

[1, 4]. Население Витебской области на 1 января 2012 года составило 1 214 000 человек, Гомельской области — 1 429 000. Расчет интенсивного показателя заболеваемости показал, что частота выявления ГИСО в данных регионах составляет соответственно 6,6 и 11,9 на 1 млн человек.

В связи с введением «Алгоритмов диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями» с обязательным определением CD-117 для верификации ГИСО, в 2008 г. УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро» закуплено 0,2 мл концентрированных антител по цене 327,746 евро на 600 исследований, цена одного исследования составила 0,546 евро. Кроме того, при определении CD-117 были использованы и другие реактивы, которые применяются при иммуногистохимическом исследовании: буфер 500 мл, цена 551,0 евро, одно определение — 1,47 евро, визуализирующая система (EnVision) цена — 4648,0 евро, одно определение — 4,225 евро, диаминобензидин + цена — 97,95 евро, одно исследование — 0,06 евро.

Таким образом, цена одного определения CD-117 составила 6,3 евро. В У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» за этот же период были закуплены концентрированные антитела для определения CD-117 на 400 исследований (236,6 евро). В обеих областях закуплено антител к CD-117 на 1000 исследований на сумму 564,3 евро. В тоже время иммуногистохимическое определение CD-117 было проведено в 36 случаях, стоимость антител для которых, составила 16,6 евро.

При наличии экспрессии к CD-117 пациентам назначался препарат иматиниб (Glivec) в адьювантном режиме ежедневно 100 мг по 4 таблетки в день. Стоимость одной упаковки (120 таблеток по 100 мг) составила 738,2 евро. Стоимость лечения одного пациента в год — 8858,4 евро.

В настоящее время в УЗ «Витебский областной клинический областной диспансер» лечение данным препаратом проходят 8 человек. Гистологическое подозрение на ГИСО было отвергнуто в 6 случаях, что позволило сэкономить 53 150,4 евро в год. В У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» отрицательная

реакция на CD-117 отмечена в 5 наблюдениях. В настоящее время лечение иматинибом проводится одному больному, остальные пациенты направлены в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова».

#### **Заключение**

Таким образом, на основании анализа изученных материалов частота выявления ГИСО и возраст больных в Витебской и Гомельской областях соответствуют литературным данным о частоте диагностики данного заболевания в других странах. При этом в Гомельской области была отмечена несколько большая частота их выявления. Анализ гендерной структуры ГИСО в изучаемых регионах не показал статистически значимых различий.

Иммуногистохимическое выявление CD-117 при подозрении на ГИСО позволяет четко определить количество пациентов, нуждающихся в применении дорогостоящей, но высокоэффективной таргетной терапии с применением импортного препарата иматиниб (Glivec). Анализ количества проведенных иммуногистохимических исследований CD-117, а так же количество закупленных антител и других реактивов для иммуногистохимических исследований в 2010–2011 гг. указывает на то, что они были закуплены в избытке. В последующем следует планировать приобретение антител к CD-117 централизованно, с последующим распределением на областные отделы онкоморфологии в количестве на 30–50 исследований. В тоже время финансовые потери компенсировались за счет точной диагностики ГИСО, что позволило назначать дорогостоящую таргетную терапию иматинибом только CD-117 положительным больным.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Hamilton, S. R. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System / S. R. Hamilton, L. A. Aaltonen // World Health Organization Classification of Tumours, Lyon. — 2000. — P. 62–65.
2. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта // Д. Е. Мацко [и др.] // Арх. пат. — 2008. — Приложение, 20 с.
3. Сравнительная морфологическая характеристика гастроинтестинальных стромальных опухолей и гладкомышечных новообразований / С. Н. Рябцева [и др.] // Онкологический журнал. — 2010. — Т. 4, № 2 (14). — С. 50–52.
4. Joensuu, H. Gastrointestinal stromal tumour (GIST) / H. Joensuu // Annals of Oncology. — 2006. — Vol. 17. — P. 280–286.

Поступила 28.06.2012

УДК 616.992.282:616.24:616-006

### **КЛИНИКО–МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ С ПОРАЖЕНИЕМ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ПАЦЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

<sup>2</sup>И. Ю. Лендина, <sup>2</sup>В. В. Макарцова, <sup>1</sup>Л. А. Мартемьянова

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

**Цель исследования:** определить роль системных микозов в морфогенезе гемобластозов и прогнозе для пациентов с онкогематологической патологией.

