patrick C.C.* Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience. *Clin. Infect. Dis.* 1993; 17: 484.
42. *Shaked A., Shinar E., Freund H.* Neutropenic typhlitis. A plea for conservatism. *Dis. Colon. Rectum* 1983; 26: 351–352.
43. *Shamberger R.C., Weinstein H.J., Delorey M.J., Levey R.H.* The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer* 1986; 57: 603–609.
44. *Surawicz C.M., Alexander J.* Treatment of refractory and recurrent *Clostridium difficile* infection. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8 (6): 330–339.
45. *Trivedi C.D., Pitchumoni C.S.* Drug-induced pancreatitis: an update. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005; 39 (8): 709–716.
46. *Vebreschild M.J.G.T., Meibner A.M.K., Cornely O.A., Maschmeyer G., Neumann S., Lilienfeld-Toal M., Karthaus M., Wattad M., Staib P., Hellmich M., Christ H., Vebreschild J.-J.* Clinically defined chemotherapy-associated bowel syndrome predicts severe complications and death in cancer patients. *Haematologica* 2011; 96 (12): 1855–1860.
47. *Varki A.P., Armitage J.O., Feagler J.R.* Typhlitis in acute leukemia: successful treatment by early surgical intervention. *Cancer* 1979; 43: 695–697.

Материал поступил в редакцию 20.10.2014