

УДК 616.155.392.8

**ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ****Е. А. Федоровская, Е. А. Мельник, Н. К. Скачкова,  
А. П. Рыбальская, Л. Н. Немировская****Институт гематологии и трансфузиологии АМН Украины, г. Киев**

Определены возбудители инфекционно-воспалительных осложнений у 42 больных острой миелоидной лейкемией. Исследована их чувствительность к антибиотикам и антимикотикам, в соответствии с которой проведено этиотропное антиинфекционное лечение. Индивидуально подобранная антибиотикотерапия позволила своевременно купировать очаги воспаления, что не препятствовало последующему лечению пациентов.

**Ключевые слова:** больные острой миелоидной лейкемией, инфекционно-воспалительные осложнения, химиотерапевтические препараты.

**CAUSATIVE AGENTS OF INFECTIVE INFLAMMATORY COMPLICATIONS  
IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA****E. A. Fedorovskaya, E. A. Melnik, N. K. Skachkova,  
A. P. Rybalskaya, L. N. Nemirovskaya****Institute of Haematology and Transfusiology AMS Ukraine, Kiev**

The causative agents of infective inflammatory complications in 42 patients with acute myeloid leukemia have been detected. Their sensitivity to antibiotics and antimicrotics was studied, and according to which the etiotropic infectious treatment was carried out. The individually selected antibiotic therapy made it possible to arrest in proper time the inflammation nidi, which did not impede the subsequent treatment of the patients.

**Key words:** patients with acute myeloid leukemia, infective inflammatory complications, chemical therapeutic preparations.

Известно, что на фоне цитостатической миелосупрессии и выраженного иммунодепрессивного состояния, у 80–85 % больных острой лейкемией (ОЛ) развиваются тяжелые инфекционно-воспалительные осложнения (ИВО) [3]. В достижении положительных результатов лечения больных ОЛ важную роль играет адекватная сопроводительная терапия, в т. ч., и целенаправленное использование химиотерапевтических препаратов.

**Цель исследования**

Выявление возбудителей ИВО с исследованием их антибиотико- и антимикотикограмм у больных острой миелоидной лейкемией (ОМЛ).

**Материалы и методы исследования**

Были обследованы 42 больных ОМЛ (I–IV стадии) с ИВО, которые находились на лечении в отделении заболеваний системы крови ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии АМН Украины». Клинические исследования проводила врач-гематолог, к. м. н. Н. В. Горяинова — под руководством проф. Н. Н. Третьяк.

Микробиологические исследования включали обследование крови (по показаниям), слизистых оболочек носовой полости и зева. Идентификацию выделенных штаммов проводили в соответствии с критериями определителей Берджи [1], и Kurtzman и соавт. [4] на основе изучения их физиолого-биохимических характери-

стик и выявленных патогенных свойств. Чувствительность возбудителей к 52 антибиотическим и 6 антимикотическим препаратам определяли диско-диффузионным методом [2].

**Результаты исследования и их обсуждение**

В результате проведенных исследований из биотопов больных ОМЛ было изолировано 56 штаммов микроорганизмов — возбудителей ИВО, которые выделялись в диагностически значимых титрах от 10<sup>2</sup> до 10<sup>6</sup> колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл) (таблица 1). Лидирующее место занимали микроорганизмы *p. Staphylococcus* (25 % случаев) и представители кишечной микрофлоры *p. Enterococcus* (17,85 %) — возбудители пневмонии, плеврита, бронхита, ангины, стоматита, отита. Значительную негативную роль выполняли изолированные в 21,42 % случаев дрожжеподобные грибы *p. Candida*, которые инициировали бронхопневмонию, отит, мукозит. Наиболее тяжелое течение пневмонии, приведшее к развитию синегнойного сепсиса с фатальными последствиями, было вызвано *Pseudomonas aeruginosa*. Среди других этиологических агентов пневмонии, бронхита, ангины, отита выявлены фирмакутные микроорганизмы: *pp. Corynebacterium* (7,14 %), *Streptococcus* (3,58 %), а также грациликотные: *Moraxella catarrhalis* (5,35 %), *Klebsiella sp.* (3,57 %), *Enterobacter sp.* и *Proteus mirabilis* (по 1,79 %).

По результатам исследований диагностировано 47 эпизодов ИВО, инициированные возбудителями как в монокультуре, так и в ассоциациях. Наиболее активными ассоциантами-возбудителями ИВО у больных ОМЛ выявлены микроорганизмы *pp. Enterococcus* (6 случаев), *Corynebacterium sp.* (4), *Staphylococcus sp.* и *Candida albicans* (по 3 случая).

