

ФГБОУ ВО «ПЕРВЫЙ САНКТ - ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**Уtimiшева**  
**Екатерина Сергеевна**

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

14.01.21 – гематология и переливание крови

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Диссертация  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
доктор медицинских наук, профессор Л.С. Зубаровская  
доктор медицинских наук, профессор С.А. Карпищенко

Санкт-Петербург – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
Глава 1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНУСИТОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ) .....	7
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	36
Глава 3. ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ РИСКА СИНУСИТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК... ..	48
Глава 4. ЭТИОЛОГИЯ СИНУСИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК .....	64
Глава 5. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНУСИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК .....	70
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	113
ВЫВОДЫ .....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	118

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Одной из актуальных проблем современной оториноларингологии и клинической медицины остаются воспалительные поражения околоносовых пазух (ОНП). За последнее десятилетие заболеваемость синуситами увеличилась в 3 раза (Пискунов Г.З. и соавт., 2002; Иванченко О.А. и соавт., 2012). По данным разных авторов, острыми или хроническими синуситами страдает от 5 до 15% взрослого населения и около 5-13% детей (Косяков С.Я. и соавт., 2007; Плужников М.С. и соавт., 2008, Arulrajah S. et al., 2012). В структуре стационарной патологии ЛОР-органов острые синуситы (ОС) составляют 15 – 36% (Пальчун В.Т. и соавт., 2001; Рязанцев С.В. и соавт., 2005; Славский А.Н. и соавт., 2014). Ежегодно количество госпитализаций по этому поводу возрастает на 1,5 – 2% (Пискунов Г.З. и соавт., 2002; Богомильский М.Р. и соавт., 2005; Овчинников А.Ю. и соавт., 2007; Пальчун В.Т. и соавт., 2011, Иванченко О.А. и соавт., 2012).

Инфекции остаются актуальной проблемой применения ТГСК и причиной неудач в лечении пациентов после трансплантации. В тоже время, отмечается рост числа иммунокомпрометированных пациентов, как следствие увеличения применения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при различных онкологических, гематологических и наследственных заболеваниях (Bento L.R. et al., 2014). В результате этого возрастает риск бактериальных, вирусных, грибковых инфекций, в том числе и поражения ОНП у таких пациентов (Румянцев А.Г. и соавт., 2003, Афанасьев Б.В. и соавт., 2008; Weinberg K. et al., 2001; Thompson A.M. et al., 2002; Appelbaum F.R. 2007; Gratwohl A. et al., 2010; Won Y.W. et al., 2011; Inaba H. et al., 2012; Meng L. et al., 2012; Mortellaro C. et al., 2012).

По данным зарубежных авторов, заболеваемость синуситами среди взрослых пациентов после ТГСК составляет от 21% до 36% (Meyers J. 1986; Shibuya T. et al., 1995; Won Y.W. et al., 2011), у детей и подростков эти данные отсутствуют.

В настоящее время известно о нескольких зарубежных ретроспективных исследованиях по изучению факторов, связанных с процедурой аллогенной ТГСК (алло-ТГСК), которые увеличивают риск возникновения поражения ОНП у взрослых, у детей и подростков, результаты подобных исследований также не представлены.

Пациенты с цитопенией не имеют типичной воспалительной реакции, в отличие от иммунокомпетентных больных. В связи с этим, характерные симптомы поражения ОНП могут отсутствовать или иметь слабо выраженный характер (Won Y.W. et al., 2011), что затрудняет диагностику этих состояний. Кроме того, выполнение инвазивных процедур у реципиентов ГСК, таких как лечебно-диагностическая пункция верхнечелюстных пазух или биопсии слизистой оболочки при инвазивном микозе ОНП или поражении ОНП, как проявлении основного заболевания, сопряжено с развитием тяжелых осложнений, которые могут усугубить состояние пациента (Deutsch J.H. et al., 1995). Проведение рентгенологических методов исследования ОНП в отделениях лучевой диагностики с целью обнаружения синусита у реципиентов в раннем периоде после алло-ТГСК затруднено, в связи с тем, что пациенты в периоде аплазии костного мозга вынуждены находиться в палатах, оборудованных HEPA-системой подачи воздуха.

Развитие синусита может быть фактором, способствующим развитию других инфекционных осложнений (бронхит, пневмония) в раннем и позднем периодах после алло-ТГСК (Savage D.G. et al., 1997).

