

СИНУСИТЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

С. Карпищенко¹, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Утимишева², **О. Долгов**^{1,2}.

Е. Семенова², кандидат медицинских наук,
Л. Зубаровская², доктор медицинских наук, профессор,
Б. Афанасьев², доктор медицинских наук, профессор

¹Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. И.П. Павлова

²Институт детской гематологии и трансплантологии
им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ

E-mail: oidolgov@yandex.ru

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток стала стандартом лечения для пациентов со злокачественными и рядом врожденных заболеваний кроветворной системы. Цитопения и иммуносупрессия в посттрансплантационном периоде способствуют развитию инфекционных осложнений, в частности синусита, который характеризуется длительным течением, скудной симптоматикой, и вследствие высокого риска развития септических осложнений требует своевременной диагностики.

Ключевые слова: синусит, трансплантация гемопоэтических клеток, дети, подростки.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) стала стандартом лечения для пациентов со злокачественными и рядом врожденных заболеваний кроветворной системы [2, 4, 5, 12]. В последние годы в мире ежегодно проводится 40 тыс. трансплантаций. Ограничения при алло-ТГСК связаны не только с непосредственной токсичностью лекарственных препаратов, используемых в раннем посттрансплантационном периоде, но и тяжелыми, трудно поддающимися коррекции, отдаленными осложнениями у значимой части пациентов [1].

В зависимости от источника гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) существует несколько видов трансплантации: аллогенная родственная, неродственная, гаплоидентичная и аутологичная ТГСК. Проведение алло-ТГСК предполагает применение высоких доз цитостатических препаратов или лучевой терапии в качестве подготовки к введению ГСК, т.е. назначения режима кондиционирования в миелоаблативных или немиелоаблативных дозах, но обязательно иммуноаблативных. Это преследует 3 основные цели: удаление «нежелательной» популяции клеток, создание в костном мозге «плацдарма» для приживления трансплантата донора и индукцию иммунологической толерантности [1]. Период глубокой нейтропении, вплоть до агранулоцитоза длительностью до 14–21 дня, повреждение анатомических барьеров, дефекты системы фагоцитоза, нарушения клеточного и гуморального иммунитета, миелоаблативная терапия, применяемая для подготовки реципиента перед трансплантацией, возможное развитие иммунологического конфликта – реакции «транс-

плантат против хозяина» (РТПХ) являются наиболее важными факторами риска развития бактериальных и грибковых инфекций, особенно в начальный период после алло-ТГСК [1, 6–9, 11].

Несмотря на многоплановые профилактические мероприятия, инфекционные осложнения остаются серьезной проблемой раннего посттрансплантационного периода. Одним из часто встречающихся осложнений является синусит [3, 6, 10, 12].

По данным зарубежных авторов, заболеваемость синуситом среди взрослых пациентов после ТГСК составляет от 21 до 36% [7, 10, 11], однако мы не встретили в доступной нам литературе данных о частоте возникновения и особенностях течения синуситов у детей и подростков после ТГСК.

В Институте детской гематологии и трансплантологии (ИДГиТ) им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ с целью лечения гематологических, онкологических и наследственных заболеваний ежегодно выполняется около 200 ТГСК, при этом большинство больных – дети и подростки в возрасте до 21 года.

Целью работы было изучить особенности течения и возможности лечения синуситов у детей и подростков после алло-ТГСК.

Мы проанализировали результаты лечения 53 пациентов в возрасте от 6 мес до 21 года, у которых в посттрансплантационном периоде было зафиксировано воспаление околоносовых пазух.

Из числа больных 33 (62%) были мужского пола, 20 (38%) – женского, средний возраст обследуемых составил 9,6 года. В структуре основного заболевания на 1-м месте был острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 21 (39,6%) больной; затем следовали острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – 12 (22,6%) больных, апластическая анемия – у 4 (7,5%); миелодиспластический синдром – у 3 (5,6%), острый бифенотипический лейкоз – у 3 (5,6%) больных; прочие заболевания составили 10 (18,8%) случаев.

