

Профилактика и лечение гематологических осложнений химиотерапии у онкологических больных

Проф. Э. И. Подольцева

Химиотерапия является неотъемлемым компонентом комплексного лечения больных местно-распространенным и метастатическим раком молочной железы. Однако этот метод не обладает опухолевой специфичностью, поэтому воздействует также и на здоровые органы и ткани. При этом в наибольшей степени страдает костный мозг как орган с высокой репродуктивной способностью гемопоэтических клеток. Миелотоксический эффект проявляется редукцией всех трех ростков миелопоэза (гранулоцитарного, эритроидного, мегакариоцитарного).

НЕЙТРОПЕНИЯ

Нейтропения – самое частое гематологическое осложнение химиотерапии у онкологических больных, обусловленное поражением гранулоцитарного ростка. Наличие нейтропении сопряжено с высоким риском бактериальной инфекции: у 20% и более пациентов регистрируется бактериемия при снижении количества нейтрофилов в крови менее 1×10^9 /л. Появление лихорадки у этих пациентов прямо коррелирует с интенсивностью химиотерапии. У 10–40% пациентов с солидными опухолями и 80–100% больных со злокачественными заболеваниями системы крови, получавших химиотерапию в стандартных дозах, развивается так называемая *фебрильная нейтропения* [13]. Это состояние представляет угрозу для жизни пациентов, так как при неправильном лечении может привести к септическому шоку и летальному исходу.

Согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний, фебрильную нейтропению определяют как

- однократное повышение температуры тела, измеренной в ротовой полости пациента, более $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ при содержании нейтрофилов крови менее 1000 клеток в микролитре;
- или ее двукратное повышение более $38,0 \text{ }^\circ\text{C}$ с интервалом в 1 ч при содержании нейтрофилов крови менее 500 клеток в микролитре или менее 1000 клеток с тенденцией к дальнейшему снижению.

Лихорадка часто является самым ранним, а иногда и единственным проявлением угрожающего жизни инфекционного осложнения у этих больных. Развитие инфекционных осложнений у пациентов после химиотерапии происходит в результате взаимодействия трех факторов: состояния больного, его микрофлоры и окружающей среды, предшествующей терапии и ее последствий (табл. 1).

Таблица 1. Факторы, повышающие риск возникновения инфекционных осложнений у онкологических больных с нейтропенией [5]

Группа факторов	Факторы риска
Состояние пациента	<ul style="list-style-type: none">• Возраст (> 40 лет)• Диагноз, стадия• Низкий индекс Карновского (J 70%)• Инфицирование вирусами с иммуномодулирующим действием (CMV, HHV-7)• Дисфункция органов (мукозит, почечная недостаточность, нарушения функции печени и др.)• Нейтропения, обусловленная основным заболеванием• Сопутствующая иммунокомплексная патология
Микрофлора	<ul style="list-style-type: none">• Колонизация вирулентными патогенами (<i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Candida</i> spp., moulds)• Длительное пребывание в загрязненной среде (вода, воздух, пища)
Предшествующее лечение и его последствия	<ul style="list-style-type: none">• Предшествующая терапия:<ul style="list-style-type: none">- производными пурина и/или высокими дозами глюкокортикоидов ($> 1 \text{ мг/кг/день}$) в течение более 2 нед;- интенсивная химиотерапия;- облучение костей таза или других отделов костной системы с гемопоэтическим костным мозгом• Пролонгированная нейтропения (> 10 дней), рецидивирующая нейтропения в периоды предшествующей химиотерапии• CD 4-цитопения (< 200 клеток/мл)• Аутотрансплантация гемопоэтических стволовых клеток: количество введенных CD 34+ клеток $< 2,0 \times 10^6$/кг

В зависимости от наличия или отсутствия факторов риска выделяют две группы больных в период постцитостатической нейтропении: с высокой и низкой вероятностью развития инфекционных осложнений. Нарушение функции клеток иммунокомпетентной системы, гуморальная дисфункция, инфицирование иммуномодулирующими вирусами, пониженное питание, пожилой возраст, сопутствующие заболевания иммунокомплексной природы – все это важнейшие факторы риска развития инфекции.

Инфекционные агенты могут поступать в организм больной с нейтропенией многими путями.