Таким образом, изучение факторов риска, особенностей диагностики и терапии воспалительных поражений ОНП у детей и подростков является необходимым условием профилактики инфекционных осложнений после ТГСК и, в конечном итоге, успешности её проведения.

**Цель исследования.** Совершенствование диагностики и лечения синуситов у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

### **Задачи исследования.**

1. Определить частоту синуситов у детей и подростков после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
2. Выявить зависимость развития синуситов от осложнений, связанных с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.
3. Изучить этиологию синуситов у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
4. Изучить особенности клинических проявлений синуситов у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.
5. Оценить эффективность лечения синуситов у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

**Научная новизна исследования.** Впервые определена частота развития синуситов у детей и подростков после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Проанализированы факторы, ассоциированные с риском развития синусита после алло-ТГСК. Выявлены особенности течения воспалительных поражений околоносовых пазух. Разработана тактика ведения пациентов с данной патологией с учетом основного заболевания.

**Научно-практическая ценность работы.** Выявление пациентов с повышенным риском развития инфекционных осложнений после алло-ТГСК, в частности синуситом, позволит разработать методы профилактики и диагностики, а также ранней терапии этого состояния.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

Частота развития синуситов у детей и подростков, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток достоверно выше, чем у пациентов после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Основными факторами риска возникновения синуситов у детей и подростков после алло-ТГСК являются: синусит в анамнезе, длительность нейтропении более 10 дней, наличие острой и/или хронической РТПХ.

Заболеваемость синуситом у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток за последние 3 года снизилась в 3,2 раза за счет своевременной диагностики и адекватной сопроводительной терапии в периоде после алло-ТГСК.

Сочетание противомикробной терапии с пункционным методом при ведении синусита у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток дает более быстрое разрешение воспалительного процесса.

**Внедрение результатов работы.** Основные положения диссертации внедрены в работу клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

**Апробация работы.** Результаты диссертационного исследования доложены на ежегодных научно-практических конференциях молодых ученых-оториноларингологов в Санкт-Петербургском НИИ ЛОР (Санкт-Петербург, 2013, 2014, 2015 гг.), V научно-практической конференции оториноларингологов центрального федерального округа Российской Федерации (Москва, 2013), Международной научно-практической конференции (Санкт-Петербург, 2014), круглом столе «Актуальные проблемы оториноларингологии, хирургии головы и шеи в детской гематологии/онкологии и иммунологии» (Москва, 2014).

**Структура и объем диссертации.** Материалы диссертации изложены на 144 страницах, содержат 21 таблицу и 49 рисунков. Указатель литературы включает 66 источников отечественной и 212 зарубежной литературы. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

## Глава 1

# ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНУСИТОВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ)

### 1.1. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в настоящее время является эффективным методом лечения больных с различными нарушениями кроветворной системы (Афанасьев Б.В. и соавт., 2006; Mossad S.B. et al., 1996; Gluckman E. et al., 1999; Thomas E.D., 1999; Horowitz M., 2003; Gratwohl A. et al., 2005, 2007, 2010, 2013; Ljungman P. et al., 2006; Copelan E. A., 2006; Giralt S. et al., 2009; Won Y.W. et al., 2011; Scroggins S. et al., 2013; Zahid M.F. et al., 2014) и онкологическими заболеваниями (Афанасьев Б.В. и соавт., 2006; Gluckman E. et al., 1999; Childs R.W., 2000; Gratwohl A. et al., 2005, 2013). Количество ТГСК прогрессивно возрастает в связи с модернизацией и совершенствованием методов и используемых для ее проведения препаратов (Bento L.R. et al., 2014). Согласно отчету Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга, ежегодно в мире выполняется до 15 000 аллогенных ТГСК (алло-ТГСК), количество аутологичных ТГСК (ауто-ТГСК) увеличивается, достигая 25 000 (Менделеева Л.П., и соавт., 2007; Vasigalupo A. 2000; Blau I. et al., 2000; Gratwohl A. et al., 2010). В последние годы во всем мире выполнялось уже до 60 000 ТГСК в год по поводу гематологических и онкологических заболеваний, и иммунодефицитов (Moeller C. et al., 2011). К 2013 году во всем мире проведен уже один миллион трансплантаций (WBMТ 2013; O'Meara A. et al., 2014). Примерно 4 500 алло-ТГСК ежегодно проводится у детей в возрасте до 20 лет (Pasquini M. et al., 2007; Baird K. et al., 2010).

