

Антибактериальная терапия респираторных инфекций у детей

По итогам межрегиональной телеконференции «Инфекции дыхательных путей в практике педиатра, семейного врача: рациональная антимикробная терапия», 6 марта, г. Киев

Острые респираторные инфекции (ОРИ) – наиболее распространенная инфекционная патология в педиатрической популяции. Более 80% визитов педиатра на дом связаны с ОРИ. В ряде случаев инфекция дыхательной системы может представлять серьезную угрозу для жизни ребенка, что, в частности, может быть обусловлено развитием бактериальных осложнений. В подобных ситуациях врачу необходимо решить вопрос о том, какой антибактериальный препарат и как длительно назначать, а также определить оптимальный путь введения лекарственного средства.

Ответы на эти и многие другие вопросы можно было получить в ходе круглого стола, посвященного основным аспектам рациональной антибиотикотерапии (АБТ) ОРИ у детей, основанной на принципах доказательной медицины. Для повышения эффективности мероприятие было проведено в формате видеоконференции, что стало возможным благодаря поддержке компании «Мегаком».

В мероприятии приняли участие известные ученые и практические врачи из различных регионов страны – г. Киева, Харькова, Симферополя, Запорожья, Полтавы, Донецка. В своих выступлениях лекторы акцентировали внимание на важности соблюдения положений доказательной медицины при проведении АБТ, что позволит избежать дальнейшего роста лекарственной устойчивости возбудителей инфекций дыхательной системы к антибактериальным препаратам. Неоднократно подчеркивалось, что в настоящее время проблема этиотропной терапии ОРИ преимущественно связана с ограниченными резервами существующих антимикробных средств и трудностями создания новых антибиотиков.

Участники медицинского форума высоко оценили уровень мероприятия и поблагодарили его организаторов за предоставленную возможность обменяться опытом с коллегами.

Главный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Детские инфекционные заболевания», заведующий кафедрой детских инфекционных болезней НМУ им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Сергей Александрович Крамарев рассказал об основных направлениях терапии ОРИ.



– Этиологическая терапия – основа лечения инфекций дыхательных путей. Поскольку в ряде случаев причиной ОРИ являются бактерии, а в случае вирусной этиологии болезни нередко случаи формирования вторичных бактериальных осложнений, назначение антимикробных препаратов является целесообразным. Для избежания развития лекарственной устойчивости следует придерживаться строгих показаний к назначению антибактериальных средств при гриппе и ОРИ. Например, антибактериальную терапию проводят пациентам с хроническими заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой системы; иммунодефицитными состояниями, в том числе ВИЧ-инфекцией; гемолитическими анемиями; гемоглобинопатиями; асплениями; детям, которые находятся на иммуносупрессивной терапии; детям первых двух лет жизни с гипертермией $\geq 38^\circ\text{C}$ в течение ≥ 3 дней.

Острый тонзиллофарингит (ОТ) – одно из наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний в педиатрической практике. Среди большого количества возбудителей ОТ наибольшее клиническое значение имеет β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), роль

которого в этиологии этого заболевания является доказанной. В данном случае показано назначение АБТ для предотвращения возникновения серьезных осложнений. Алгоритм ведения пациентов со стрептококковым ОТ определен существующими клиническими подходами (D. Isaaks, 2007), которые основаны на учете диагностических критериев заболевания, таких как гипертермия, отсутствие кашля, шейный лимфаденит, отек миндалин и налет на них, возраст ребенка.

Стартовыми антимикробными препаратами для лечения стрептококкового ОТ являются пенициллины, в первую очередь их оральные формы. По нашим данным, которые согласуются с результатами исследований отечественных ученых, наблюдается тенденция к увеличению резистентности штаммов БГСА к лечению пенициллинами. В качестве альтернативы пенициллинам могут применяться цефалоспорины I-III поколения – цефалексин (Лексин, «Мегаком»), цефуроксима аксетил (Цефутил, «Мегаком»), цефподоксима проксетил (Цефодокс, «Мегаком») – или макролиды (в частности, азитромицин).

