

Возможности ранней диагностики поражения легких при лейкозах

С.С. Дагбашян, Р.Х. Кочарян, Р.А. Бабалян

Гематологический центр им. проф. Р.О. Еоляна МЗ РА
0014, Ереван, ул. Г.Нерсисяна, 7

Ключевые слова: диагностика, пневмония, плевриты, бронхиты, нейтропения

В последние годы все большее внимание исследователей сосредоточено на создание программ, направленных на прогнозирование, своевременную диагностику и профилактику лейкозов и их осложнений. Отмечается повышение эффективности терапии, обусловленной широким применением различных схем полихимиотерапии, что, однако, сопровождается ростом числа угрожающих жизни осложнений [4]. Установлено [5], что безрецидивная 5-летняя выживаемость при острых лимфобластных лейкозах (ОЛЛ) составляет 70–80%, а при миелоидных – 50–60%. Выявлено [9], что при равной тяжести легочного поражения смертность среди больных гемобластомами выше, чем у больных без онкологической патологии. Исход критического состояния определяется прежде всего выраженностью органной патологии.

Одним из наиболее частых и грозных осложнений у гематологических больных в практике является развитие дыхательной недостаточности. В связи с этим выявление причин, вызвавших поражение легких, может способствовать повышению эффективности терапии больных острым лейкозом (ОЛ). Летальность от инфекционных осложнений в период полихимиотерапии у больных ОЛ составляет 5–20% [7].

Целью исследования являлось выяснение и изучение частоты различных форм поражения органов дыхания у больных ОЛ, установление роли бактериальной и грибковой флоры в развитии легочных осложнений для повышения эффективности проводимого лечения путем своевременной диагностики и профилактики.

Материал и методы

С целью выяснения возможностей ранней диагностики легочных осложнений при лейкомии обследованы проспективно 80 больных в возрасте

17–65 лет, госпитализированных в Гематологическом центре (ГЦ) им. проф. Р.О. Еоляна МЗ РА за 2005г. Проведен ретроспективный анализ архивных данных 130 больных ОЛ за 2002–2004гг.

С целью изучения особенностей поражения легких и развития дыхательной недостаточности у больных лейкоемией применялись программы обследования и лечения, разработанные в ГЦ Армении. Анализировались анамнестические данные, сроки возникновения клинических синдромов, наличие очагов инфекции, бактериемии. Обследование больных включало клинический анализ крови, коагулограмму, биохимические и гемодинамические показатели, рентгенографию и КТ грудной клетки. Проведены бактериологические исследования материалов, полученных из зева, носа, мокроты, бронхиальных смывов, гемокультуры. Бактериальная пневмония диагностировалась при выявлении в количественном посеве лаважа роста микроорганизмов – 10^3 КОЕ/мл и выше, микотическая пневмония – при выявлении грибов в лаваже и мокроте – 10^2 КОЕ/мл и выше, а также при микроскопии. Для оценки гуморального иммунитета исследован уровень иммуноглобулинов класса А, М и G. Диагноз ОЛ установлен на основании цитологического, иммунологического и цитогенетического исследований костного мозга. Больным проводили эмпирическую антибактериальную терапию, которую модифицировали при положительных результатах бактериологического обследования.

Результаты и обсуждение

Поражение органов дыхания и средостения у 210 больных выявлено в 31% случаев (65 больных). Исследование особенностей поражения легких и развития дыхательной недостаточности при лейкозах показало, что инфекция является основной

причиной поражения органов дыхания и летального исхода. Частота инфекционных осложнений составляет 74% (48 больных) (рис. 1). На долю пневмоний (очаговой и крупозной) приходится 49%

(31 больной) поражений. Интерстициальная пневмония выявлена у 5, хронический бронхит – 6, экссудативный плеврит – 11, туберкулез легких – 6, грибковое поражение легких – у 4 пациентов.