**Материал исследования.** Клинико-морфологический анализ историй болезней, протоколов вскрытий 32 пациентов с онкогематологической патологией.

**Результаты.** При инвазивных микозах у пациентов с онкогематологической патологией характерны: агранулоцитоз, длительная лихорадка, долевая пневмония; грибковое обсеменение из других локусов, очаговое уплотнение с диффузным некрозом легочной ткани, наличие грибов в очаге, утолщение стенок альвеол за счет набухания альвеолярного эпителия.

**Заключение.** Наиболее часто этиологическим агентом грибковой пневмонии у пациентов с онкогематологической патологией является *Candida albicans*, бактериальной — *Enterococcus faecalis*, высокий уровень *Acinetobacter* может свидетельствовать о новой угрозе для пациентов с дефектами иммунитета.

**Ключевые слова:** системные микозы, онкогематологическая патология.

## CLINICAL MORPHOLOGICAL FEATURES OF INVASIVE MYCOSIS WITH LESIONS OF LOWER RESPIRATORY TRACT IN PATIENTS WITH ONCOHEMATOLOGICAL PATHOLOGY

<sup>1</sup>I. Yu. Lendina, <sup>2</sup>V. V. Makartsova, <sup>1</sup>L. A. Martemianova

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

**The aim of research:** to determine the role of systemic fungal infections in the morphogenesis of hemoblastosis and prognosis for patients with oncohematological pathology.

**Materials.** Clinical and morphological analysis of medical histories, autopsy protocols of 32 patients with oncohematological pathology.

**Results.** The patients with oncohematological pathology reveal in invasive mycosis: agranulocytosis, prolonged fever, lobar pneumonia, fungal colonization from the other loci, focal induration with diffuse necrosis of lung tissue, the presence of fungi in the nidus, thickening of the alveoli walls due to swelling of the alveolar epithelium.

**Conclusion.** The most common etiologic agent of fungal pneumonia in the patients with oncohematological pathology is *Candida albicans*, bacterial agent — *Enterococcus faecalis*, the high level of *Acinetobacter* can be indicative of a new threat for patients with defective immunity.

**Key words:** Systemical mycosis, oncohematological pathology.

### Введение

С каждым годом все актуальнее для онкогематологической практики становится проблема лечения и диагностики инфекционных осложнений грибковой этиологии. Обусловленные глубоким клеточным и гуморальным иммунодефицитом, токсическим поражением слизистых оболочек, а также вынужденным длительным применением антибиотиков широкого спектра, грибковые инфекции, особенно диссеминированного характера, представляют значительную трудность в диагностике и лечении [1, 5].

Внедрение новых медицинских технологий (инвазивных диагностических и лечебных процедур, цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантации и пр.), пандемия ВИЧ-инфекции, а также успехи в лечении бактериальных инфекций привели к увеличению популяции иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском инвазивных микозов. Количество инвазивных микозов у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии прогрессивно увеличивается, эти заболевания характеризуются тяжестью клинических проявлений и очень высокой летальностью [2, 6].

Кандидоз — самый распространенный инвазивный микоз. Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз (ОДК) (кандидемия в сочетании с очагом/очагами диссеминации или

множественные очаги диссеминации) составляют 75–90 % всех случаев инвазивного кандидоза. Кандидемия и ОДК (кандидозная септицемия, кандидозный сепсис) наиболее часто развиваются у пациентов с ОРИТ, гематологических и онкологических больных, недоношенных новорожденных, а также у больных с распространенными (более 40 % поверхности тела) глубокими ожогами. При возникновении кандидемии вероятность летального исхода в период госпитализации увеличивается в два раза, продолжительность лечения — на 3–30 дней, стоимость лечения — в 1,5–5 раз [2, 4]. Большинство (93–97 %) возбудителей кандидемии ОДК составляют *C. albicans* (15–60 %), *C. Parapsilosis* (5–40 %), *C. glabrata* (5–25 %), *C. tropicalis* (5–15 %) и *C. krusei* (3–7 %). Примерно 3–7 % возбудителей составляют *C. lusitaniae*, *C. quilliermondii*, *C. rugosa*, *C. kefyr* и пр.