Как правило, оптимальными донорами ГСК являются родные брат или сестра пациента (родственный донор), если по ряду причин они не могут быть донорами, ГСК подбирают в специализированном банке ГСК (неродственный донор). Максимальная совместимость донора и реципиента по набору антигенов дает высокие шансы на приживление трансплантата и минимальные осложнения в периоде после трансплантации. Гапло-ТГСК является методом лечения больных, которым не удалось подобрать совместимого донора из традиционных источников.

В качестве источника ГСК при выполнении алло-ТГСК у 31 пациента (58,4%) был выбран неродственный донор, в 8 (15%) случаях донором были родные брат или сестра больного, гаплоидентичная трансплантация проведена 14 (26,4%) больным.

Особое внимание уделяется выбору режима подготовки (кондиционирования) пациента к трансплантации ГСК. Миелоаблативные режимы кондиционирования (МАК) использовали у 25 (47,1%) пациентов, режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (РИК) – у 28 (52,9%) пациентов.

С учетом анатомических особенностей околоносовых пазух их относят к скомпрометированным в отношении развития воспаления, поскольку у пациентов после алло-ТГСК часто встречаются мукозит и РТПХ слизистых оболочек. При указанных состояниях в слизистой оболочке полости носа уменьшается количество бокаловидных кле-

ток и происходит значительная потеря ресничек. Изменения слизистой полости носа приводят к нарушению мукоцилиарного клиренса, что повышает вероятность адгезии возбудителя [9].

Развитие синуситов в посттрансплантационном периоде может сопровождаться тяжелыми инфекционными осложнениями, поэтому при наличии характерных жалоб, признаков инфекционного процесса по результатам лабораторных исследований или повышения температуры тела, перед врачом-оториноларингологом нередко стоит задача исключить или подтвердить наличие воспаления со стороны ЛОР-органов, в частности, околоносовых пазух (ОНП).

Основными методами диагностики при выявлении синусита были: сбор жалоб и анамнеза, эндоскопический осмотр полости носа, результаты рентгенологического исследования ОНП и их компьютерной томографии (КТ), а также данные пункции верхнечелюстных пазух.

КТ — наиболее точный метод диагностики воспалительных изменений таких переменных по строению структур, как ОНП. Этот метод позволяет также достоверно установить наличие деструкции костных структур, что расценивается как грозное осложнение синусита и является показанием к хирургическому лечению. При невозможности выполнить КТ ОНП (тяжелое состояние пациента и другие технические проблемы) мы использовали рентгенологический метод диагностики. КТ ОНП выполнена 33 (62,2%) пациентам, а в 20 (37,8%) случаях диагноз устанавливали по результатам рентгенограммы.

Частота развития синусита в посттрансплантационном периоде у детей и подростков, по нашим данным, составила 26,3% (n=53). У 25 пациентов воспаление ограничивалось поражением верхнечелюстных пазух, также у 25 больных наблюдалось поражение 2 и более ОНП, в том числе у 8 пациентов диагностировали пансинусит. Изолированное поражение клиновидных пазух было у 3 обследованных. Поражение верхнечелюстной пазухи было зарегистрировано в 50 (94,3%) случаях, лобной — в 18 (33,9%), клиновидной — в 12 (22,6%).

Согласно общепринятым правилам, проведение мелких хирургических вмешательств при уровне тромбоцитов $< 20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ требует переливания тромбоцитарной массы. У большинства пациентов в посттрансплантационном периоде мы нередко регистрировали тромбоцитопению $< 10,0 \cdot 10^9/\text{л}$, но несмотря на это, чаще не отказывались от выполнения лечебно-диагностических пункций в связи с высокой ценностью верификации возбудителя синусита, что позволяло назначать антимикробную терапию с учетом чувствительности. Единичные случаи кровотечения из места пункции купировались переливанием свежезамороженной плазмы, тромбоцитарной массы и установкой в полость носа гемостатической губки. Детям младшей возрастной группы пункции верхнечелюстной пазухи выполнялись в условиях эндотрахеального наркоза. Минимальный возраст ребенка, которому выполнялась пункция, составил 4 года.

Противопоказанием к проведению пункции верхнечелюстных пазух в нашем исследовании являлись: отказ пациента или его законных представителей от вмешательства; минимальные изменения слизистой оболочки ОНП; нестабильное состояние пациента.