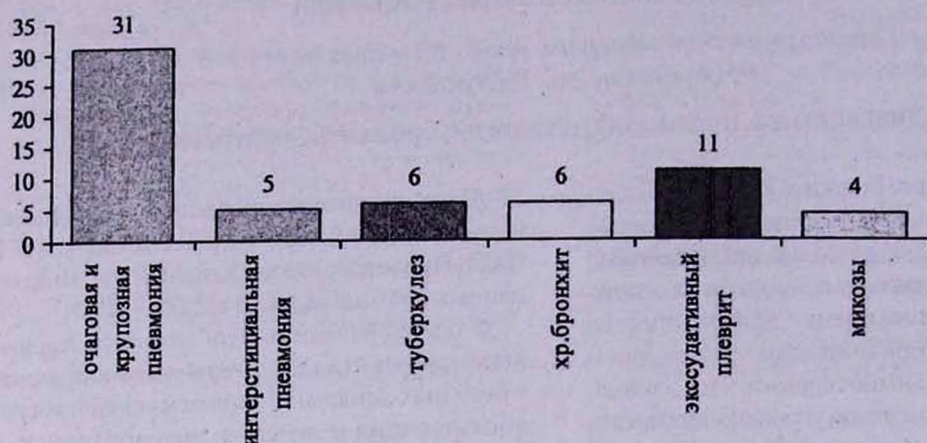


Рис. 1. Частота инфекционных поражений легких у больных ОЛ за 2002-2005гг.

Инфекционные поражения легких могут быть вызваны бактериями, грибами, вирусами, простейшими. По данным литературы [5, 7], бактерии являются наиболее частой причиной легочной патологии и обнаруживаются у 19–70% больных (табл. 1). По нашим данным, легочная патология была обусловлена не одним, а сочетанием одновременно нескольких факторов: двумя или тремя бактериальными возбудителями, сочетанием бактериальной и грибковой инфекций, сочетанием пневмонии с лейкозным поражением легких.

Большое значение в литературе уделяется факторам риска развития различных поражений легких. У больных ОЛ при проведении индукционной химиотерапии риск развития бактериальных и

грибковых пневмоний возрастает [6]. К факторам риска возникновения пневмоний относят также лечение иммуносупрессивными препаратами [11]. По современным представлениям, факторами, предрасполагающими к инфекции, являются: миело- и иммуносупрессия, повреждение естественных защитных барьеров, в частности дефицит клеточного иммунитета, гипогаммаглобулинемия, нейтропения, наличие обструктивных изменений, лейкозная интоксикация и интоксикация вследствие проводимого противоопухолевого лечения, обширные оперативные вмешательства (часто сопровождаемые массивной кровопотерей), инвазивные медицинские манипуляции [13].

Таблица 1

Респираторные инфекции в зависимости от иммунодепрессии

Основной дефицит иммунного ответа	Нейтропения (< 500), длительность < 10 дней	Нейтропения (< 500), длительность > 10 дней	Дефицит иммуноглобулинов	Дефицит Т-клеточного иммунитета
Этиология	острые лейкозы, химиотерапия	гемобластозы, химиотерапия	дисглобулинемия, хронический лимфолейкоз	лимфома, иммуносупрессоры
Инфекционные агенты	<i>Enterobacterium</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>S. Aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Aspergillus</i> <i>Candida</i>	<i>S. Pneumoniae</i> <i>H. Influenzae</i>	<i>P. Carinii</i> <i>Micobacteria</i> <i>Virus</i> <i>Toxoplasma gondii</i>

Частота острых пневмоний, как свидетельствуют данные литературы, возрастает после химиотерапии до 45% [7]. Пневмонии у больных лейкозом с момента введения полихимиотерапии стали встречаться гораздо чаще, чем изменения специфического характера. Как правило, пневмонии развивались в период индуцированной аплазии кроветворения у больных с различными очагами инфекции, с тяжелыми стоматитами, поражениями пищевода язвенно-некротического и грибкового характера. По данным авторов, бактериальные пневмонии осложняют течение постцитостатического периода у 19–22% больных ОЛ [11]. Аналогичные результаты получены у обследованных нами больных – большинство инфекций были выявлены в течение лечения (до химиотерапии – 10, после – 23). Наибольшее число инфекционных осложнений, прежде всего бактериальной и грибковой этиологии, наблюдалось у больных ОЛ с

глубокой нейтропенией при длительности >10 дней (23 больных). У большинства больных гемобластозами агранулоцитоз развивался после курса химиотерапии, и лишь у некоторых больных ОЛ – вследствие прогрессирования основного заболевания без предшествующей химиотерапии. По нашим данным, у 17 больных с агранулоцитозом развились легочные осложнения. У 16 пациентов с инфекционными легочными осложнениями, обследованных в 2005 г., выявлено существенное понижение содержания иммуноглобулинов класса А и G, что указывает на хронизацию инфекции, у 7 – выраженная гипогаммаглобулинемия.

