



ЛИТЕРАТУРА

1. Модификация коллагеновых волокон при лазерной обработке хрящевой ткани / С. В. Аверкиев [и др.] // Вестн. Московского ун-та. Сер. 2. Химия. – 2006. – Т. 47, № 6. – С. 367–373.
2. Characterisation of temperature dependent mechanical behaviour of cartilage/ Y. Chae [et al.] // Lasers in Surgery and Medicine. – 2003. – Vol. 32, N 4. – P. 271–278.
3. Endoscopic laser-assisted reshaping of collapsed tracheal cartilage: a laboratory study/ Z. Wang [et al.] // The Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology. – 1996. – Vol. 105, N 3. – P. 176–181.
4. Epiglottis reshaping using CO₂-laser: a minimally invasive technique and its potent applications/ C. Bourolias [et al.] // Head Face Med. – 2008. – Vol. 4. – P. 15–19.
5. In vivo experimental evaluation of skin remodeling by using an Er:Glass laser with contact cooling/ S. Mordon [et al.] // Lasers in Surgery and Medicine. – 2000. – Vol. 27. – P. 1–9.
6. Laser reshaping of cartilage/ Y. M. Ovchinnikov [et al.] // Biotechnol & Gen Eng Rev. – 2000. – Vol. 17. – P. 539–564.
7. Longterm in vivo stability of rabbit nasal septal cartilage following laser cartilage reshaping: a pilot investigation / A. M. Karamzadeh [et al.] // Lasers in surgery and medicine. – 2005. – Vol. 36, N 2. – P. 147–154.
8. Measurement of the elastic modulus of porcine septal cartilage specimens following Nd: YAG laser treatment / M. D. Gaon [et al.] // Lasers in medical science. – 2003. – Vol. 18, N 3. – P. 148–153.
9. Minimally invasive ear reshaping with a 1450-nm diode laser using cryogen spray cooling in new zealand white rabbits / P. K. Holden [et al.] // Arch. Facial Plast. Surg. – 2009. – Vol. 11, N 6. – P. 399–404.
10. Thermal and diffusion processes in laser-induced stress relaxation and reshaping of cartilage / V. V. Bagratashvili [et al.] // Journal of Biomechanics. – 1997. – Vol. 30. – P. 813–817.
11. Thermoforming of tracheal cartilage: viability, shape change, and mechanical behavior / Y. Chae [et al.] // Lasers in Surgery and Medicine. – 2008. – Vol. 40, N 8. – P. 550–561.

Улупов Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, врач-оториноларинголог клиники ЛОР СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; e-mail: mike.ulupov@gmail.com

Портнов Глеб Валерьевич – клинический ординатор каф. оториноларингологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; тел.: 8-951-669-09-71, e-mail: gleb_portnov@mail.ru

УДК: 616.216.1-002:612.119-053.2-089.843

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СИНУСИТОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Е. С. Уtimiшева, М. Ю. Аверьянова, Н. В. Станчева

FEATURES OF SINUSITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

E. S. Utimisheva, M. Yu. Averyanova, N. V. Stancheva

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»

(Зав. каф. оториноларингологии с клиникой – проф. С. А. Карпищенко;

профессор каф. гематологии, трансфузиологии и трансплантологии – Л. С. Зубаровская)

В статье рассмотрены некоторые особенности течения инфекционных осложнений, в частности синуситов, у детей и подростков после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, представлена статистика заболеваемости синуситом у данной категории пациентов. Особое внимание уделено взаимосвязи между проявлениями реакции «трансплантат против хозяина» и развитием синусита.

Ключевые слова: синусит, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина».

Библиография: 15 источников.

The article discusses some features of infection, particularly sinusitis in children and adolescents after transplantation of allogenic hematopoietic stem cells, provides statistics of morbidity sinusitis in these patients. Particular attention is paid to the relationship between the occurrence of the reaction of „graft versus host” disease and the development of sinusitis.

Key words: sinusitis, hematopoietic stem cells transplantation, graft-versus-host disease.

Bibliography: 15 sources.

Синусит остается одной из наиболее актуальных проблем оториноларингологии. Воспалительные заболевания околоносовых пазух, по данным отечественной литературы, составляют 15–30% стационарной патологии ЛОР-органов [1, 3].