Защитное действие кожи и слизистых оболочек нарушается вследствие химиотерапии, облучения, герпетической инфекции, катетеризации магистральных сосудов. Повреждение кожного барьера является наиболее важным фактором инфицирования, в результате появляется возможность поступления микроорганизмов непосредственно в кровеносную систему больного. Центральный венозный катетер считался основным источником проникновения микробов в кровотоки. Однако в последние годы, благодаря молекулярным технологиям, установлено, что инфицирование, включая коагулазонегативный стафилококк, чаще происходит из желудочно-кишечного тракта, а не через катетер [22].

Микробная колонизация и реактивация латентной инфекции является еще одним источником генерализации инфекции. При этом использование антибиотиков широкого спектра, антацидов, длительная госпитализация больных являются факторами, предрасполагающими к микробной колонизации. После иммуносупрессивной терапии может реактивироваться латентная инфекция: цитомегаловирусная, Эпштейна–Барра вирусная, герпетическая, гепатита В и С, *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*.

Пища и вода могут быть источником такой инфекции, как *Salmonella* spp., *Brucella melitensis*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Cryptosporidium*. Не последнюю роль в инфицировании больных с нейтропенией может играть так называемая «госпитальная» инфекция – результат контакта пациента с окружающей загрязненной средой стационара: воздухом (*Aspergillus*, *Herpes zoster virus* и др.), водой (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Legionella* spp., грам-отрицательные бактерии), продуктами питания (бактерии, грибы, паразиты) или персоналом (ванкомицин-резистентные энтерококки, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* и *Candida* spp.).

Параллельно с эволюцией противоопухолевой терапии эпидемиология бактериальной инфекции у пациентов с нейтропенией также изменилась. Так, в период с конца 60-х и начала 70-х годов инфекционные осложнения были в основном обусловлены грамотрицательными бактериями: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Однако в течение последних 10–15 лет у 50–70% больных с фебрильной нейтропенией стала преобладать грам-положительная бактериальная флора: ?-гемолитический *Streptococcus*, коагулазо-негативные *Staphylococci*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococci* [17], что обусловлено использованием в качестве профилактики инфекционных осложнений фторхинолонов. Произошли изменения и в спек-

ре возбудителей грибковой инфекции. В результате широкого профилактического применения флюконазола на смену *Candida albicans*, пришли флюконазол-резистентные *Candida* spp. (*C. Glabrata*, *C. Krusei*) [2]. Все чаще стала верифицироваться оппортунистическая инфекция *Aspergillus* и *Fusarium*, как следствие применения антибиотиков широкого спектра [3].

ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНОГО С ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИЕЙ

Основная задача врача – определить локализацию инфекции, характер возбудителя и потенциальный риск осложнений.

При опросе пациента важно выявить возможный источник инфекции: трансфузии, в том числе и гемокомпонентов, вакцинация, посещение стоматолога, перенесенные гепатит, токсоплазмоз, туберкулез. Большое значение имеет характер предшествующей цитостатической и иммуносупрессивной терапии, степень иммуносупрессии: нейтропения, лимфопения, гипогаммаглобулинемия, спленэктомия. Существенную роль играют данные о стадии заболевания, а также осложнения предшествующей химиотерапии: фебрильная нейтропения, пневмония неясного генеза, другие подтвержденные инфекционные осложнения, чувствительность возбудителей к антибактериальной терапии, ответ на противогрибковую терапию.

При объективном исследовании особое внимание следует уделить органам и системам, наиболее подверженным инфекционному поражению: верхним и нижним отделам дыхательной системы, коже, особенно в месте постановки внутривенного катетера, параректальной области, слизистым оболочкам ротовой полости, гениталий.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичные лабораторные исследования включают клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов, ретикулоцитов, общий анализ мочи, функциональные пробы печени, почек, культуральные исследования крови, мочи и других биологических жидкостей и проб по показаниям (полученным при бронхоальвеолярном лаваже, люмбальной пункции и т. д.) Уровень С-реактивного белка может быть важным дополнительным диагностическим тестом.

Рентгенологическое исследование грудной клетки, выполненное при отсутствии клинической симптоматики, часто малоинформативно. В зависимости от клинической ситуации компьютерная томография грудной клетки, придаточных пазух носа, головы, живота может играть более важную роль в выявлении очагов инфекции. По показаниям выполняется также магнитно-резонансная томография.