Диагностика грибковых инфекций нередко бывает сложной проблемой. Кандидозная инфекция является сочетанной инфекционной патологией, ассоциированной с другими микроорганизмами, чаще наблюдаются грибково-бактериальные ассоциации, характер их взаимодействия обуславливает поддержание воспалительного процесса и резистентность к проводимой противомикробной терапии. Клинические признаки микозов часто неспеци-

фичны, особенно у иммунокомпрометированных пациентов. Течение пневмоний грибковой этиологии разнообразно: вялое с частыми рецидивами, миграцией пневмонических фокусов, серозным и геморрагическим плевритом.

Нередко заболевание принимает вид прогрессирующего деструктивного процесса в легких с образованием крупных тонкостенных полостей или тяжелого инфекционного заболевания с септическим состоянием. В ряде случаев заболевание сопровождается астматическим синдромом. Лабораторное подтверждение диагноза может быть затруднено из-за локализации очага поражения, высокого риска кровотечений или тяжести состояния больного. Серологические методы диагностики разработаны лишь для немногих микозов. Нередко признаки заболевания выявляют слишком поздно, а многие грибковые инфекции отличаются очень быстрым и агрессивным течением [2, 3].

Спектр возбудителей кандидемии и ОДК в различных лечебных учреждениях широко варьирует и зависит от контингента больных, применяемых методов лечения и профилактики, эффективности методов контроля внутрибольничных инфекций и пр. Применение азольных антимикотиков для профилактики и эмпирической терапии приводит к уменьшению доли *C. albicans* среди возбудителей инвазивного кандидоза. Например, у гематологических больных, часто получающих антифунгальную профилактику, *C. albicans* составляют только 15–35 % возбудителей кандидемии и ОДК [1, 2, 5].

В практической работе определение вида возбудителя и чувствительности к антимикотикам следует проводить у больных со всеми вариантами инвазивного кандидоза, то есть при выявлении *Candida spp.* В любом стерильном в норме биосубстрате, а также при рецидивирующем течении

и (или) резистентности поверхностного кандидоза к стандартной антимикотической терапии.

Учитывая сложности диагностики инвазивных микозов и связанное с этим позднее начало специфической терапии, мы выполнили исследование, направленное на выявление минимальных признаков грибковой инфекции для назначения ранней (превентивной) противогрибковой терапии.

**Материалы и методы**

Было проведено клинко-морфологическое сличение диагнозов 32 пациентов с онкогематологической патологией, умерших в 2010–2011 годах, имеющих при проведении аутопсии осложнения в виде инфекционного поражения нижних дыхательных путей различной этиологии.

Выполнялся анализ данных анамнеза, результатов рентгенологических, лабораторных, патогистологических и морфологических данных. Отдельно рассмотрены результаты микробиологического исследования ткани легкого.

У пациентов с онкогематологической патологией пневмонии чаще всего имеют бактериальную или грибково-бактериальную (смешанную) этиологию.

Грибково-бактериальные ассоциации обуславливают поддержание воспалительного процесса и резистентность к проводимой противомикробной терапии.

1. Среди умерших 32 пациентов грибковая пневмония как осложнение основного заболевания подтверждена у 5 человек, бактериальная — у 16, а смешанная — у 11.

2. Фактором риска развития пневмоний может служить прогрессирование онкогематологического заболевания.

Была выполнена оценка результатов лабораторных исследований в зависимости от этиологического фактора пневмонии (таблица 2).