## **1.2. Инфекционные осложнения у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток**

Достигнутые успехи в диагностике и терапии различных гематологических и онкологических заболеваний сделали возможным лечение пациентов даже при их неблагоприятном прогнозе. Вопреки значительным достижениям в профилактике ТГСК-связанных осложнений, инфекции после ТГСК являются одним из значительных препятствий к её успеху (Афанасьев Б.В. и соавт., 2002, 2007).

Летальность от инфекционных осложнений после ТГСК достигает 11% (Thomas E.D., 1999; Bostrom L. et al., 2000; Leather H.L. et al., 2001; Dykewicz C.A. et al., 2001; Einsele H. et al., 2003; Gratwohl A. et al., 2005).

Количество пациентов с иммунодефицитом, в результате повышения лечения онкологических, аутоиммунных и гематологических заболеваний с каждым годом неуклонно растет (Bento L.R. et al., 2014). Этот факт, безусловно, создает огромный опыт управления иммунодефицитными состояниями. Пациенты, перенесшие любой вид трансплантации, переживают тяжелый подготовительный этап и остаются иммуноскомпрометированными в течение длительного времени после ТГСК (Berlinger N.T., 1985; Deutsch J.H. et al., 1995; Savage D.G. et al., 1997; Thompson A.M. et al., 2002). Реципиенты алло-ТГСК имеют более высокий риск бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных инфекций. Этот факт связывают с химиотерапией в высоких дозах, периодом аплазии костного мозга, задержкой реконструкции клеточного и гуморального иммунитета, наличием реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также длительной системной иммуносупрессивной терапией для профилактики и лечения РТПХ (Weinberg K. et al., 2001; Thompson A.M. et al., 2002; Won Y.W. et al., 2011; Inaba H. et al., 2012; Mortellaro C. et al., 2012;).

В настоящее время разработаны и внедрены новые методы диагностики инфекционных заболеваний, противомикробные средства для их



профилактики и лечения. В связи с чем, спектр возбудителей инфекций у реципиентов при ТГСК постоянно увеличивается.

Для снижения частоты инфекционных осложнений после алло-ТГСК в период цитопении и иммуносупрессии, лечение пациентов осуществляется, используя особые защитные условия и определенные мероприятия по обеспечению профилактического режима ведения больных (Огородникова Е.В., 2002; Абдусаламов С.Н. и соавт., 2010; Nichols R.L. et al., 1999; Antin J. et al., 2009; Munker R. et al., 2009). Несмотря на все достижения, уровень внутрибольничной инфекции остается высоким и достигает 60 000 случаев ежегодно (Пальчун В.Т, и соавт., 2005; Perl T.M. et al., 1999; Dettenkofer M. et al., 2003).

По данным зарубежных авторов, наибольшая частота инфекционных осложнений у реципиентов ГСК, связанных с поражением легких и ОНП, приходится на период до 100 дней после алло-ТГСК (Deutsch J.H. et al., 1995; Imamura R. et al., 1999). По отечественным данным, инфекционные осложнения с поражением ОНП после алло-ТГСК не зависят от периода после ТГСК (Аверьянова М.Ю., 2015).

### **1.3. Синуситы у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток**

Патология носа и околоносовых пазух (ОНП) у детей, среди всех заболеваний верхнего отдела дыхательных путей, составляет 17 – 30% (Богомилский М.Р. и соавт., 2000; Балясинская Г.Л. и соавт., 2002; Котова Е.Н. и соавт., 2011). Заболеваемость острым синуситом (ОС) за последние 10 лет увеличилась в 2 раза. Ежегодно на 1,5 – 2% возрастает число госпитализированных пациентов с ОС (Вильямс Д., 1997; Козлов В.С. и соавт., 2004; Богомилский М.Р. и соавт., 2005; Овчинников А.Ю. и соавт., 2007; Пальчун В.Т. и соавт., 2011; Славский А.Н. и соавт., 2014). По данным отечественной литературы, около 5% детей страдают острым или хроническим синуситом (Крюков А. И. и соавт., 2006). Показатели

распространенности хронического синусита (ХС) по результатам зарубежных исследований варьируют от 1 до 9,6% (Fokkens W.J. et al., 2007).