В последние годы выполняются серологические исследования, в том числе полимеразная цепная реакция (ПЦР) для диагностики аспергиллезной, цитомегаловирусной и других вирусных инфекций.

ЛЕЧЕНИЕ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

Всем пациентам с фебрильной нейтропенией назначается эмпирическая антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия. Выбор эмпирической

терапии зависит от степени риска возможности развития | инфекционных осложнений (см. табл. 1), (рис. 1, рис. 2) [5].



Рис. 1. Алгоритм ведения больных с фебрильной нейтропенией и низким риском инфекционных осложнений.

Таблица 2. Стандартные режимы эмпирической антибактериальной терапии у больных с фебрильной нейтропенией

Эмпирическое лечение	Препараты	Преимущества	Недостатки
Монотерапия	Бета-лактамы, активные в отношении <i>Pseudomonas</i> *	Простота введения, относительно невысокая стоимость, низкая токсичность, нет необходимости мониторинга концентрации в крови	Несколько ограниченный спектр антимикробной активности
Комбинированная терапия	Бета-лактамы + аминогликозиды	Синергизм в эффекте, широкий спектр активности	Более высокая стоимость и токсичность (аминогликозиды). Необходимость мониторинга концентраций в крови
	Бета-лактамы + фторхинолоны	Низкая нефротоксичность, лучшее воздействие на атипичную бактериальную флору (<i>Legionella</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i>)	Повышается действие на резистентные к фторхинолону грам- отрицательные бактерии
	Любой из указанных режимов + ванкомицин	Более эффективное воздействие на грам-положительную флору, особенно, если в выбранном режиме не использовались imipinem/cilastatin или meropenem	Выше стоимость и токсичность. Риск ванкомицин-резистентной инфекции, необходимость мониторинга концентрации в крови

*Piperacillin / tazobactam, ceftepime, ceftazidime, imipinem/ cilastatin, meropenem.