Таблица 1 — Частота встречаемости пневмоний по нозологиям среди пациентов с онкогематологической патологией

Нозология онкогематологического заболевания	Этиология пневмоний					
	грибковая		бактериальная		смешанная	
	м	ж	м	ж	м	ж
ОМЛ, период разгара	1	0	2	6	0	1
ХМЛ, фаза бластного криза	0	1	3	0	2	2
МДС: рефрактерная анемия, РАИБ-2, период разгара	0	2	0	1	0	0
ОЛЛ, период разгара	0	0	1	0	1	0
ХЛЛ, стадия С, обострение	1	0	2	1	1	2
Острый лейкоз, промиелоцитарный вариант	0	0	0	0	0	1
Т-клеточный лейкоз взрослых, прогрессия	0	0	0	0	1	0
Всего с разбивкой по полу	2	3	8	8	5	6
Всего	5		16		11	

Таблица 2 — Данные микробиологического и лабораторного методов исследования

Этиология пневмоний	СРБ, мг/л	Прокальцитонин, нг/мл	Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	Нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л
Грибковые (5)				
Среднее значение	97,2	9,09	1,6	0,36
Бактериальные (16)				
Среднее значение	90,2	3,8	8,8	1,4
Смешанные (11)				
Среднее значение	163,8	33,8	3	1,06

1. У пациентов с грибковой этиологией пневмоний уровень нейтрофилов был ниже, чем у пациентов с пневмониями другой этиологии, то есть нейтропения (агранулоцитоз) является фактором, предрасполагающим к развитию инвазивных микозов.

2. Уровень СРБ и прокальцитонина не позволяют судить о предполагаемой этиологии инфекционного процесса и отражают тяжесть системного воспалительного процесса вне зависимости от этиологического фактора.

Для выявления характерных для каждого вида пневмонии рентгенологических данных была выполнена оценка результатов рентгенологического исследования в зависимости от

распространенности поражения нижних дыхательных путей (таблица 3).

Полученные результаты по локализации пневмоний у пациентов с онкогематологическими заболеваниями представлены на рисунке 1.

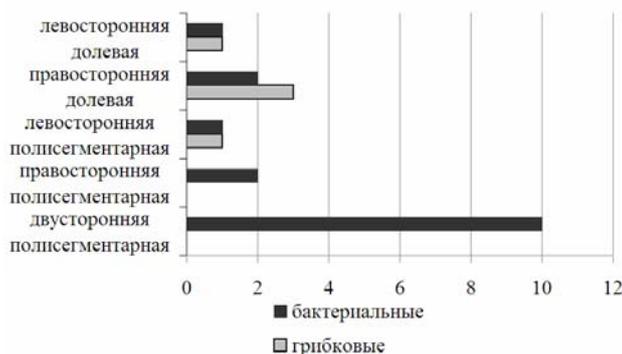
Для грибковых пневмоний, по результатам рентгенологического исследования и КТ, чаще встречается долевая пневмония, среди бактериальных — одно- или двусторонняя полисегментарная.

Полученные данные позволяют на этапе диагностики предположить этиологию инфекционного процесса и назначить адекватную терапию.

**Анализ данных патогистологического исследования**

Таблица 3 — Локализация пневмоний по данным рентгенологического исследования и компьютерной томографии

Локализация	Грибковые	Бактериальные
Двусторонняя полисегментарная	0	10
Правосторонняя полисегментарная	0	2
Левосторонняя полисегментарная	1	1
Правосторонняя долевая	3	2
Левосторонняя долевая	1	1



**Рисунок 1 — Локализация пневмоний по данным рентгенологического исследования и компьютерной томографии**

Таблица 4 — Данные патогистологического исследования

Этиология пневмонии	Результаты патогистологического исследования
Бактериальная	Очагово в просветах альвеол эозинофильное однородное содержимое, небольшое количество фибрина с примесью незрелых и зрелых элементов гранулоцитарного роста
Грибковая	Умеренное полнокровие, в очаге уплотнения скопления грибов с диффузным некрозом легочной ткани, утолщение стенок альвеол за счет набухания альвеолярного эпителия
Смешанная	В альвеолах экссудат, состоящий из нейтрофилов, макрофагов, эритроцитов, очагово участки грибкового обсеменения, альвеолярные перегородки местами утолщены, местами разорваны, пронизаны клеточным инфильтратом

При проведении исследования биопсийного материала было отмечено, что для грибковых пневмоний характерно умеренное полнокровие, очаговое уплотнение с диффузным некрозом легочной ткани, наличие грибов в очаге, утолщение стенок альвеол за счет набухания альвеолярного эпителия.

Полученные данные позволяют говорить о морфологических особенностях грибковых

пневмоний, необходимых для верификации диагноза при отсутствии микробиологического подтверждения инвазивного микоза.