Следует отметить современный антибиотик из группы цефалоспоринов цефподоксима проксетил (Цефодокс, «Мегаком»), который быстро проникает в ткани респираторного тракта и накапливается в концентрациях, превышающих МПК₉₀ для большинства возбудителей инфекций ЛОР-органов и дыхательной системы. Например, МПК₉₀ для таких патогенов, как *H. influenzae*, составляет 0,05 мг/л, *S. pneumoniae* – 0,06 мг/л, *S. ruogenes* – 0,015 мг/л, в то время как соответствующий показатель для цефподоксима при пероральном введении в ткани небных миндалин равняется 0,24 мг/л. Цефподоксима проксетил практически полностью выводится с мочой, не претерпевает печеночной биотрансформации и не поступает в кишечник с желчью.

Тетрациклин и триметоприм/сульфаметоксазол для лечения стрептококкового ОТ не применяют.

В целях бактериологического выздоровления при стрептококковом ОТ продолжительность терапии, как правило, составляет 10 дней. Азитромицин и цефподоксима при данном заболевании назначают в течение 5 дней.

Современные рекомендации по АБТ острого среднего отита (ОСО) предполагают применение антибактериальных средств детям в возрасте до 6 мес при наличии симптомов отита; детям от 6 мес до 2 лет в случае лихорадки, болевого синдрома, рвоты, положительных результатов отоскопии; у детей старше 2 лет при тяжелом течении заболевания или сохранении симптомов отита либо их нарастании в течение 24-48 ч наблюдения.

Рекомендуется амоксициллин перорально в течение 5 дней или амоксициллин/клавуланат, цефподоксима проксетил или цефуроксима аксетил либо азитромицин в течение 3 дней; в тяжелых случаях показан цефтриаксон парентерально.

Если ребенок получал АБТ в предшествующие 1-3 мес, в качестве стартового препарата целесообразно назначение цефуроксима аксетила или амоксицилина/клавуланата, при непереносимости β -лактамов – азитромицина. При тяжелом течении ОСО терапию начинают с цефалоспоринов или защищенных пенициллинов, согласно программе лечения с оториноларингологом. У детей в возрасте до 2 лет курс АБТ составляет 10 дней. В виде коротких курсов АБТ ОСО возможно применение цефподоксима проксетила в течение 5 дней, азитромицина курсом 3 дня или однократно 30 мг/кг (у детей старше 12 лет), цефтриаксона внутримышечно 1 раз в сутки в течение 3 дней.

Говоря об остром бронхите (ОБ), следует отметить, что более 90% случаев этого заболевания обусловлены вирусной инфекцией. АБТ ОБ является оправданной в том случае, если доказано, что причиной этого заболевания являются такие возбудители, как *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *V. pertussis*. В качестве препарата выбора для лечения ОБ можно рекомендовать применение цефуроксима, в том числе в схемах ступенчатой АБТ. Клиницисту следует помнить, что с позиций доказательной медицины рутинное назначение антибактериальных препаратов при ОБ у детей не показано (D. Isaaks, 2007).

Основными возбудителями внебольничной пневмонии (ВВП) являются *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. К ведущим клиническим диагностическим критериям заболевания относят гипертермию $\geq 38^\circ\text{C}$ в течение ≥ 3 дней, одышку при отсутствии признаков бронхиальной обструкции, тахипноэ, локальные хрипы и/или укорочение перкуторного тона, асимметрию влажных хрипов.

Стартовые антибактериальные препараты для лечения ВВП – аминопенициллины, цефалоспорины III поколения и макролиды. Согласно рекомендациям Британского торакального общества (2006) предпочтение в лечении ВВП в амбулаторных условиях у детей следует отдавать пероральному пути введения антимикробного препарата (уровень доказательств А). В качестве препарата выбора для лечения ВВП рекомендуется цефподоксима проксетил, который высокоактивен в отношении основных клинически значимых возбудителей ВВП. Кроме того, по выраженности антибактериального действия на один из частых возбудителей ВВП – *H. influenzae* – этот препарат превосходит другие оральные антибиотики, такие как цефаклор, цефуроксима аксетил, цефалексин и амоксициллин/клавуланат.