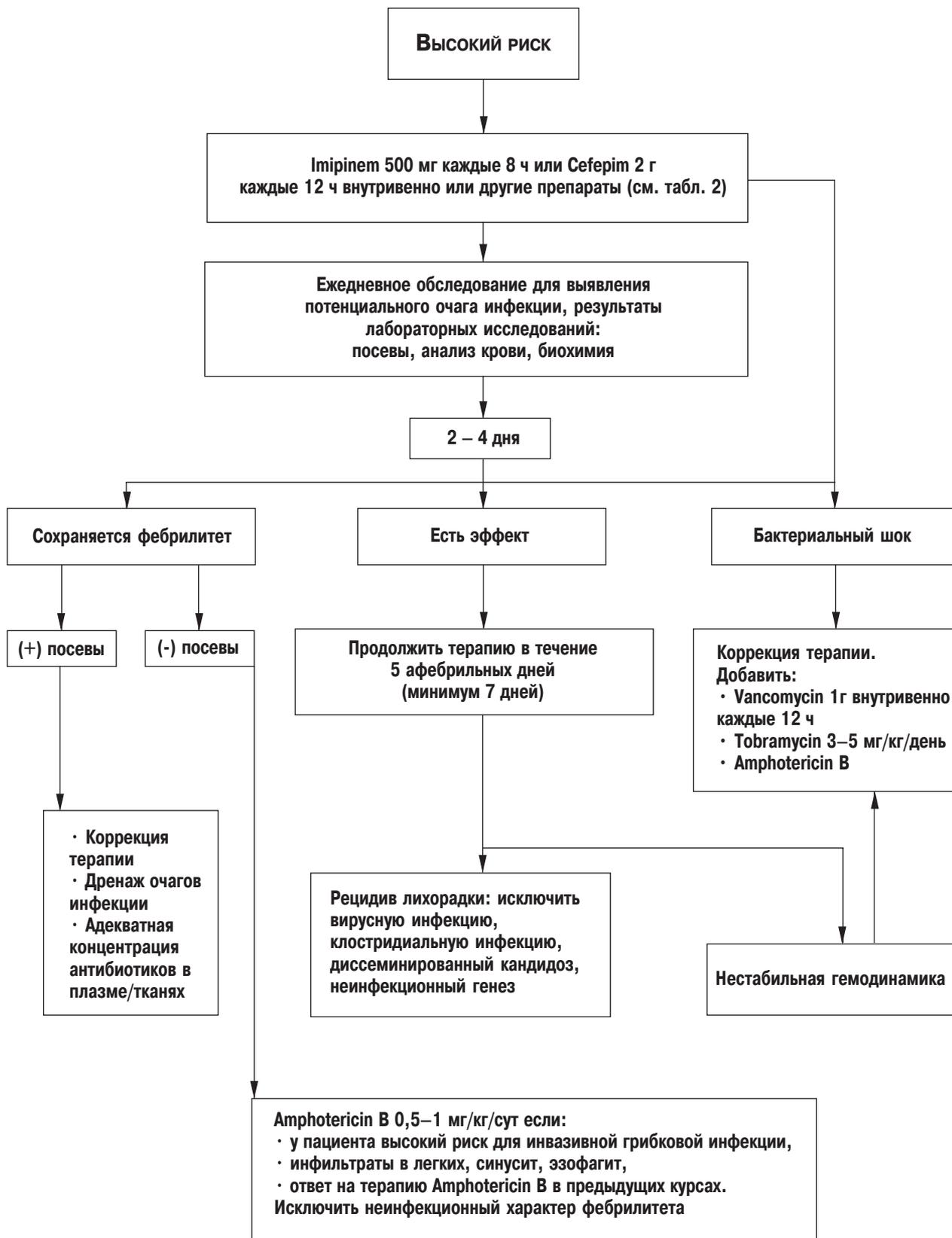


Рис.2. Алгоритм ведения больных с фебрильной нейтропенией и высоким риском инфекционных осложнений.

Следует отметить, что при выборе терапевтической тактики ведения онкологического больного в период фебрильной нейтропении необходимо учитывать потенциально широкий спектр сочетаний инфекций (бактериальной, вирусной, грибковой).

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос профилактического применения внутривенно иммуноглобулина (ВВИГ). ВВИГ используется у больных после высокодозной химиотерапии с поддержкой гемопоэтическими стволовыми клетками и длительным периодом фебрильной нейтропении с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений: цитомегаловирусной (CMV) и бактериальных инфекций [21]. Риск, обусловленный проведением терапии иммуноглобулином, может быть разделен на три категории. К первой категории относится риск, связанный с применением донорской плазмы; вторая – включает переносимость и побочные реакции; третья – связана с целью применения препарата для замещения или для иммуномодуляции [21]. Пригодными для использования следует считать только препараты, действительно прошедшие вирусинактивацию в процессе производства. Не все имеющиеся на рынке препараты иммуноглобулинов одинаковы, большинство же побочных реакций может быть четко связано со скоростью введения. Они включают головные боли, боли в пояснице, тошноту, рвоту, лихорадку, озноб, чувство нехватки воздуха, головокружение, повышение или снижение артериального давления. Чаще всего эти реакции возникают в течение первого часа с момента начала инфузии. В случае их появления необходимо на 30 мин прервать инфузию, а затем возобновить ее с уменьшенной скоростью. При назначении препарата следует учитывать, что слишком малые дозы, естественно, не эффективны и при заместительной терапии, и при иммуномодуляции. Слишком же большие дозы ВВИГ приводят к усиленному катаболизму, что можно назвать «бесполезной тратой препарата». Известно, что заместительная терапия требует существенно меньших доз, чем иммуномодуляция. В большинстве случаев при иммуносупрессии дозу ВВИГ определяют эмпирически: средняя доза составляет 250–500 мг/кг массы тела больного каждые 3 нед. Дозы при инфекционных заболеваниях должны подбираться с учетом вида инфекционного процесса. Например, при цитомегаловирусной инфекции (CMV) вирус обычно проявляет себя между 4-й и 12-й нед с момента заражения. Подкласс IgG₃, ответственный за нейтрализацию вируса, имеет период полувыведения 7 дней. Поэтому для эффективной профилактики CMV доза должна составлять 500 мг/кг еженедельно в течение 12 нед. Использование ВВИГ при лечении бактериальных и вирусных инфекций должно сочетаться с введением антибактериальных (табл. 2) и противовирусных препаратов. Из последних в зависимости от возбудителя применяют *ацикловир*, *фамцикловир*, *ганцикловир*. Дозировка и способ введения указанных препаратов определяются локализацией инфекционного процесса.