### **1.3.1. Особенности развития околоносовых пазух у детей.**

При рождении у детей развиты не все околоносовые пазухи. Развитие лобных пазух (ЛП) начинается с 4-х лет, с медленным ростом в последующий период. Только от 20% до 30% детей в возрасте до 6 лет имеют рентгенологически видимые ЛП, более 85% детей имеют пневматизированные лобные пазухи уже в возрасте 12 лет (Lund V.J. et al., 1993; Spaeth J. et al., 1997, Anselmo-Lima W.T. et al., 2015).

Решетчатые (РП) и верхнечелюстные пазухи (ВЧП) достаточно развиты при рождении; они имеют наиболее важное клиническое значение в развитии синусита. РП быстро развиваются до 7 лет, их полное развитие достигается в возрасте 15 – 16 лет. ВЧП обычно пневматизированы при рождении, а их объем составляет примерно 2 мл в 2 года, 10 мл – в 9 лет, и 14,8 мл – в 15 лет (Park I.H. et al., 2010; Anselmo-Lima W.T. et al., 2015). Интенсивный рост ВЧП после 12 лет происходит в ее нижней части, это связано с пневматизацией альвеолярного отростка вследствие прорезывания постоянных зубов. Дно ВЧП у детей выше, чем дно полости носа.

Клиновидные или основные пазухи (ОП) при рождении выглядят как небольшая инвагинация в сфеноэтмоидальное углубление. В возрасте 7 лет они распространяется кзади, а к 8 годам у 85% детей уже и пневматизированы (Spaeth J. et al., 1997; Anselmo-Lima W.T. et al., 2015). ОП чаще достигают полного развития к 15 годам, но могут продолжать увеличиваться и в старшем возрасте.

### **1.3.2. Характеристика встречаемости осложнений острого и хронического синусита.**

Неблагоприятным течением ОС и ХС является развитие риногенных орбитальных осложнений. Частота таких осложнений по разным данным достигает от 1% до 12,4% (Пискунов С.З. и соавт., 1995; Дерюгина О.В. и соавт., 2001; Сыртланов А.Р., 2002; Гюсан А.О. и соавт., 2010; Носуля Е.В.,

2011), у 0,8 – 8% детей (Носуля Е.В., 2011; Stojanovic J. et al., 2009). Наиболее часто процесс на соседние области переходит при патологии решетчатых пазух. Летальность от риногенного менингита в настоящее время составляет от 1% до 2,5% (Anselmo-Lima W.T. et al., 2006; Neves M. et al., 2006; Eviatar E. et al., 2008; Fokkens W.J. et al., 2012). Летальность от внутричерепных осложнений вследствие патологии ОНП составляет от 20% до 40% (Anselmo-Lima W.T. et al., 2006). У детей, как правило, осложнения наблюдаются при острых процессах, в то время как у взрослых чаще при хронических (Bayonne E. et al., 2009; Piatt J.H., 2011; Hansen F.S. et al., 2012).

Синусит, как инфекционное осложнение после ТГСК, составляет, по данным зарубежных авторов, от 11 до 51% у взрослых пациентов (Berlinger N.T., 1985; Meyers J.D., 1986; Shaw G.Y. et al., 1991; Yee S. et al., 1994; Shibuya T.Y. et al., 1995; Savage D.G. et al., 1997; Thompson A.M. et al., 2002; Moeller C.W. et al., 2011; Arulrajah S. et al., 2012). Частота синусита у детей после ТГСК в доступной литературе не представлена.

Одной из особенностей синусита у реципиентов ТГСК, согласно зарубежным данным, является отсутствие четкой клинической картины заболевания и развитие опасных орбитальных и внутричерепных осложнений (Won Y.W. et al., 2011). Такие потенциально грозные состояния требуют своевременной и полноценной диагностики и лечения.

Сроки возникновения поражения ОНП при разных вариантах ТГСК варьируют в широких пределах: от начала режима кондиционирования до более года после трансплантации (Savage D.G. et al., 1997; Imamura R. et al., 1999; Arulrajah S. et al., 2012).

#### **1.4. Факторы риска синусита у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток**

В целях снижения частоты поражения ОНП после алло-ТГСК необходимо выявить пациентов с повышенным риском развития синусита. К настоящему времени проведено несколько ретроспективных исследований по

изучению факторов, увеличивающих риск возникновения поражения ОНП после алло-ТГСК. Глубокая нейтропения, иммуносупрессия и нарушение защитных барьеров являются важными факторами риска развития бактериальных и грибковых инфекций в начальном периоде после трансплантации (Meyers J.D., 1986, Ortiz E. et al., 2011).