Тактика АБТ тяжелой ВВП у детей предполагает парентеральное введение антимикробного средства и неотложную госпитализацию пациента при наличии любого из перечисленных далее критериев независимо от уровня гипертермии: втяжения межреберий при отсутствии обструкции; стонущего дыхания, тахипноэ; отказа от еды, питья; сонливости, нарушения сознания, судорог,

резкой бледности, акроцианоза; отсутствии эффекта от лечения на дому в течение 24-36 ч; невозможности адекватного лечения в домашних условиях; возрасте до 1 года.

В лечении ВВП у детей старше 6 мес рекомендуется начинать стартовую эмпирическую АБТ β -лактамами антибактериальными препаратами (аминопенициллинами, включая защищенные, или цефалоспорины II-III поколения).

Одним из рекомендуемых вариантов лечения нетяжелых ВВП является пероральное применение пролекарств – цефуроксима аксетила (Цефутил, «Мегаком») или цефподоксима проксетила (Цефодокс, «Мегаком»), которые минимизируют возникновение гастроинтестинальных побочных эффектов. В тяжелых случаях цефалоспорины применяют в схемах ступенчатой терапии: например, назначают цефуроксим внутривенно, затем цефуроксима аксетил перорально; цефалоспорин III поколения внутривенно, далее цефалоспорин для перорального применения (цефподоксима проксетил – Цефодокс, «Мегаком»).

Для оценки эффективности АБТ ВВП в амбулаторных условиях осуществляют повторный осмотр ребенка через 48-72 ч от начала заболевания. О результативности лечения свидетельствуют снижение температуры тела, уменьшение интоксикационного синдрома, положительная динамика физикальных данных со стороны легких. При стойкой нормализации температуры тела и отсутствии физикальных изменений в легких в течение 3-4 дней курс АБТ составляет 7-10 дней. В отсутствие эффекта от лечения и при ухудшении состояния пациента необходимо заменить антимикробный препарат.

Профессор кафедры педиатрии № 2 НМУ им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Сергей Петрович Кривоустов изложил научно-практические подходы к рациональной АБТ ОРИ.



– Современная стратегия рационального применения антимикробных препаратов при ОРИ у детей предполагает реализацию стратегии step-down (ступенчатую, дэскалационную терапию), пероральный путь введения препаратов при нетяжелых инфекциях, использование пролекарств, принципа минимальной достаточности.

Согласно международным рекомендациям (в частности, The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy, 2010) препаратами выбора для лечения стрептококкового ОТ могут служить цефалоспорины I и II поколения: цефалексин (например, Лексин, «Мегаком») или цефуроксима аксетил (Цефутил, «Мегаком»).

Стандартом терапии ОТ остаются β -лактамы антибиотиков поколения, которые назначают в течение 10 дней, однако цефалоспорины II поколения применяют 4-6 дней. Возможно назначение макролидов (например, азитромицина) со строгим соблюдением курсовой дозы для предотвращения ревматических осложнений.

Поскольку последние научные данные свидетельствуют о том, что наиболее

Продолжение на стр. 38.

Антибактериальная терапия респираторных инфекций у детей

Продолжение. Начало на стр. 37.

частыми возбудителями ОСО являются пневмококк и нетипируемые штаммы гемофильной палочки, это обосновывает назначение антимикробных средств при данном заболевании. Например, в 2011 г. были опубликованы данные финских исследователей Tahtinen и соавт., которые сделали вывод о том, что назначение антибиотиков детям с ОСО следует расценивать как целесообразное.

Современные алгоритмы лечения ОСО предполагают назначение в качестве 1-й линии АБТ аминопенициллинов (перорального амоксициллина); 2-я линия лечения включает антибиотики, которые активны в отношении гемофильной инфекции: амоксициллин/клавулат, цефуроксима аксетил (Цефутил, «Мегаком»), азитромицин (включая 30 мг/кг однократно), цефтриаксон (внутримышечно) при невозможности приема препарата внутрь.