В лечении фебрильной нейтропении, осложненной инфекцией, используют также *трансфузию гранулоцитов*, полученных от здоровых доноров.

Известно, что такие цитокины, как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), грануломо-

ноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественниц грануло- и грануломоноцитопоза, а также выход гранулоцитов из костного мозга в циркулирующую кровь. В литературе описаны результаты успешного лечения пациентов в период длительной фебрильной нейтропении с генерализованной грибковой инфекцией трансфузиями гранулоцитов, полученными от Г-КСФ стимулированных доноров [10].

Профилактическое применение КСФ рекомендует-ся у пациентов с более чем 40% риском фебрильной нейтропении. К этой категории относятся больные, получающие высокодозную химиотерапию и химиотерапию с высокой интенсивностью дозы, когда интервал между циклами сокращен до 14 дней. Повторные введения КСФ после циклов химиотерапии могут сократить продолжительность нейтропении, а также снизить риск возникновения фебрильной нейтропении при последующих циклах химиотерапии у пациентов, с имевшимися ранее эпизодами фебрильной нейтропении (ASCO Guidelines, 1994). Добавление КСФ к антибактериальным режимам в период фебрильной нейтропении существенно не улучшает результат лечения [4], однако назначение цитокинов в дебюте доказанной инфекции вполне оправдано [14]. Негликолизированный Г-КСФ (нейпоген) назначается в дозе 5 мкг/кг массы тела в сутки подкожно или внутривенно капельно. Гликолизированный Г-КСФ (граноцит) назначается в дозе 150 мкг/м² в сутки подкожно или внутривенно капельно. Негликолизированный ГМ-КСФ (лейкомакс) – в дозе от 5 до 10 мкг/кг массы тела в сутки подкожно и внутривенно капельно. Все КСФ вводятся до стойкого увеличения количества гранулоцитов $i 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$, после чего в течение трех дней доза снижается до нуля.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Тромбоцитопения – результат угнетения мегакариоцитарного роста вследствие химиотерапии. *Для предупреждения угрожающего жизни кровотечения необходимо поддерживать количество тромбоцитов в крови на уровне не ниже $20 \cdot 10^9/\text{л}$.*

Трансфузии тромбоконцентрата проводят строго по показаниям и в адекватной дозе. Следует помнить, что около трети пациентов, регулярно получавших трансфузии тромбоконцентратов, имеют антитромбоцитарные и антилейкоцитарные антитела чаще всего против антигенов HLA-системы, что обусловлено примесью лейкоцитов в тромбоконцентрате [18]. Это приводит к снижению как количества тромбоцитов, так и длительности их жизни. Поэтому важным аспектом приготовления тромбоконцентрата является очистка его от примеси лейкоцитов. Благодаря современным технологиям фильтрации возможно получение тромбоконцентрата с примесью <1% от исходного количества лейкоцитов. В результате этого доля аллоиммунизированных пациентов снизилась с 30–40% до 15–20% [6]. Использование лейкоцитарных фильтров – дорогая процедура и не рекомендуется в повсеместной онкологической практике [19]. Другая технология, предотвращающая HLA-аллоиммунизацию, – облучение тромбоконцентрата ультрафиолетовыми лучами [7]. Так как HLA-аллоиммунизация является наиболее частой причиной реф-

рактерности, пациенты, которым показаны трансфузии тромбоцитов, должны быть HLA типированы и их сыворотка проходить тестирование на наличие антиHLA-антител. Роль антитромбоцитарных антител в генезе рефрактерности до конца не ясна [12]. В случаях установленной HLA-аллоиммунизации осуществляется индивидуальный подбор тромбоцитов по HLA-фенотипу. Подбор доноров по HLA-фенотипу часто затруднен из-за большого количества антигенов, которые необходимо учитывать, и ограниченного количества необходимых иммунофенотипированных доноров. Это очень дорогостоящая процедура. Кроме того, четверть трансфузий HLA совместимых тромбоцитов неэффективна [20].