В данной работе мы остановились на проблеме инфекционных осложнений, в частности, синуситов у детей и подростков после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). По данным зарубежных авторов, заболеваемость синуситом среди взрослых пациентов после ТГСК составляет от 21 до 36% [10, 13, 14]. В доступной нам литературе практически не представлены данные о частоте возникновения и особенностях течения синуситов у детей и подростков после ТГСК.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) стала стандартом лечения для многих пациентов с рядом врожденных или приобретенных нарушений кроветворной системы [4, 5, 7, 8, 15]. Количество проводимых в мире трансплантаций постоянно возрастает, достигая в последние годы 60 тыс. процедур в год [2]. ТГСК опасна не только непосредственной токсичностью раннего посттрансплантационного периода, но и тяжелыми, трудно поддающимися коррекции отдаленными осложнениями у значимой части пациентов [2]. Проведение ТГСК предполагает применение высоких доз цитостатических препаратов или лучевой терапии в качестве подготовки к введению гемопоэтических стволовых клеток. Глубокая нейтропения, иммуносупрессия и нарушение защитных барьеров являются важными факторами риска развития бактериальных и грибковых инфекций в начальном периоде после трансплантации [9, 10]. Развитие иммунологического конфликта между клетками донора и реципиента – реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – также повышает вероятность возникновения инфекций [2, 9–11]. При развитии РТПХ донорские Т-лимфоциты атакуют чужеродные для них клетки и ткани нового «хозяина». Чаще всего мишенями атаки являются кожа, слизистые оболочки, печень и кишечник реципиента. По срокам возникновения различают острую РТПХ, которая появляется в первые 100 дней после трансплантации, и хроническую, которая развивается в более поздние сроки. Также следует подчеркнуть, что инфекции после ТГСК могут иметь скудную клиническую симптоматику, замаскированную органными осложнениями высокодозной терапии и реакцией «трансплантат против хозяина». Синусит является частым осложнением после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [6, 10, 11, 15]. Высокий уровень развития синусита связан с такими отягчающими факторами, как иммуносупрессия, хи-

миотерапия, вирусные инфекции (цитомегаловирус, Эпштейна–Барра вирус), РТПХ слизистых оболочек [6, 11, 12].

Мукозиты, развивающиеся при токсичных режимах кондиционирования в ранний посттрансплантационный период, нередко становятся источником инвазивных инфекций. Некротические очаги на слизистых оболочках служат хорошей средой для размножения бактериальных и грибковых патогенов, которые значительно усугубляют течение мукозита и могут стать возбудителями тяжелых системных инфекций [2]. Развитие хронической РТПХ в позднем посттрансплантационном периоде также требует назначения иммуносупрессивной терапии, что тоже способствует инфекционным процессам.

В зависимости от источника гемопоэтических стволовых клеток существует несколько видов трансплантации: аллогенная родственная и неродственная, гаплоидентичная и аутологичная.

Цель исследования. Изучение особенностей течения и влияния развития реакции «трансплантат против хозяина» на возникновение синусита у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Пациенты и методы. В исследование вошли 215 пациентов от 0 до 21 года, которым была выполнена различного вида трансплантация ГСК. В период с 2008 по 2012 г. в клинике «Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой» СПбГМУ им. И. П. Павлова аллогенная ТГСК от родственного или неродственного донора, полностью или частично совместимых по антигенам HLA системы, проведена у 181 (84%) пациента, соотношение по полу жен./муж. 64/117. Группа сравнения состояла из 34 (16%) реципиентов аутологичной ТГСК, соотношение по полу: жен./муж 14/20. В структуре основного заболевания преобладал острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 75 (41,4%) пациентов, острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – 56 (31%) пациентов, апластическая анемия – 7 (3,9%) пациентов, миелодиспластический синдром – 9 (5%) пациентов, острый бифенотипический лейкоз – 6 (3,3%) пациентов, прочие заболевания – 28 (15,4%) пациентов. В группе сравнения 13 (38,2%) пациентов с диагнозом нейробластома, 21 (61,8%) пациент – с саркомой Юинга. Особое внимание уделяется выбору режима подготовки (кондиционирования) пациента к трансплантации ГСК. Миелоаблативные режимы кондиционирования использовали у 76 (42%) пациентов, режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью доз – у 105 (58%) пациентов. Основными методами диагностики синусита являлись: сбор жалоб и анамнеза, эндоскопический осмотр полости носа, рентгенологическое исследование околоносовых пазух и компьютерная томография.