Длительность терапии имеет огромное значение для эрадикации возбудителя у ребенка с ОСО. У детей до 2 лет она составляет 10 суток, у детей ≥2 лет – в большинстве случаев 5-7 суток.

Согласно последним данным (Next Textbook of Pediatrics, 19th Edition, 2011) в целях предотвращения хронизации воспалительного процесса и развития осложнений АБТ острого бактериального синусита (ОБС) следует начинать с тех лекарственных средств, которые активны в отношении основных возбудителей заболевания: *S. pneumoniae*, нетипируемых штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*.

С 2010 г. в авторитетных зарубежных руководствах по АБТ (например, *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy, 2010*) цефподоксима проксетил рассматривается как один из вариантов стартовой терапии ОРИ. Это связано с тем, что концентрация данного препарата в тканях респираторного тракта превышает МПК90 для основных патогенов, вызывающих инфекции дыхательных путей. Для бактериологического выздоровления пациента с ОБС назначают 7-дневный курс АБТ после нормализации симптомов заболевания.

Для выбора адекватного лечения ОБ необходимо вовремя диагностировать осложнения этого заболевания, в частности присоединение бактериальной инфекции. Не менее важно правильно провести дифференциальный диагноз между бронхитами микоплазменной, хламидийной или коклюшной этиологии для назначения соответствующего лечения. В амбулаторной практике при ОБ применяют пероральный путь введения антимикробного препарата, в стационаре возможно проведение ступенчатой терапии. Варианты пероральной антибактериальной терапии – цефуроксима аксетил (Цефутил, «Мегаком») и азитромицин, особенно при внутриклеточной локализации возбудителя.

Этиологическими агентами ВВП являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*; из атипичных возбудителей встречаются *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *L. pneumophila*. В целом спектр возбудителей ВВП зависит от возраста ребенка, времени года, в какое возникло заболевание. Так, ранние осложнения гриппа, как правило, вызваны пневмококковой инфекцией, тогда как поздние могут ассоциироваться с грамтрицательной флорой.

Согласно последним рекомендациям по АБТ (J.D. Nelson, J.S. Bradley, 2010, 2011) при тяжелых ВВП у детей эмпирическая АБТ может начинаться с введения цефтриаксона или цефотаксима (уровень доказательств 1А). Пероральная терапия

нетяжелых ВВП, вызванных *S. pneumoniae* или *H. influenzae*, может быть успешно проведена с помощью цефподоксима проксетила или цефуроксима аксетила. Комбинированная АБТ тяжелой ВВП предполагает назначение цефалоспоринов III поколения внутривенно и азитромицина.

Ступенчатая АБТ ВВП у детей может стартовать с применения цефалоспоринов III поколения внутривенно с последующим переходом на пероральные формы антибиотиков того же поколения.

При подозрении на атипичные возбудители в схему лечения ВВП необходимо включить азитромицин внутривенно или перорально в течение 5 дней. При метициллинрезистентных штаммах стафилококка применяют ванкомицин (уровень доказательств 3А).

Необходимо подчеркнуть, что с позиций доказательной медицины при ОРИ приоритет парентерального пути введения антимикробного средства над пероральным не доказан. Так, метаанализ 7 сравнительных исследований не продемонстрировал преимуществ внутривенного введения антибактериальных препаратов над пероральным у пациентов с тяжелой ВВП (Т.К. Marras et al., 2004).

Участники видеоконференции приняли активное участие в обсуждении различных аспектов терапии респираторных инфекций.

Заведующий кафедрой педиатрии с курсом физиотерапии ФПО Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского (г. Симферополь), доктор медицинских наук, профессор Николай Николаевич Каладзе изложил свое мнение относительно реабилитации



детей, перенесших ОРИ. По его словам, комплекс мер по восстановлению здоровья таких детей должен быть направлен на возобновление проходимости дыхательного тракта, морфологии и функционального состояния слизистой оболочки дыхательных путей, иммунного статуса, повышение антиинфекционного потенциала с применением, в частности, немедикаментозных методов, например физиотерапии.