При развившейся рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов рекомендуются также введение высоких доз гамма-глобулина и/или массивные трансфузии тромбоцитов [12].

С целью стимуляции тромбоцитопоэза возможно применение тромбопоэтина. Однако чаще введение тромбопоэтина производится по особым показаниям у пациентов после высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Ассоциированное с трансфузией тромбоконцентра та состояние – реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) – чрезвычайно редкое осложнение, которое чаще наблюдается у пациентов со сниженным иммунным статусом. Поэтому трансфузии компонентов крови для больных в период иммуносупрессии, имеющих более высокий риск развития РТПХ, по сравнению с другими категориями пациентов, должны подвергаться гамма-облучению с целью полной инактивации лимфоцитов [16].

Рекомендуемая доза 70×10^9 тромбоцитов/кг массы тела больного теоретически должна повысить количество тромбоцитов после трансфузии на 100 000 тромбоцитов/мкл. Однако на практике это повышение значительно ниже. Одна треть перелитых тромбоцитов сразу же секвестрируется селезенкой, и 60% из них не способны циркулировать в крови из-за повреждений, возникших в период депонирования [11]. Более того, такие факторы как лихорадка, инфекция, введение некоторых лекарственных препаратов (например, с дезагригирующим эффектом) могут играть дополнительную роль в снижении эффективности трансфузий тромбоцитов [8].

В 1976 г. была предложена формула «Milwaukee», рассчитанная для определения эффективности трансфузий тромбоконцентра та [18].

$$\text{Эффективность} = \frac{(\text{Пост} - \text{претрансфузионное количество тромбоцитов}) \times \text{масса тела больного} \times 70 \text{ мл} \times \frac{3}{2} \times 10}{\text{Количество введенных тромбоцитов}}$$

Однако в клинической практике она применяется редко.

АНЕМИЯ

Анемический синдром у онкологических пациентов в постцитостатическом периоде прежде всего обусловлен снижением концентрации гемоглобина и эритроцитов в крови вследствие недостаточности костного мозга. Показания для трансфузии эритроцитов у этих больных в значительной степени варьируют. Для каждого пациента этот вопрос решается индивидуально. Существует только одно строгое показание для гемотрансфузии – клиническая необходимость в течение короткого промежутка времени увеличить оксигенацию тканей. При этом учитываются также другие факторы: быстрое падение уровня гемоглобина, общий статус пациента, его возраст.

Объем эритроцитов, необходимый для трансфузии, определяется, исходя из имеющейся концентрации гемоглобина. При трансфузии 250 мл эритроцитарного концентрата ожидаемый подъем уровня гемоглобина составляет 10 г/л.

Трансфузии эритроцитарного концентрата, так же как и цельной крови, и тромбоконцентрата, сопряжены с риском передачи инфекции (гепатиты В и С, СПИД), аллоиммунизации, аллоиммунной трансфузионной реакции, иммуносупрессии [1, 9]. Использование лейкоцитарных фильтров позволяет избежать негемолитических трансфузионных реакций и HLA-иммунизации. Однако это дорогостоящая процедура и применяется в основном при купировании анемии у пациентов до и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. При трансфузии отмытых эритроцитов также не возникает негемолитических трансфузионных реакций на протеины плазмы, однако сохраняется угроза HLA-иммунизации [15].

После купирования острой потребности в повышении гемоглобина с помощью трансфузий эритроконцентратов с целью стимуляции репродуктивной способности эритропоэза и стабилизации содержания эритроцитов и уровня гемоглобина в крови возможно назначение эритропоэтина. Эритропоэтин-альфа (эритростим) рекомендуется в дозе 50–100 МЕ/кг массы тела подкожно или внутривенно медленно 3 раза в неделю; эпоэтин-альфа (эпрекс) – в дозе 150–300 ЕД/кг подкожно или внутривенно медленно 3 раза в неделю. Лечение проводится до повышения уровня гемоглобина более 100 г/л. Указанная терапия сочетается с назначением витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, а при необходимости – и препаратов железа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко В. М., Волков О. М. Симптоматическая терапия больных распространенным раком ободочной кишки // Практическая онкология. – 2000. – №1. – С.38–42.
2. Abi-Said D., Anassie E., Uzun O., Raad I. et al. Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species // Clin. Inf. Dis. 24 – 1992. – Vol.14. – P.43–50.
3. Anassie E.J. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review // Clin. Inf. Dis. – 1992. – V.14 P.43–50