Из 53 пациентов пункция верхнечелюстных пазух была выполнена 28 (52,8%). В 28,3% случаев (n=15) воспалению был присущ бактериальный характер, в 9,4% — грибковый

и в 9,4% — смешанный (по 5 больных). По результатам бактериологического исследования отделяемого верхнечелюстных пазух были выявлены следующие микроорганизмы: *Staphylococcus epidermidis* — 20,4%, *Str. viridans* — 18,1%, грибы рода *Aspergillus* — 13,6%, *Klebsiella pneumoniae* — 11,3%, *En. faecalis* — 9,0%, *E. coli* — 6,8%, *Ps. aeruginosa* — 6,8%, *Str. mitis* — 4,5%. В единичных случаях выявлялись *Lichteimia corymbifera*, *Paecilomyces variotii*, *St. aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

В 9,4% случаев результаты бактериологического исследования были отрицательные, что, скорее всего, связано с получаемой пациентами системной противомикробной терапией.

Из особенностей течения синусита следует отметить скудную клиническую картину: выраженный отек в полости носа определялся лишь у 6 (11,3%) пациентов; гиперемия — у 10 (18,8%); головная боль — у 9 (16,9%) пациентов. Выделения из носа лишь у 2 (3,7%) больных были гнойного и слизистогнойного характера, у 24 (45,2%) — слизистые, у 25 (47,1%) больных при осмотре отделяемое не определялось.

У одной пациентки на фоне грибкового поражения пазух носа развился инвазивный микоз (риноцеребральный зигомикоз), что потребовало оперативного вмешательства — эндоскопической полисинусотомии.

Редкая встречаемость гнойного отделяемого зачастую была обусловлена наличием нейтропении различной степени. По нашим наблюдениям, экссудат имеет гнойный характер при уровне лейкоцитов $> 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Следует также учитывать, что в условиях панцитопении воспаление носит преимущественно альтеративный характер, без образования экссудата.

С целью лечения инфекционных осложнений и синусита в частности все пациенты получали массивную системную противомикробную терапию, антигистаминные препараты и сосудосуживающие лекарственные средства эндоназально. Сроки выздоровления составили от 14 до 180 дней (медиана — 30 сут). К сожалению, из-за наличия тяжелой сопутствующей патологии, неблагоприятного прогноза в отношении основного заболевания и развития осложнений у 15 (28%) пациентов выздоровление не наступило.

Воспаление ОНП является частым осложнением посттрансплантационного периода у детей и подростков. На фоне цитопении и иммуносупрессии синусит характеризуется длительным течением и нередко имеет скудную клиническую симптоматику, поэтому их своевременная диагностика крайне важна. Помимо осмотра врача-оториноларинголога, диагностика заболеваний ОНП должна включать лучевые методы исследования (предпочтительно КТ ОНП), а при отсутствии противопоказаний — верификацию возбудителя по результатам пункции верхнечелюстных пазух. Наш опыт показывает, что тромбоцитопения не является противопоказанием для лечебно-диагностических пункций верхнечелюстных пазух, однако такие пункции должны выполняться по показаниям и при соответствующей гематологической подготовке.

Терапия синуситов после алло-ТГСК имеет свои особенности, которые зачастую обусловлены тяжелым состоянием пациента, однако вовремя начатое лечение (как консервативное так и, при необходимости, хирургическое) в большинстве случаев позволяет предотвратить развитие тяжелых осложнений и добиться выздоровления.