Результаты. Частота развития синусита в период после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и подростков, по нашим данным, составила 29,3% (53/181). В период до 100 дней после трансплантации синусит выявлен у 18,2% ($n = 33$) пациентов, среди которых 25 (75,7%) имели проявления острой РТПХ. После 100 дней синусит диагностирован у 16,5% ($n = 30$) пациентов, 22 (73,3%) из которых страдали хронической РТПХ. В группе сравнения из 34 пациентов после аутологичной ТГСК синусит развился у 1 (2,9%) пациента.

Из 181 реципиентов аллогенных ГСК 118 (65,2%) имели острую реакцию «трансплантат против хозяина» с поражением кожи, желудочно-кишечного тракта или печени. Из 25 пациентов с проявлениями острой РТПХ на коже, слизистых оболочках и печени синусит развился у 5 (20%), острая РТПХ кожи и кишечника наблюдалась у 32 пациентов, из них у 6 (19%) диагностирован синусит. Проявления острой РТПХ только на коже были у 42 пациентов, поражение пазух выявлено у 11 (26,1%) пациентов, острая РТПХ кишечника наблюдалась у 8 пациентов, поражение пазух у 3 (37,5%) пациентов. Хроническая РТПХ зарегистрирована у 46 пациентов, из них 17 (37%) пациентов имели синусит.

Околоносовые пазухи вследствие анатомических особенностей являются скомпрометированными в отношении развития воспаления ввиду высокой частоты встречаемости развития мукозита и РТПХ слизистых оболочек у пациентов после аллогенной ТГСК. При этих состояниях происходят изменения в структуре слизистой оболочки полости носа, в частности уменьшается количество бокаловидных клеток, наблюдается значительная потеря ресничек мерцательной клеткой. Изменения слизистой оболочки полости носа приводят к нарушению мукоциллиарного клиренса, что повышает вероятность адгезии возбудителя [9].

Течение синусита протекало со скудной клинической картиной: головная боль наблюдалась у 9 (16,9%) пациентов, выделения из носа лишь в 2 (3,7%) случаях носили гнойный и слизисто-гной-

ный характер, в 24 (45,2%) случаях – слизистый, у 25 (47,1%) пациентов при осмотре отделяемое не определялось. При риноскопии выраженный отек слизистой оболочки полости носа выявлен у 6 (11,3%) пациентов, гиперемия слизистой оболочки – у 10 (18,8%).

Компьютерная томография как наиболее точный метод диагностики воспалительных изменений околоносовых пазух использовалась у 33 (62,2%) пациентов, у 20 (37,8%) было выполнено рентгенологическое исследование. В целях верификации возбудителя синусита выполнялись лечебно-диагностические пункции верхнечелюстных пазух. Полученные аспираты направлялись на бактериологическое и микологическое исследования. По результатам этих исследований были выявлены следующие микроорганизмы: *Staph. epidermidis* – 20,4% (9), *Str. viridans* – 18,1% (8), грибы рода *Aspergillus* – 13,6% (6), *Kl. pneumonia* – 11,3% (5), *En. faecalis* – 9,0% (4), *E. coli* – 6,8% (3), *Ps. aeruginosa* – 6,8% (3), *Str. mitis* – 4,5% (2). В единичных случаях выявлялись *Lichteimia corymbifera*, *Paecilomyces variotii*, *St. aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*. В 9,4% ($n = 5$) случаев, результаты бактериологического и микологического исследований были отрицательны. В 28,3% ($n = 15$) случаев воспаление носило бактериальный характер, в 9,4% ($n = 5$) – грибковый и в 9,4% ($n = 5$) случаев – смешанный.