Как было отмечено, спектр микроорганизмов, способных вызвать инфекционные осложнения у иммунокомпрометированных больных, крайне разнообразен: бактерии, грибы, в период ремиссий – вирусы и простейшие (табл. 2).

Таблица 2

Результаты микробиологического исследования различных биологических материалов у больных ОЛ

Биологический материал	Микроорганизмы		
	бактерии	грибы	микобактерии
Мокрота n = 24	++ n = 21	++ n = 17	– n = 4
Назальный секрет n = 28	++ n = 27	++ n = 14	– n = 0
Бронхиальные смывы n = 12	++ n = 11	++ n = 5	++ n = 4
Соскоб из зева n = 64	++ n = 64	++ n = 50	– n = 0
Плевральная жидкость n = 11	++ n = 8	++ n = 5	– n = 0

Следует отметить, что до сих пор нет единого мнения о характере бактериальной патогенной флоры [10–12]. Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о значительной этиологической роли бактерий в развитии ОЛ. У обследованных в 2002–2004 гг. больных ОЛ в мокроте и бронхиальных смывах из всех патогенных микроорганизмов преобладали грамположительные патогены, среди которых преобладали стрептококки. Грамположительные патогены

преобладали и в крови пациентов. У обследованных в 2005 г. больных снизилась роль стрептококковой инфекции, возросло значение грамотрицательной флоры. Так, у пациентов при микробиологическом обследовании мокроты и других биологических материалов были выявлены грамотрицательные бактерии, в частности *Enterobacterium*, *Haemophilus influenzae*.

По данным Домниковой Н.П. [2], у больных без нейтропении в различных биологических материалах

лах отмечалось выделение микрофлоры *Enterobacteriaceae* чаще, чем у больных с нейтропенией. Бактериальная флора явилась причиной развития пневмонии у 30 больных, у остальных пациентов бактериальное поражение сочеталось с грибковой инвазией. Источником инфекции является желудочно-кишечный тракт, особенно в состоянии гранулоцитопении после курсов цитостатической терапии. В 9 случаях из 24 выявлена грамотрицательная флора, в 12 – грамположительная, в 3 –

смешанная, то есть ассоциация грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и/или грибов. В 3 случаях из 9 грамотрицательные бактерии были представлены (в мокроте и смывах) семейством *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* и *Enterobacterium*. С наибольшей частотой среди грамположительных микроорганизмов выявлялись стрептококки – 5 больных (табл. 3).

Таблица 3

Таксономическая структура возбудителей инфекций, выделенных из всех патологических материалов больных с лейкозами

Возбудитель	Мокрота		Соскоб из носа		Соскоб из зева	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Грамположительный	12	50	27	96,4	44	68,7
Грамотрицательный	9	37,5	0	-	20	31,2
Грибы	17	70,8	14	50	50	78,1
Всего	24	100	28	100	64	100
Стрептококки	5	17,8	-	-	14	21,8
KHC (<i>Staphylococcus Epidermidis</i>)	4	16,6	22	78,5	7	10,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	12,5	5	17,8	12	18,7
<i>Enterobacterium</i>	2	8,3	-	-	8	12,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	12,5	-	-	3	4,7
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	16,6	-	-	9	14,1

Анализ удельного веса грибковых инфекций в общей структуре инфекционных осложнений показал, что на долю последних приходится около 38% случаев (17 больных из 45 с инфекционными осложнениями легких), при этом преобладала инфекция, вызванная родом *Candida*. По данным некоторых зарубежных авторов, у больных с ОЛ в последние годы преобладает поражение легких грибами *Aspergillus* [6]. Проведенные исследования позволили установить наличие или отсутствие элементов грибов и других микроорганизмов.