При проведении микробиологического исследования нами были получены результаты, приведенные в таблице 5.

Следует отметить увеличение доли штаммов *Acinetobacter baumannii* до 9,25 % (3-е место в этиологии пневмоний по полученным результатам).

Таблица 5 — Данные посевов ткани легкого

Виды микроорганизмов, грибов	Число пациентов
<i>Enterococcus faecalis</i>	23 (42,55 %)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (9,25 %)
<i>Escherichia coli</i>	3 (5,55 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1,85 %)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1,85 %)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (1,85 %)
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (1,85 %)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1,85 %)
<i>Candida albicans</i>	11 (20,35 %)
<i>Candida crusei</i>	2 (3,70 %)
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (1,85 %)
<i>Candida colliculosa</i>	1 (1,85 %)
<i>Aspergillus flavus</i>	2 (3,70 %)
<i>Aspergillus terreus</i>	1 (1,85 %)

Данный вид бактерий является возбудителем поздних (развивающихся позже 5 дней с момента госпитализации) эпизодов пневмонии.

#### Заключение

На основании литературных данных и результатов собственных исследований, можно сделать следующие выводы:

1. Факторами риска по развитию инвазивных микозов у пациентов с онкогематологической патологией являются:

- агранулоцитоз;
- рецидив или прогрессирование заболевания;
- предшествующая антибактериальная терапия.

2. Клиническими признаками возможного развития грибковой пневмонии являются:

- длительная лихорадка, не купирующаяся антибактериальной терапией широкого спектра;
- доленая пневмония или ограниченный участок инфильтрации по данным рентгенографии или КТ,
- получение подтверждения грибкового обсеменения из других локусов (кожа, слизистая полости рта или носа).

3. Сочетание одного или двух факторов риска с двумя клиническими признаками грибковой инфекции позволяют врачу предположить развитие инвазивного микоза и начать адекватную противогрибковую терапию.

4. При проведении исследования биопсийного материала было отмечено, что для грибковых пневмоний характерно умеренное полнокрое, оча-

говое уплотнение с диффузным некрозом легочной ткани, наличие грибов в очаге, утолщение стенок альвеол за счет набухания альвеолярного эпителия.

5. Полученные данные позволяют говорить о морфологических особенностях грибковых пневмоний, необходимых для верификации диагноза при отсутствии микробиологического подтверждения инвазивного микоза.

6. Учитывая высокую резистентность *Acinetobacter baumannii* к антимикробным препаратам, увеличение числа инфицированных этим патогенном пациентам, большое значение приобретает профилактика развития этих инфекций в отделениях онкогематологического профиля.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Искров, И. А. Инфекционные осложнения грибковой этиологии в онкогематологии / И. А. Искров, В. А. Осипов, Е. М. Самбук // Проблемы здоровья и экологии. — 2007. — № 6. — С. 20–28.
2. Васильева, Н. В. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации / Н. В. Васильева, Н. Н. Климова, В. А. Цинзерлинг // Вестник СПбМАПО. — Т. 2, № 4. — С. 5–18.
3. Искров, И. А. Профилактика инфекционных осложнений в онкогематологии / И. А. Искров, И. Ю. Лендина, В. А. Осипов // Актуальные проблемы медицины. — 2008. — № 3. — С. 13–19.
4. Делягин, В. Тактика врача при подозрении на системную грибковую инфекцию / В. Делягин, М. Мельникова // Consilium Medicum [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/z0351>. — Дата доступа: 16.03.2012.
5. Грибковые инфекции у больных с солидными опухолями и гемобластомами / Н. В. Дмитриева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 10–14.
6. Климова Н. Н. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: российские рекомендации / Н. Н. Климова. — М., 2010. — 75 с.

Поступила 11.07.2012

УДК [616.379-008.64-06:616.89-008.454]-071

### АЛГОРИТМ СКРИНИНГА ДЕПРЕССИВНЫХ ПЕРЕЖИВАНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

<sup>1</sup>Я. Л. Навменова, <sup>2</sup>Т. В. Мохорт

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

**Цель:** оценить возможные факторы риска развития депрессивных переживаний при сахарном диабете 1 типа и разработать алгоритм скрининга этого состояния.