Зарубежные исследователи в 90х годах и начале двухтысячных публиковали данные о более высокой частоте возникновения синусита после алло-ТГСК, по сравнению с ауто-ТГСК (Savage D.G. et al., 1997; Thompson A.M. et al., 2002; Won Y.W. et al., 2011). Полагали, что после алло-ТГСК поражение ОНП связано с более интенсивным режимом кондиционирования (Cordonnier C. et al., 1996; Savage D.G. et al., 1997), использованием лучевой терапии до ТГСК, наличием острой или хронической РТПХ, иммуносупрессивной терапией, длительной нейтропенией после ТГСК и повторными вирусными инфекциями (Savage D.G. et al., 1997).

За последнее десятилетие выполнено несколько ретроспективных и проспективных исследований. В частности, исследование, проведенное в 2002 году, не выявило влияния режима кондиционирования для проведения ТГСК на возникновение поражения ОНП после ТГСК (Thompson A.M. et al., 2002). Еще одно зарубежное исследование, проведенное в 2011 году, не выявило связи между использованием лучевой терапии, наличием РТПХ и возникновением ОС (Won Y.W. et al., 2011). Исследования же 2014 года показали высокую распространенность синусита (до 72%) у пациентов после ТГСК с наличием РТПХ (Ortiz E. et al., 2014). Как известно, важным этапом развития инфекции в полости носа и ОНП является адгезия возбудителя к эпителию (Носуля Е.В., 2011). Проведено множество исследований, доказывающих, что при наличии хронической РТПХ происходит изменение ультраструктуры эпителия полости носа и ОНП (снижение количества бокаловидных клеток, увеличение апоптических тел). В результате нарушается мукоциллиарный клиренс в слизистой оболочке носа и ОНП (Cordonnier C. et al., 1996; Savage D.G. et al., 1997; Ortiz E. et al., 2011; Fokkens

W.J. et al., 2012), что повышает вероятность бактериальной и грибковой инфекции верхних дыхательных путей у этой категории пациентов (Savage D.G. et al., 1997).

### **1.5. Методы диагностики синуситов у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток**

В настоящее время, ОС относится к наиболее распространенным заболеваниям человека. Проблема ранней диагностики ОС остается актуальной и крайне важной.

С целью диагностики наличия патологии ОНП анализируются такие неспецифические симптомы заболевания, как слабость, затруднение носового дыхания, наличие выделений из носа, головной боли, боль в проекции ОНП, повышение температуры тела. Эти симптомы характерны и для острой респираторной инфекции и для ОС (Носуля Е.В., 2011; Tan R. et al., 2007; Chow A.W. et al., 2012; Arulrajah S. et al., 2012). Наличие этих симптомов, как правило, достаточно для диагностики ОС у пациента с нормальным состоянием иммунной системы, но у пациентов в условиях цитопении жалобы могут отсутствовать, и единственным признаком синусита будет только лихорадка, так как типичная воспалительная реакция снижена (Berlinger N.T., 1985; Yee S. et al., 1994; Arulrajah S. et al., 2012).

Пациенты с лихорадкой после ТГСК чаще обследуются на предмет патологии легких, сепсиса, инфекции мочеполовой системы с назначением имперически выбранной противомикробной терапией. Оценка патологии ОНП осуществляется редко, только при неэффективности терапии и сохранении лихорадки в течение 48 – 72 часов (Holzapfel L. et al., 1999; Brooke M. et al., 2012).

Клинический диагноз ОС у детей установить достаточно сложно. Многие симптомы являются общими для других заболеваний. Исследования у детей с ОС показывают, что в клинической картине часто присутствует выделения из носа (от 71% до 80%), кашель (от 50% до 80%), лихорадка (от

50% до 60%), и болевой синдром (29% – 33%) (Wang D.Y. et al., 2011; Lin S.W. et al., 2012; Anselmo-Lima W.T. et al., 2015). У детей младшего возраста, боль, как симптом ОС, имеет малую распространенность, чаще присутствует кашель, в то же время среди школьников и подростков боль становится все более распространенным признаком ОС (Anselmo-Lima W.T. et al., 2015). Лихорадка, обильные гнойные выделения из носа, периорбитальный отек и боли в области лица и проекции ОНП могут быть только частью симптомов поражения ОНП (Kristo A. et al., 2003; Wald E.R., 2006; Lin S.W. et al., 2012; Fokkens W.J. et al., 2012; Chow A.W. et al., 2012; Wald E.R. et al., 2013).