В 4 случаях выявлялись грибковые пневмонии, которые у 14 больных сочетались с бактериальной инфекцией. *Aspergillus* встречается значительно реже (у 1 больного). Высокий риск развития инвазивных микозов обусловлен наличием агранулоцитоза и связан с его длительностью. Вирусные инфекции протекают тяжелее. Среди обследованных нами больных наблюдались случаи милиарного туберкулеза (у 2 больных), очаговый туберкулез подтвержден у 4 больных (у одного из них выявлен распад легочной ткани). У больных с нейтропенией

в основном развивается пневмония или бронхопневмония, которые отличаются тяжелым течением, скудными физикальными и рентгенологическими признаками. Жалобы пациентов были неспецифичными: кашель с мокротой, но чаще сухой, при вовлечении в процесс плевры – боли при дыхании, ощущение «нехватки воздуха», одышка. Данные физикального обследования часто были скудными, особенно у больных в состоянии агранулоцитоза. При перкуссии иногда определялось притупление перкуторного звука, особенно при вовлечении в процесс плевры и появлении выпота в плевральной полости. При аускультации не всегда выслушивались влажные хрипы или крепитация. Массивное поражение легочной ткани проявлялось лишь ослаблением везикулярного дыхания. У некоторых больных было кровохарканье. Важное значение при этом имеет своевременно начатая антибактериальная терапия, причем результаты наиболее эффективны, когда лечение проводится при первых признаках инфекции до выделения микробного агента [3, 15]. У пациентов группы риска бактериального заражения большое значение имеет также выбор антибиотикопрофилактики. В программе селективной деконтаминации кишечника использовались ципрофлоксацин и офлоксацин. Повышение температуры, кашель, одышка были обязательным проявлением как лейкомоидной инфильтрации легочной ткани, так и инфекционной пневмонии.

На основе полученных результатов нами проведена следующая антибактериальная терапия: в период 2002–2004 гг. были применены полусинтетические пенициллины и цефалоспорины первого и второго поколения. Во втором периоде терапии (2005 г.) применялись полусинтетические пенициллины, цефалоспорины третьего поколения в виде монотерапии и/или в комбинации с аминогликозидами или карбапенемами. При отсутствии клинического результата в качестве препарата второй линии применялся ванкомицин.

Присоединение пневмонии в любом периоде лейкоза не снимает вопроса о продолжении противолейкозной терапии. Лишь выраженная панцитопения и миелодепрессия являются показанием для временного прекращения цитостатической терапии.

Неинфекционные поражения легких явились причиной развития угрожающих жизни осложнений

(18 больных). Между тем они встречаются значительно чаще, чем могут диагностироваться прижизненно [8]. По данным гистологических исследований, частота лейкоэмических поражений легких колеблется в пределах 8–77%. По нашим данным, глубокие аденопатии, в частности медиастинальные, были выявлены при томографическом исследовании (5 больных). Лимфоузлы редко бывают больших размеров и не вызывают синдрома сдавливания. Лейкемоидная инфильтрация легких встречалась у 6 больных с ОЛ. Специфическая лейкозная инфильтрация легочной ткани может встречаться в остром периоде заболевания и в период рецидивов с формированием изменений по типу гиалиновых мембран. Массивные участки лейкозной инфильтрации на фоне химиотерапии могут подвергаться распаду с образованием полостей. Бластные плевриты встречались у 6 больных. Гиперлейкоцитарное легкое, характеризующееся острой дыхательной недостаточностью и лейкостазом (лейкоцитоз $> 100000/\text{mm}^3$), выявлено у одного больного с ОМЛ и у одного – с ОЛЛ. В настоящее время нет единой точки зрения на клинические проявления опухолевых поражений легких. Кровоизлияния в легочную ткань у больных ОЛ встречались сравнительно редко и развивались, как правило, на фоне универсального геморрагического синдрома, обусловленного глубокой тромбоцитопенией и нарушениями гемостаза (1 больной). Симптомы дыхательной недостаточности зависели от объема пораженной легочной ткани. У больного наблюдалось небольшое кровохарканье. Рентгенологическая картина разнообразна, ее изменения могут нарастать по мере усиления геморрагического синдрома.