С целью назначения больным рациональной антиинфекционной терапии определяли индивидуальную чувствительность изолированных штаммов к антибактериальным и антимикотическим препаратам (таблица 2). Представители *p. Staphylococcus* были наиболее чувствительными к отдельным антибиотикам групп макролидов, цефалоспоринов.

Таблица 1 — Возбудители инфекционно-воспалительных осложнений, изолированные из биотопов больных острой миелоидной лейкемией

Микроорганизмы, роды, виды	Количество		Титр, КОЕ/мл	Изоляты, абс		Инфекционно-воспалительные осложнения
	n	%		моно-культуры	ассоцианты	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	3,57	104	2	0	Остеомиелит, абсцесс плеча
<i>S. epidermidis</i>	7	12,50	103–105	6	1	Пневмония, хронический бронхит, ангина, стоматит
<i>S. saprophyticus</i>	1	1,79	105	1	0	Сепсис
<i>Staphylococcus sp.</i>	4	7,14	105	1	3	Плеврит, пневмония, отит, лихорадка
<i>Streptococcus agalactia</i>	1	1,79	106	0	1	Лихорадка
<i>S. pneumoniae</i>	1	1,79	104	0	1	Ангина, отит
<i>Enterococcus sp.</i>	10	17,85	102–106	4	6	Плеврит, пневмония, бронхит, язвенно-некротический стоматит, ангина, отит
<i>Corynebacterium sp.</i>	4	7,14	104–106	0	4	Пневмония, плеврит, бронхит, ангина, отит
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3	5,35	103	2	1	Пневмония, бронхит, ангина
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1,79	102	0	1	Пневмония
<i>Enterobacter sp.</i>	1	1,79	103	0	1	Пневмония
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	10,71	102–105	4	2	Пневмония, сепсис, язвенно-некротический стоматит, гнойный лимфаденит, лихорадка
<i>Klebsiella sp.</i>	2	3,57	103–105	2	0	Пневмония, гнойная ангина
<i>Candida albicans</i>	6	10,71	102–105	3	3	Пневмония, лихорадка, стоматит, мукозит
<i>Candida sp.</i>	3	5,35	102–105	2	1	Бронхопневмония, лихорадка, мукозит
<i>C. rugosa</i>	2	3,57	102–104	0	2	Мукозит
<i>C. glabrata</i>	1	1,79	102	0	1	Отит
<i>Cryptococcus sp.</i>	1	1,79	103–104	0	1	Язвенно-некротический стоматит
Всего	56	100,0	102–106	27	29	—

Таблица 2 — Чувствительность к химиотерапевтическим препаратам возбудителей, изолированных из биотопов больных острой миелоидной лейкемией

Микроорганизмы, роды	Чувствительные штаммы микроорганизмов, %							
	антибиотические препараты, группы							
	пенициллины	аминогликозиды	тетрациклины	макролиды	цефалоспорины	фторхинолоны	линкозамиды	отдельные
<i>Staphylococcus</i>	28,6	26,5	20–2,9	30–85,7	30–71,4	20–42,9	28,5–40	42,9–85,7
<i>Enterococcus</i>	0–50	10,0–22,2	33,3–4,5	25–57,1	20–50	20–50	10–30	10–40
<i>Pseudomonas, Enterobacter, Klebsiella, Proteus</i>	10	30–40	10	10–20	20–30	30–70	0	10–30
	антимикотические препараты							
	нистатин	амфотерицин В	клотримазол	итраконазол	флуконазол	кетоконазол		
<i>Candida sp.</i>	65,8	53,7	68,7	6,7	6,7	23,3		

Тетрациклины, фторхинолоны и линкомицин ингибировали от 20 до 42,9 % культур стафилококков.

По результатам антибиотикограмм микроорганизмы *p. Enterococcus* в 20–57,1 % случаев были чув-

ствительны к тетрациклинам, макролидам, цефалоспорином, фторхинолонам, аминогликозидам (стрептомицин), пенициллинам (пиперациллин, карбенициллин, азлоциллин), линкосамидам (клиндамицин), левомецетину, ванкомицину, рифампицину.

Грациликутные возбудители ИВО у больных ОМЛ в основном были устойчивы к антибиотическим препаратам. Следует отметить, что некоторые штаммы *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella sp.* проявили чувствительность к азлоциллину, доксициклину, эритромицину и рифампицину, цинобаку, цефепиму, рокситромицину.