За последнее десятилетие были предложены рекомендации по диагностике и лечению ОС и ХС. В настоящее время уже существует несколько согласительных документов с рекомендациями, включающими результаты научных исследований и мнение ведущих специалистов в области оториноларингологии (Лазаревич И. Л. и соавт., 2013).

Рекомендации по диагностике и лечению ОС и ХС представлены такими организациями, как Европейская Академия Аллергологии и Клинической иммунологии (Fokkens W.J. et al., 2012), Американская Академия Аллергии, Астмы и Иммунологии – The Joint Task Force on Practice Parameters (JTFPP) (Slavin R.G. et al., 2005), Американское Общество Ринологов – The Rhinosinusitis Initiative (RI) (Meltzer E.O. et al., 2004, 2006) и Бруклинский Медицинский Центр – The Clinical Practice Guideline: Adult Sinusitis (CPG:AS) (Rosenfeld R.M. et al., 2007). Существуют рекомендации, разработанные Британским Обществом Аллергии и Клинической Иммунологии (BSACI) (Scadding G.K. et al., 2008).

На сегодняшний день одним из наиболее известных рекомендаций является Европейский согласительный документ по риносинуситу и назальному полипозу от 2012 года (The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS). Руководствуясь этим документом, ОС у детей – это острое воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, клинически характеризуется наличием двух и более

симптомов, одним из которых является наличие слизистых/слизисто-гнойных выделений из носа или их стекание по задней стенке глотки или затруднение носового дыхания, давление или боль в области лица и кашель (Лазаревич И. Л. и соавт., 2013, Fokkens W.J. et al., 2012). При назальной эндоскопии признаками ОС являются: отек слизистой оболочки и/или слизисто-гнойные выделения преимущественно в области среднего носового хода (Fokkens W.J. et al., 2012) Идентичные клинические критерии диагностики ОС отражены в руководстве Американского общества по инфекционным болезням IDSA по ведению взрослых и детей с ОС (Chow A.W. et al., 2012).

Сохранение симптомов синусита в течение 12 недель указывает на острый процесс, более 12 недель – хронический (Benninger M.S. et al., 2003; Fokkens W.J. et al., 2012; Shahid S.K., 2012).

Клинический диагноз ХС ставится только на основании наличия симптомов, характерных для ОС, и сохранения их в течение 12 недель и более (Bhattacharyya N., 2006; Fokkens W.J. et al., 2007, 2012; Marple B.F. et al., 2009; Fokkens W.J. et al., 2012).

В отечественных и некоторых зарубежных методических рекомендациях предложены временные критерии диагностики синусита (Страчунский Л.С. и соавт., 1999; Лазарева Е.Б. и соавт., 2004; Славский А.Н. и соавт., 2014; Schied D.C. et al., 2004). Согласно этим рекомендациям выделяют:

- острый синусит (<3 недель);
- подострый синусит (3 – 12 недель)
- рецидивирующий острый синусит (2–4 эпизода ОС в год);
- хронический синусит (>12 недель);
- обострение хронического синусита (усиление имеющихся симптомов и/или появление новых).

На современном этапе передняя риноскопия уже недостаточна для полной оценки состояния слизистой оболочки полости носа у пациентов после ТГСК. Осмотр с применением жестких эндоскопов является, в настоящее

время существенным дополнительным методом для ранней диагностики ОС до и после ТГСК (Berlinger N.T., 1985; Mirza N. et al., 2000; Ortiz E. et al., 2006; Bento L.R. et al., 2014).

Осмотр полости носа с использованием эндоскопов позволяет оценить особенности строения области среднего носового хода, характер отделяемого, изменения слизистой оболочки полости носа и состояние внутриносовых анатомических структур (Носуля Е.В., 2011). Применение современного оборудования уже на этапе осмотра позволяет предположить этиологический фактор (бактериальный, грибковый или вирусный), что в свою очередь способствует своевременному началу лечения заболевания. Например, выявление при эндоскопии полости носа очагов некроза, коричневой или серой слизистой оболочки, преимущественно в области среднего носового хода и передних отделах перегородки носа, может указывать на развитие инвазивной грибковой инфекции (Носуля Е.В., 2011; Berlinger N.T., 1985; Deutsch J.H. et al., 1995; Serman B.M., 1999; Mirza N. et al., 2000; Fokkens W.J. et al., 2012; Bento L.R. et al., 2014).