Горелов В.Г. [1] считает, что развитие дыхательной недостаточности до начала химиотерапии, а также наличие большого количества бластов в крови косвенно свидетельствуют о диффузной лейкозной инфильтрации легких. По другим данным, количество лейкозных бластов, циркулирующих в крови, умеренно влияет на лейкоэмические поражения легких [8].

Проанализированы результаты обследования всех эпизодов фебрильной нейтропении, имевших место у больных ОЛ. При появлении лихорадки больным проводили рентгенографию органов грудной клетки. Рентгенологическая семиотика

при различных поражениях легких имела свои отличительные особенности (рис. 2).

Лучше всего диагностировались бактериальные пневмонии. Изменения в органах грудной клетки при ОЛ встречаются в виде опухоли средостения (5 больных), гиперплазии внутригрудных лимфатических узлов. Специфические изменения в легких заключаются в инфильтрации легочной ткани. Очаговые и/или инфильтративные изменения в легких выявлены у 17 больных при КТ и при рентгенографии. Характерно образование массивных затемнений (6 пациентов), формирующихся из сливающихся очагов на фоне выраженной межальвеолярной или перибронхиальной лейкозной инфильтрации. Типичным признаком являлось усиление легочного рисунка за счет интерсти-

циальной ткани и изменения перибронхиальной ткани. При КТ и рентгенографии обнаружены усиление и деформация легочного рисунка у 16, отек легочной ткани с лейкостазом – у 2 больных. Лейкозные поражения плевры сопровождаются ее утолщением и образованием массивных плевритов (6 обследованных). У 3 больных с интерстициальным легочным фиброзом диагноз был установлен как при рентгенографии, так и КТ. На рентгенограммах отмечалось диффузное усиление легочного рисунка на всем протяжении легочных полей с наличием очаговых теней, а на КТ – резкое снижение прозрачности за счет очагово-тяжистой инфильтрации (вовлечение паравазальных и межлобулярных структур).

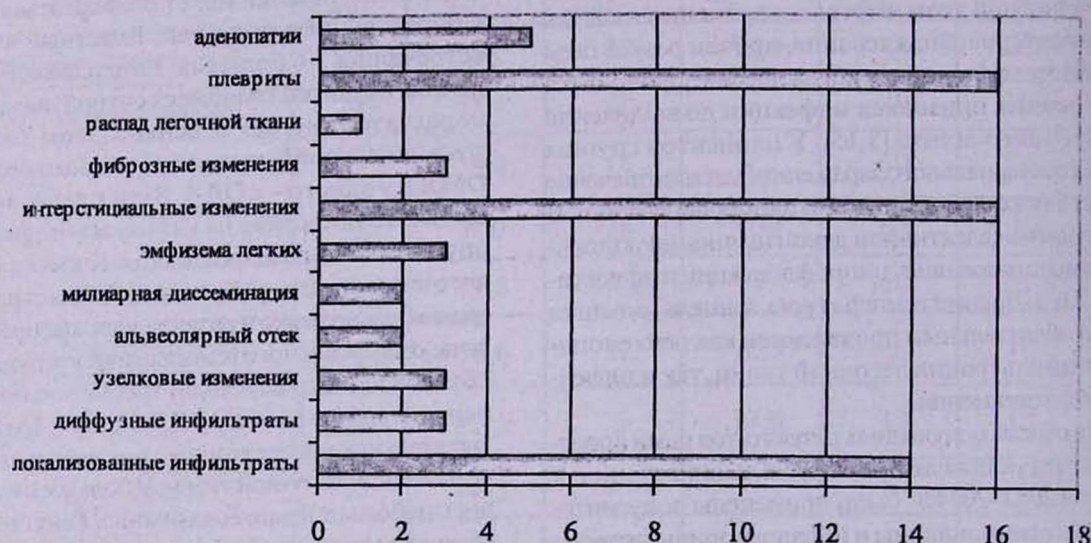


Рис. 2. Результаты рентгенологического исследования

По данным Mayaud C. et al., при рентгенографии у некоторых больных при отсутствии очаговых и инфильтративных теней в легких выявлялись лишь незначительное усиление и деформация легочного рисунка, а на КТ были обнаружены выраженные изменения в легочной ткани: снижение ее прозрачности по типу «матового стекла», мелкие очаговые образования инфильтративного характера по ходу интерстициальных межсегментарных перегородок, паравазальные, перибронхиальные уплотнения [14].