4. Anassie EJ, Vartivarian S, Bodey GP, Legrand C. et al. Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (*Escherichia coli*-derived) in cancer patients with fever and neutropenia. *Am. J. of Med.* – 1996. – V100.P17.
5. Anassie EJ, Kiwan EN. Management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies: an update. *The American Society of Hematology. Education Program Book/Eds by G. P. Shechter, R. Hoffman, S. L. Scbrier, J. L. Bajus.* – 1999. P.550–558.
6. Andreu G, Dewailly J, Leberre C, Quarre M.C. et al. Prevention of HLA immunization with leukocyte-poor packed red cells and platelet concentrattes obtained by filtration // *Blood.*– 1988.– Vol.72.–P.964–969.
7. Andreu G, Boccaccio C, Klaren J, Lecrubier C. et al. The role of UV radiation in the prevention of human leukocyte antigen alloimmunization // *Transfus. Med. Rev.*–1992.–Vol.6.–P.212–224.
8. Bishop J. F., Matthews J.P., Mc Garth K. et al. Factors influencing 20-hour increments after platelet transfusion // *Transfusion.*–1991.–V.31.–P.392 – 396.
9. Contreras M. Immunomodulatory effects of blood transfusion: an overestimated problem/blessing? In: *Current problems of transfusion Medicine in clinical practice: Residential course / Eds. by AAM. Todd, U. Rossi.* – St. Petersburg, 1993.–P.35–41.
10. Dignani MC, Anassie EJ, Hester JP, O'Brien S et al. Treatment of neutropenia-related fungal infections with granulocyte colony-stimulating factor-elicited white blood cell transfusions: a pilot study // *Leukemia.* 1997 – V.11.P1621.
11. Harker IA. the role of the spleen in Thrombokinetics // *J. Lab. Clin. Med.* – 1971. – Vol.77.–P.247–256.
12. Kaplan C. Platelet transfusion therapy and managment refractoriness.- In: *Current problems of Transfusion Medicine in clinical practice: Residential course / Eds. by AAM. Todd, U. Rossi.*– St. Petersburg, 1993.–P.125–127.
13. Klastersky J. Current Attitudes for Therapy of Febrile Neutropenia with Consideration to Cost –Effectiveness // *Curr. Op. In Oncol.*–1998 –Vol.10.–P.284–290.
14. Kullberg BJ, Anassie EJ. Cytokines as therapy for opportunistic fungal infections // *Res. in Immunol.* 149:478, 1998. – Vol.149.–P.478.
15. Martin-Vega C. Applications of selective component therapy in transfusion medicine. – In: *Current problems of transfusion Medicine in clinical practice: Residential course / Eds. by AAM. Todd, U. Rossi.* – St. Petersburg, 1993.–P. 59–66.
16. Moroff G, George V.M., Siegl AM., Luban N.L.C. The influence of irradiation on stored platelets // *Transfusion.* – 1986. – Vol.26.–P.423–456.
17. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia // *New England Journal of Medicine.* – 1993. – Vol.328.–P.1323–1330.
18. Rebullia P. Formulae for definition of refractoriness to platelet transfusion // *Transfus. Med.*–1993.–N3. C.91–93.
19. Schiffer CA. Prevention of alloimmunization against platelets // *Blood.*–1991.–Vol.77.–P.1–4.
20. Slichter S.J. Principles of platelet transfusion therapy. – In: *hematology. Basic principles and practice / Eds. by R. Hoffman, E. J. Jr Berz, S.J. Shattie, B Furie et al.* – Churbill Livingstone, New York, 1991.–P.1610–1622.
21. Todd A.A.T. Current applications of intravenous immunoglobulin therapy. – In: *Current problems of Transfusion Medicine in clinical practice: Residential course / Eds. by AAM. Todd, U. Rossi.* – St. Petersburg, 1993.–P. 43–53.
22. Wade JC. Management of infection in patients with acute leukemia // *Hematol. – Oncol. Clin. of N. A.* – 1993. – Vol.7.–P.293.