Тем не менее, эндоскопию не всегда легко выполнить у детей младшего возраста. Несмотря на высокую специфичность, эндоскопическое исследование имеет низкую степень чувствительности. Отделяемое в области среднего носового хода удастся выявить в 25% – 40%, что не позволяет исключить ОС (Lund V.J. et al., 1993; Geiss H.K., 1999; Skoulas I.G. et al., 2003; Kortbus M.J. et al., 2004; Anselmo-Lima W.T. et al., 2015).

Наиболее распространенным и достаточно информативным методом диагностики и контроля лечения патологии ОНП является рентгенологическое обследование пациентов (Украинцев Ю.Г. и соавт., 2006; Карюк Ю. А., 2009; Vargas-Aguayo A.M. et al., 2003). Существует несколько способов рентгенографии ОНП в классических проекциях (Кишковский А.Н. и соавт., 1987). Наиболее используемой и распространенной является прямая обзорная рентгенография в носоподбородочной проекции, выполненная в вертикальном положении больного (Шеврыгин Б.В., 1998; Пальчун В.Т. и соавт., 2005).



Практически все зарубежные исследователи единодушны в том, что диагноз ОС не должен быть основан на рентгенологическом исследовании ОНП (Kristo A. et al., 2003; Fokkens W.J. et al., 2012; Chow A.W. et al., 2012). В соответствии с руководствами EPOS и IDSA 2012 года рентгенологические исследования ОНП у детей с ОС не рекомендуются. По мнению некоторых исследователей, этот метод диагностики имеет низкую чувствительность и специфичность из-за большого количества ложноположительных и ложноотрицательных результатов (Fokkens W.J. et al., 2012).

Вирусные инфекции у детей часто связаны с поражением ОНП. Дети с симптомами инфекций верхних дыхательных путей в течение недели клинической картины, как правило, имеют признаки нарушения пневматизации во всех ОНП. Эти изменения на рентгенограмме неспецифичны и могут возникать при вирусных, бактериальных или аллергических процессах, а также при опухолях, или отражают уровень развития пазухи (Chow A.W. et al., 2012; Anselmo-Lima W.T. et al., 2015).

Рентгенологическое исследование ОНП при грибковых поражениях имеет неспецифические изменения, которые могут быть и при бактериальной этиологии синусита (Tănase A. et al., 2011). Однако иммунокомпromетированным пациентам с симптомами ОС рекомендуется пройти раннее рентгенографическое исследование (Gorovoy I.R. et al., 2012).

Отечественные и зарубежные специалисты рекомендуют проведение компьютерной томографии (КТ) ОНП, как наиболее точного метода диагностики у пациентов с признаками ОС или ХС при сохранении симптомов после комплексной терапии, при подозрении на развитие орбитальных или внутричерепных осложнений, наличии иммунодефицита (Свистушкин В.М. и соавт., 2012; Lund V.J. et al., 1993; Wald E.R., 2006; Fokkens W.J. et al., 2012; Chow A.W. et al., 2012). Особую роль визуализация ОНП приобретает при нечеткой клинической симптоматике и неясном болевом синдроме (Носуля Е.В., 2011).

При оценке степени тяжести ОС или ХС является важным анализ характера и объем воспалительного процесса в ОНП при рентгенологическом исследовании (Носуля Е.В., 2011). Для описания и оценки степени тяжести изменений ОНП наиболее часто используется модифицированная система V.J. Lund и соавторов. Используя данный метод, признакам поражения ОНП дают оценку от 0 до 2. Оценка 0 соответствует отсутствию патологии ОНП, 1 – частичное затенение или утолщение слизистой оболочки ОНП, 2 – тотальное затенение или уровни жидкости ОНП. Остиомеатальные комплексы на КТ ОНП оцениваются в 0 или 2 балла, свободные или заблокированные, соответственно. Согласно такой оценке изменений, пациенты делятся на группы с отсутствием синусита (0 баллов), минимальными изменениями (от 1 до 3 баллов), средней степенью тяжести (от 4 до 10 баллов) и тяжелым течением заболевания (от 11 до 20 баллов) (Lund V.J. et al., 1993, 1995, 1997).