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что причины

смерти у больных ОЛ различны и зависят прежде всего от преморбидного состояния больного и стадии заболевания. Это определяет выбор мер, направленных на предупреждение и эффективное лечение опасных для жизни осложнений, в частности легочных, и профилактику развития инфекций в зависимости от результатов микробиологических анализов и формы ОЛ. Полученные нами результаты указывают на возможность ранней диагностики легочных осложнений на базе применения клиничко-лабораторных методов исследования при остром лейкозе.

Поступила 23.08.07

Թոքային ախտահարումների վաղ ախտորոշման հնարավորությունը լեյկոզների ժամանակ

Ս.Ս.Դաղբաշյան, Ռ.Խ.Զոչարյան, Ռ.Ա.Բաբայան

Ներկա հետազոտությունը նվիրված է սուր լեյկոզով հիվանդների մոտ շնչական օրգանների ախտահարումների բնույթի և հաճախականության, միկրոֆլորայի առանձնահատկության նուստումնասիրությանը:

Հետազոտվել է 2005թ. ՀՀ արյունաբանական ինստիտուտում հոսպիտալիզացված 72 հիվանդ: Բնութագրված է 2002-2004թթ հոսպիտալիզացված սուր լեյկոզներով 126 հիվանդների արխիվային տվյալների ռետրոսպեկտիվ անալիզ: Բնութագրված է Հայաստանի ԱԿ մշակված հիվանդների հետազոտության ծրագիր:

Թոքերի և միջնորմի ախտահարումներ ախտաբանված են 30,8% դեպքերում (61 հիվանդ): Կատարված հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ թոքերի ինֆեկցիոն ախտաբանությունները կազմում են 73,8% (45 անձ) հետազոտված 61 հիվանդներից: Շնչական օրգանների ինֆեկցիոն ախտահարումներով հիվանդների մոտ թոքաբորբը կազմում է 48,3% (30 հիվանդ): Խնտերստիցիալ թոքաբորբ հայտնաբերված է 5, քրոնիկ բրոնխիտ՝ 5, էքսուդատիվ պլևրիտ՝ 10, տուբերկուլոզ՝ 6, թոքերի սնկային

ախտահարումներ՝ 4 հիվանդի մոտ: Բակտերիալ ֆլորան թոքաբորբի զարգացման պատճառ է հանդիսացել 30 հիվանդի մոտ: 24-ից 9-ը դեպքում հայտնաբերված է գրամբացասական 12՝ գրամ դրական, 5՝ խառը ֆլորա: Ստացված տվյալների հիման վրա մեր կողմից մշակված է անտիբակտերիալ թերապիայի տակտիկա: Թոքերի տարբեր ախտահարումների ժամանակ ռենտգենաբանական սեմիոտիկան ուներ իր տարբերակիչ առանձնահատկությունները: Թոքերի լեյկեմոիդ ինֆիլտրացիան հայտնաբերված է 6 հիվանդի մոտ: Բլաստային պլևրիտներ հանդիպել են 6 հիվանդի մոտ: Հիպերլեյկոցիտար թոք հաստատված է մեկ սուր միելոբլաստային լեյկոզով և մեկ լիմֆոբլաստային լեյկոզով հիվանդի մոտ:

Սուր լեյկոզով հիվանդների հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս, որ նրանց մոտ մահվան պատճառները կարող են լինել տարբեր և կախված են առաջին հերթին հիվանդի պրեմորբիդ վիճակից և հիվանդության զարգացման փուլից:

Possibilities of early diagnosis of pulmonary lesion in leukemias

S.S.Daghabashyan, R.Kh.Kocharyan, R.A.Babayan

The frequency and character of respiration organs' affections, the peculiarities of microflora in patients with acute leukemias (AL) were studied.

The examinations were conducted in 72 patients hospitalized in Haematology Center HM RA during 2005. A retrospective analysis of the archive data of 126 patients with AL treated in HC during 2002-2004 was carried out. The program of patients' examination worked out in HC of Armenia was used.