Отвечая на вопрос об оправданности стартового назначения макролидов при инфекциях дыхательных путей, профессор С.П. Кривоустов подчеркнул, что схема стартовой терапии современными макролидами (азитромицином или кларитромицином) может быть рекомендована в случае наличия эпидемиологических данных, которые подтверждают доминирующее этиологическое значение инфекций, вызванных внутриклеточно локализованными возбудителями, например респираторными микоплазмами; а также при аллергии на β-лактамы. Крайне важно собирать анамнестические данные относительно предыдущего назначения антибиотиков в течение последних 1-3 мес, не рекомендуется использовать аналогичную схему АБТ повторно.

Заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского (г. Симферополь), доктор медицинских наук, профессор Наталья Владимировна Лагунова рассмотрела вторичный тонзиллит как

комплекс симптомов таких заболеваний, как ОРВИ, скарлатина, инфекционный мононуклеоз, лейкемия, агранулоцитоз, которые сопровождаются изменениями в горле. Среди основных бактериальных возбудителей вторичных тонзиллитов она отметила БГСА. Препаратами выбора в данном случае могут быть цефалоспорины I поколения. Если ребенок уже получал цефалоспорины I поколения, назначают антибиотики второй линии, например цефуроксима аксетил (Цефутил, «Мегаком»).

В контексте рассматриваемой проблемы логичным был вопрос относительно возможностей экспресс-диагностики стрептококковой инфекции. Профессор С.А. Крамарев отметил, что иммунохроматографические тесты для диагностики этой инфекции широко применяются в мировой практике, их целесообразно внедрять в практику врачей Украины.

Заведующая кафедрой госпитальной педиатрии и детских инфекционных заболеваний Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), доктор медицинских наук, профессор Татьяна Александровна Крючко остановилась на принципах АБТ у часто болеющих детей. Выступающая подчеркнула, что эти подходы не отличаются от таковых у детей, которые болеют редко; при этом антимикробные препараты должны назначаться строго в соответствии с показаниями. Необходимо помнить, что антибиотики не только не обладают иммуносупрессивным эффектом, а наоборот, некоторые из них, например азитромицин, оказывают иммуномодулирующее действие.



Заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней Запорожского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Геннадий Александрович Леженко охарактеризовал спектр основных возбудителей респираторных инфекций у детей, проживающих в условиях крупного промышленного города. Данные микробиологического мониторинга за последние 6 мес свидетельствуют о том, что основным возбудителем респираторных инфекций выступает *H. influenzae*, удельный вес которой в структуре заболеваний верхних дыхательных путей составлял около 65%.



При выборе препарата для стартовой АБТ следует помнить, что *H. influenzae* обладает природной чувствительностью к цефалоспорином, карбапенемам, нечувствительна или слабо чувствительна к макролидам. В связи с этим приоритет имеют цефалоспорины II и III поколения, особенно пролекарства, которые не оказывают негативного влияния на желудочно-кишечный тракт, в частности не нарушают состав микрофлоры кишечника. В качестве стартового антибиотика рекомендуется цефуроксима аксетил (Цефутил, «Мегаком»), у повторно болеющих детей – цефподоксима проксетил (Цефодокс, «Мегаком»).

Поскольку каждый 4-й ребенок в Украине имеет избыточную массу тела, профессор С.П. Кривоустов предложил к обсуждению тему дозирования антимикробных препаратов с учетом их низкого метаболизма в жировой ткани. Профессор Г.А. Леженко отметил, что ожирение отягощает течение инфекций ВДП. Во избежание симптомов токсичности при расчете дозы антимикробного средства детям необходимо ориентироваться на должную массу тела.

Профессор С.П. Кривоустов подчеркнул, что у детей в возрасте до года ступенчатая терапия при ВВП также может иметь место. При этом дети первого полугодия жизни с пневмонией обязательно подлежат госпитализации независимо от степени тяжести заболевания, и в стационаре у них используют парентеральную АБТ. Однако с возраста 5 мес можно применять ступенчатую терапию с назначением цефподоксима проксетила (Цефодокс, «Мегаком»).