Все пациенты с поражением околоносовых пазух получали системную (антибактериальную и противогрибковую) и местную (сосудосуживающие лекарственные средства) терапию, в одном случае потребовалась хирургическая санация очага инфекции (эндоскопическая полисинусотомия) в связи с развитием риноцеребрального мукормикоза. Течение синуситов носило затяжной рецидивирующий характер, несмотря на адекватную терапию в зависимости от чувствительности возбудителя. Сроки выздоровления составили от 14 до 180 дней с медианой 30 суток (38 пациентов, 72%), у 15 (28%) пациентов выздоровление не наступило, что было связано с развитием других инфекционных осложнений после аллогенной ТГСК.

Выводы

Воспаление околоносовых пазух является частым инфекционным осложнением у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Реципиенты аллогенных ГСК имеют более высокую частоту синусита по сравнению с реципиентами аутологичных ГСК. Протекая на фоне цитопении и иммуносупрессии, синуситы у данной категории пациентов имеют скудную клиническую картину, течение их носит затяжной, рецидивирующий характер, поэтому крайне важна своевременная их диагностика. Наличие острой реакции «трансплантат против хозяина», особенно с вовлечением кожи и слизистых оболочек, повышает риск развития поражения околоносовых пазух. Основными возбудителями синуситов являлись *Staph. Epidermidis*, *Str. Viridans*, грибы рода *Aspergillus*. Терапия синуситов после аллогенной ТГСК должна иметь комбинированный характер и включать назначение системных антимикробных препаратов, местную терапию, при необходимости эндоскопическое хирургическое вмешательство.



ЛИТЕРАТУРА

1. Пальчун В. Т., Крюков А. И. Оториноларингология. – М.: Медицина, 2001. – 615 с.
2. Румянцев А. Г., Масчан А. А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. – М.: МИА, 2003. – 910 с.
3. Рязанцев С. В., Науменко Н. Н., Захарова Г. П. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. – СПб., 2005. – 38 с.
4. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China: where we are and where to go / Lv. Meng [et al.] // J. Hematol. Oncol. – 2012. – N 5. – P. 10.
5. Appelbaum F. R. Hematopoietic-cell transplantation at 50 // N. Engl. J. Med. – 2007. – N 357 (15). – P. 1472–1475.
6. Berlinger N. T. Sinusitis in immunodeficient and immunosuppressed patient // Laryngoscope. – 1985. – N 95. – P. 29–33.
7. Copelan E. A. Hematopoietic stem-cell transplantation // N. Engl. J. Med. – 2006. – N 354 (17). – P. 1813–1826.
8. European Group for Blood and Marrow. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe/ P. Ljungman [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2006. – N 37 (5). – P. 439–449.
9. Histological features of the nasal mucosa in hematopoietic stem cell transplantation / E. Ortiz [et al.] // Am. J. Rhinol. Allergy. – 2011, sep-oct. – N 25 (5). – P. e191–195.
10. Meyers J. D. Infection in bone marrow transplant recipients // Am. J. Med. – 1986, jul. – N 81 (1A). – P. 27–38.
11. Paranasal sinusitis following allogeneic bone marrow transplant / D. G. Savage [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 1997, jan. – N 19 (1). – P. 55–59.
12. Prognostic value of sinus CT scans in hematopoietic stem cell transplantation / E. Ortiz [et al.] // Otorhinolaryngol.- 2010, sep-oct. – N 76 (5). – P. 618–622.
13. Retrospective analysis of paranasal sinusitis in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation / Y. W. Won [et al.] // Int. J. Hematol. – 2011, mar. – N 93 (3). – P. 383–388.
14. Sinus disease in the bone marrow transplant population: incidence, risk factors, and complications / T. Y. Shibuya [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1995, dec. – N 113 (6). – P. 705–711.
15. Sinusitis in bone marrow transplantation / S. Yee [et al.] // South Med. J. – 1994, Apr. – N 87 (4). – P. 522–524.

Уtimiшева Екатерина Сергеевна – врач-оториноларинголог клиники «Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой» СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; тел.: 8-921-313-64-70, e-mail otorino@mail.ru

Аверьянова Мария Юрьевна – аспирантка каф. гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; тел: +812-233-34-80

Станчева Наталья Васильевна – канд. мед. наук, зав. отделением трансплантации костного мозга для детей клиники «Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой» СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; тел.: +812-233-34-80.