Affection of lungs and mediastinum was found in 30,8% of cases (61 patients). The results of the study revealed infection complications in 73,8% (45 people) among 61 examined patients. The share of pneumonias and infection affections of the respiratory tracts made 48,3% (30 patients). Interstitial pneumonias were revealed in 5, chronic bronchitis in 5, exudative pleuri-

sies in 10, lung tuberculosis in 6, fungal affections of lungs in 4 patients. Only bacterial flora was the cause of pneumonia in 30 patients. In 9 cases out of 24 Gram-negative, in 12 Gram-positive, and 5 cases mixed flora was revealed. Based on the results obtained the tactics for antibacterial therapy was developed by us. The roentgenologic semiography at various pulmonary affections appeared to have definite peculiarities. Leukemoid infiltration of lungs was found in 6 AL patients. Blast pleuresies were found in 6 patients, hyperleukocytic lung was revealed in one patient with AML and one with ALL.

The results of examination of AL patients have demonstrated that the causes of the lethal outcome may be various, and depend first of all on the premorbid condition of the patient and the period of the disease.

Литература

1. Горелов В.Г. Эффективность искусственной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности у больных гемобластозами. Автореф. дис...канд. мед. наук. М., 1994.
2. Домникова Н.П., Брякоткина Е.В. Особенности микрофлоры у онкогематологических больных с нейтропенией. XII Международный конгресс "Заболевания органов дыхания". М., 2003.
3. Иванова Л.Ф., Дмитриева Н.В., Багирова Н.С., Дурнов Л.А. Профилактика и лечение фебрильных нейтропений у онкологических больных. Инфекции и антимикробная терапия, 2001, 4, с. 109.
4. Руководство по гематологии. /Под ред. А.И. Воробьева. М., 2002.
5. Bodey C., Bolivar R., Fainstein V. Infectious complications in leukemic patients, *Semin. Haematol.*, 1982, 19, p. 193.
6. Candoni A., Mestroni R., Damiani D., Tirbelli M., Michelutti A., Silvestri F., Castelli M., Viale P., Fanin R. Caspofungin as first line therapy of pulmonary invasive fungal infections in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies, *Eur. J. Haematol.*, 2005 Sep; 75(3):227-335.
7. Fernandez Aviles F., Batlle M., Ribera J.M. et al. Pneumonias in patients with hemopathies. Their etiology, response to treatment and prognostic factors in 69 patients (88 episodes), *Med. Clin. (Barc)*, 1999; 112: 321-325.
8. Jabot-Lestang L., Maitre B., Cordonnier C. Poumons et maladies hematologiques, *Pneumologie*, 2001, 136, p. 15.
9. Johnson M.H., Gordon P.W., Fitzgerald F.T. Stratification of prognosis in granulocytopenic patients with hematologic malignancies using the APACHE-II severity of illness score, *Crit. Care Med.*, 1986; 14: 693-697.
10. Katsimpardi K., Papadakis V., Pangalis A., Parcharidou A., Panagiotou J.P., Soutis M., Papandreou E., Polychronopoulou S., Haidas S. Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment, *Support Care Cancer*, 2005 Nov 4.
11. Krauze A., Krenke K., Matysiak M., Kulis M. Fatal course of pulmonary *Absidia* sp. infection in a 4-year-old girl undergoing treatment for acute lymphoblastic leukemia, *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2005 Jul; 27(7):386-8.
12. Lehtinen M., Ogmundsdottir H.M., Bloigu A., Hakulinen T., Hemminki E., Gudnadottir M., Kjartansson A., Paavonen J., Pukkala E., Tulinius H., Lehtinen T., Koskela P. Associations between three types of maternal bacterial infection and risk of leukemia in the offspring, *Am. J. Epidemiol.*, 2005 Oct 1; 162(7): 662-7.
13. Marnelli W.A., Weinert C.R., Gross C.R. et al. Right heart catheterization in acute lung injury, *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160: 69-76.
14. Mayaud C., Carette M.F., Salem M. et al. Apport de la clinique et de la radiologie au diagnostic des infections respiratoires chez les cancéreux. In: *Actualités carcinologiques de l'institut Gustave-Roussy*. Paris: Masson, 1985:179-191.
15. Rossini F., Verga M., Pioltelli P. et al. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukaemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens, *Haematologica*, 2000; 85: 1255-1260.