Говоря о госпитальной пневмонии, докладчик выделил ведущую роль золотистого стафилококка, в том числе метициллинрезистентных штаммов, в ее возникновении; для элиминации указанного патогена показано применение ванкомицина. Кроме того, велика роль синегнойной палочки как этиологического агента данного заболевания. Препаратами выбора в этом случае являются цефтазидим и цефоперазон, включая защищенные формы с сульбактамом, которые обладают активностью в отношении синегнойной палочки. Отвечая на вопрос: «Какие патологические состояния желудочно-кишечного тракта могут нарушить применение технологии пролекарств?», профессор С.П. Кривоустов отметил, что один из представителей этих лекарственных средств – цефподоксима проксетил – под влиянием гидролаза проходит в стенке кишечника метаболические ферментные превращения (деэтерификацию). Поэтому это нужно учитывать в случае нарушения кишечного всасывания, при хронической патологии кишечника.

Проблема безопасности антимикробных средств особенно остро стоит в педиатрической практике. Был рассмотрен вопрос относительно частоты побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме оральных форм цефалоспоринов III поколения. Опыт украинских специалистов подтверждает хороший профиль безопасности современных цефалоспоринов. Профессор С.А. Крамарев уточнил, что, по наблюдениям, частота таких побочных явлений не превышает 4-4,5%. Профессор С.П. Кривоустов привел данные многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности цефподоксима проксетила в лечении ВВП «Цеф-просто», согласно которым антибиотикассоциированная диарея встречалась в 4% случаев и не требовала отмены терапии.

Заведующая кафедрой педиатрии № 1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Анна Сергеевна Сенаторова поддержала тезисы, прозвучавшие на конференции, и подчеркнула, что при проведении АБТ необходимо придерживаться индивидуального подхода.



Участники круглого стола сошлись во мнении, что, выбирая антимикробный препарат, следует учитывать оправданность его применения в случае тех или иных инфекций дыхательной системы.

Таким образом, разумное назначение АБТ позволяет эффективно лечить ОРИ и достичь не только клинического, но и бактериологического выздоровления пациента, предотвращая формирование антибиотикорезистентности. При назначении эмпирической АБТ следует соблюдать индивидуальный подход с учетом вероятного возбудителя заболевания, предшествующего приема антибактериальных средств, тяжести течения основного заболевания и наличия сопутствующей патологии.

Подготовила
Наталья Пятница-Горпинченко

Цефікс

Вихід знайдено...



Інформація для спеціалістів. З повною інформацією про препарат Ви можете ознайомитись в інструкції для медичного використання. Р.п.: №UA/4151/01/01, №UA/4151/02/01

- Пероральний цефалоспорин III генерації.
- Висока активність до грамнегативної флори.
- Стійкий до дії бета-лактамаз широкого спектру.
- Бактерицидний, з високою літичною активністю, що забезпечує більш швидкий терапевтичний ефект у порівнянні з іншими оральними цефалоспоринами¹.
- Пролонгована фармакокінетика та можливість застосування 1–2 рази на добу в дозах, що значно менші у порівнянні з іншими бета-лактамами; висока бактерицидність та більш рідке формування резистентності у межах стандартних терапевтичних схем лікування визначають переваги цефіксиму перед іншими групами антибіотиків¹.
- Широкі клінічні випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції^{1,2}.
- Цефіксим ефективний при кишкових інфекціях, що викликані штамми сальмонел, шигел, патогених ешерихій, що стійкі до дії антибіотиків, які традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань¹.
- Може використовуватися на пероральному етапі ступеневої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації³.

1. И.П. Фомина, Л.Б. Смирнова Современное значение орального цефалоспорино III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.
 2. Н.А. Коровина, Э.Б. Мумладзе, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова, В.И. Свинцицкая Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.
 3. Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов Современная антимикробная химиотерапия. /Руководство для врачей/.