Литература

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей / М., МИА, 2003; с. 910.
2. Appelbaum F. Hematopoietic-cell transplantation at 50 // N. Engl. J. Med. – 2007; 357 (15): 1472–5.
3. Berlinger N. Sinusitis in immunodeficient and immunosuppressed patient // Laryngoscope. – 1985; 95: 29–33.
4. Copelan E. Hematopoietic stem-cell transplantation // N. Engl. J. Med. – 2006; 354 (17): 813–26.
5. Ljungman P., Urbano-Ispizua A., Cavazzana-Calvo M. et al. European Group for Blood and Marrow. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe // Bone Marrow Transplant. – 2006; 37 (5): 439–49.
6. Meyers J. Infection in bone marrow transplant recipients // Am. J. Med. – 1986; 81 (1A): 27–38.
7. Ortiz E., Nakamura E., Magalhães R. et al. Prognostic value of sinus CT scans in hematopoietic stem cell transplantation // Otorhinolaryngol. – 2010; 76 (5): 618–22.
8. Ortiz E., Sakano E., Meirelles L. et al. Histological features of the nasal mucosa in hematopoietic stem cell transplantation // Am. J. Rhinol. Allergy. – 2011; 25 (5): e191–5.
9. Savage D., Taylor P., Blackwell J. et al. Paranasal sinusitis following allogeneic bone marrow transplant // Bone Marrow Transplant. – 1997; 19 (1): 55–9.
10. Shibuya T., Momin F., Abella E. et al. Sinus disease in the bone marrow transplant population: incidence, risk factors, and complications // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1995; 113 (6): 705–11.
11. Won Y., Yi S., Jang J. et al. Retrospective analysis of paranasal sinusitis in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation // Int. J. Hematol. – 2011; 93 (3): 383–8.
12. Yee S., Stern S., Hearnberger H. et al. Sinusitis in bone marrow transplantation // South Med. J. – 1994; 87 (4): 522–4.

SINUSITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Professor **S. Karpishchenko**¹, MD; **E. Utimisheva**², **O. Dolgov**^{1,2},
E. Semenova², Candidate of Medical Sciences; Professor **L. Zubarovskaya**², MD,
 Professor **B. Afanasyev**, MD²

¹Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University;

²R.M. Gorbacheva Institute of Pediatric Hematology and Transplantology, Saint Petersburg State Medical University

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has become the standard treatment for patients with malignant and a number of congenital diseases of the hematopoietic system. Post-transplantation cytopenia and immunosuppression favor the development of infectious complications, particularly sinusitis that is characterized by a long-term course and scanty symptoms and, due to the high risk of septic complications, requires timely diagnosis.

Key words: sinusitis, hematopoietic cell transplantation, children, adolescents.

КАМНИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

А. Винаров, доктор медицинских наук, профессор,
Ф. Гусейнов
 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: dr.farrukh@mail.ru

У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ПЖ) и раком ПЖ, по данным анализа секрета ПЖ и гистологического исследования образцов ткани, взятых во время операции, хроническое воспаление встречалось при наличии камней ПЖ достоверно чаще, чем при их отсутствии.

Ключевые слова: камни предстательной железы (ПЖ), хроническое воспаление, доброкачественная гиперплазия ПЖ, рак ПЖ.

Камни предстательной железы (ПЖ), несмотря на довольно высокую частоту их выявления у пожилых мужчин (по разным данным, от 1 до 41,8%), представляют собой малоизученную проблему [1, 2]. До сих пор не выяснен патогенез образования камней ПЖ, в достаточной мере не исследована их взаимосвязь с симптомами урологических заболеваний. Один из важнейших аспектов изучения темы камней ПЖ — исследование их взаимосвязи с хроническим воспалительным процессом в ПЖ. На возможность такой взаимосвязи указано в нескольких работах последних лет, в том числе в публикации I. Geramoutsos и соавт. [3]. К такому заключению пришли и А. De Marzo и соавт. [4], по мнению которых камни ПЖ связаны с хроническим воспалением в органе, повреждением эпителия и обструкцией железистой ткани. Однако пока не все специалисты считают такую связь неоспоримой, что диктует необходимость продолжения исследований.

Данная работа основана на результатах обследования и оперативного лечения 160 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и раком предстательной железы (РПЖ) в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в период с 2008 по 2011 г. Возраст пациентов составил от 48 до 81 года (в среднем — 67 лет).

В зависимости от наличия камней ПЖ пациенты разделились на 2 равные группы: 80 человек — с камнями ПЖ и 80 — без камней ПЖ.

Критерием для отнесения больных к группе с камнями ПЖ служили наличие в ПЖ гиперэхогенного образования с четкой акустической тенью по данным предоперационного трансректального ультразвукового исследования (ТР УЗИ) и получение образца камня в результате трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ и радикальной простатэктомии (РПЭ).

Всех пациентов перед операцией обследовали в соответствии с рекомендациями 6-го заседания Международного консультативного комитета по РПЖ и заболеваниям ПЖ, прошедшего под эгидой ВОЗ [5]. По данным пальцевого ректального исследования (ПРИ), к патологическим изменениям относили, кроме признаков увеличения размеров