Результаты исследования чувствительности дрожжеподобных грибов к антимикотикам показали, что наиболее активно влияли клотримазол, нистатин и амфотерицин В. В то же время, к итраконазолу и флуконазолу чувствительными были не более 6,7 % выделенных штаммов.

#### **Заключение**

Больным острым лейкозом, как правило, эмпирически назначают антибактериальные и антимикотические препараты. Однако такая терапия часто оказывается не эффективной, требует периодической смены препаратов различных классификационных групп, что приводит к нецелесообразному лечению, повышению его стоимости, оказывает дополнительное токсическое действие на ослабленный организм, провоцирует появление резистентных штаммов мик-

роорганизмов, что в целом усугубляет состояние больных с ИВО и удлиняет сроки лечения. Кроме того, наличие ИВО приводит к необходимости отмены протокольной цитостатической терапии, что фактически способствует накоплению массы опухолевого клона и, как следствие, прогрессированию основного заболевания.

По результатам наших исследований было установлено, что проведение адекватной этиотропной терапии, основанной на результатах микробиологических исследований с учетом индивидуальной чувствительности изолированных возбудителей, способствует купированию инфекционного процесса, улучшению общего состояния больных и позволяет сократить сроки их лечения.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Определитель бактерий Берджи / под ред. Дж. Хоулта [и др.]; пер. с англ. Г. А. Заварзина. — М.: Мир, 1997. — 800 с.
2. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: Наказ МОЗ України від 05. 04. 2007 № 167. — Київ., 2007. — 113 с.
3. Третяк, Н. М. Гематологія: навчальний посібник / Н. М. Третяк. — Київ: Зовнішня торгівля, 2005. — 240 с.
4. Kurtzman, C. P. The yeasts. A taxonomic study / C. P. Kurtzman, J. W. Fell. — Elsevier, Amsterdam, 1998. — 1055 p.

УДК 616.155.194:575

### **АНЕМИЯ ФАНКОНИ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СПЕКТР ВАРИАЦИЙ В ГЕНЕ FANCA**

**С. О. Шаропова, А. С. Романцова, А. В. Тарасова, Т. А. Углова,  
А. С. Пилипчик, М. В. Белевцев, Н. Н. Савва**

**Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, г. Минск**

В период с 1992 по 2010 гг. в РБ верифицированный диагноз анемии Фанкони (АФ) был выставлен 19 детям в возрасте от 1 года 3 мес. до 16 лет, из них 11 (57,9 %) мальчиков и 8 (42,1 %) девочек. Наиболее частыми аномалиями развития у детей с АФ явились: патологическая пигментация кожи, аномалии костей и глаз. Для проведения мутационного анализа гена FANCA была получена ДНК из мононуклеаров периферической крови и костного мозга 9 пациентов. Фрагментный анализ гена FANCA выявил нарушения в ДНК 2-х пациентов (делеция 1–6 экзона и делеция 6 экзона). Мутационный скрининг 43 экзонов гена FANCA определил мутации еще у троих пациентов (экзон 19, экзон 27, экзон 28). Из 5 обнаруженных мутаций 2 были новые. Мутационный скрининг в этой группе выявил также многочисленные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), у 5 пациентов в сочетании с мутациями в гене FANCA, у 3-х пациентов были обнаружены только SNP, и у одного не было обнаружено ни мутаций, ни SNP.

Ключевые слова: дети, анемия Фанкони, мутация, полиморфизм.

### **FANCONI'S ANEMIA IN CHILDREN: CLINICAL DESCRIPTION AND VARIATION SPECTRUM IN FANCA GENE**

**S. O. Sharapova, A. S. Romantsova, A. V. Tarasova, T. A. Uglova,  
A. S. Pilipchik, M. V. Belevtsev, N. N. Savva**

**Republican Research Center for Pediatric Oncology and Hematology, Minsk**

Nineteen children, of them 11 boys (57,9%) and 8 girls (42,1%) aged from 1,3 to 16 were diagnosed with verified Fanconi's anemia in the Republic of Belarus in the period from 1992 to 2010. Pathologic skin pigmentation, bone and eye anomalies were the most widespread anomalies in the children's development. To perform the mutagenic analysis of FANCA gene, DNA from the peripheric blood and marrow mononuclears of 9 patients was extracted. The fragmentary analysis of FANCA gene revealed DNA abnormalities in 2 patients (1–6 exone deletion and 6 exone deletion). The mutation screening of 43 exones of FANCA gene detected mutation in three more patients (exone 19, exone 27,