КТ ОНП у реципиентов ТГСК является решающим методом исследования для диагностики и оценки осложнений синусита, таких как деструкция костной ткани при инвазивных микозах, и решения вопроса об объеме оперативного вмешательства с возможностью биопсии слизистой оболочки в ходе операции (Spellberg B. et al., 2005; Gorovoy I.R. et al., 2012). Однако этот метод не лишен недостатков, и менее чувствителен для определения характера отделяемого (серозное или гнойное). У большинства пациентов после алло-ТГСК отсутствуют специфические КТ-признаки инвазивного микоза ОНП в начальной стадии заболевания (Billings K.R. et al., 2000; Howells R.C. et al., 2001; Anselmo-Lima W.T. et al., 2004; Kasow A. et al., 2009; Ortiz E. et al., 2010; Chien-Yuan Chen et al., 2011; Arulrajah S. et al., 2012).

В зарубежных литературных данных отражены спорные мнения о выполнении КТ ОНП до проведения ТГСК. Некоторые специалисты полагали, что КТ исследование ОНП до ТГСК у детей может быть полезным для профилактики ОС после ТГСК (Billings K.R. et al., 2000). Существует мнение, что такие симптомы ОС, как выделения из носа, кашель и заложенность носа не менее важны, чем результаты КТ исследования. При наличии этих

симптомов выполнение КТ ОНП не требуется (Arulrajah S. et al., 2012). В исследовании К.А. Kasow и соавторов (2009) рекомендуется выполнение КТ ОНП детям до ТГСК с целью выявления изменений в пазухах даже при отсутствии симптомов поражения ОНП (Kasow K.A. et al., 2009).

Е. Ortiz с соавторами (2010) полагают, что КТ ОНП до ТГСК не может предсказать развитие воспалительных изменений после ТГСК, т.к. анатомические особенности строения полости носа и пазух не являются предрасполагающими факторами к развитию синусита, но вносят определенную настороженность в отношении его возникновения после ТГСК. Исходя из этого мнения, КТ ОНП до ТГСК следует назначать только в тех случаях, когда у пациента имеются анатомические предпосылки, или в анамнезе уже был ОС с неблагоприятным течением (Ortiz E. et al., 2010). После ТГСК это исследование следует проводить в рефрактерных к терапии случаях или наличии осложнений грибковой или бактериальной природы, а также при подозрении на инвазивный грибковый процесс (Bento L.R. et al., 2014).

По данным литературы, острый инвазивный грибковый синусит (ИГС) чаще всего диагностируется и оценивается с помощью КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ). В недавнем исследовании пациентов с иммунодефицитом и гистологически подтвержденным инвазивным микозом ОНП авторы выявили более высокую чувствительность метода МРТ по сравнению с КТ (Groppo E.R. et al., 2011). МРТ позволяет выявить ранние признаки осложнений инвазивных микозов до деструкции костных стенок ОНП: обнаружение инфильтрации мягких тканей в области ОНП и оценка ретромаксиллярных и премолярных пространств (Adelson R.T. et al., 2005; Gorovoy I.R. et al., 2012). Разрушение костных структур ОНП при ИГС происходит в процессе заболевания сравнительно поздно (Howells R.C. et al., 2001).

Ультразвуковое исследование ОНП имеет низкую чувствительность и очень ограниченную ценность в диагностике ОС из-за большого количества

ложноположительных и ложноотрицательных результатов (Fokkens W.J. et al., 2012).

Для диагностики этиологии ОС и ХС важным является выделение культуры бактерий в концентрации более  $10^4$  КОЕ/мл из клинического материала, полученного при пункции ОНП (Гучев И.А. и соавт., 2007; Свистушкин В.М. и соавт., 2012; Holzapfel L. et al., 1999; Souweine B. et al., 2000; Le Annie V. et al., 2006; Rosenfeld R.M. et al., 2007; Ah-See K.W. et al., 2007; Blin P. et al., 2010; Balsalobre Filho L.L. et al., 2011). Пункция ВЧП считается стандартом для диагностики ОС и ХС у ослабленных пациентов и пациентов с иммунодефицитом (Souweine B. et al., 2000; Ramadan H.H. et al., 2004; Van Zanten A.R. et al., 2005; Mendes Neto J. A. et al., 2012). В 60% случаев удается выделить одного возбудителя, в 20 – 30% случаев определяется полимикробная этиология ОС или ХС (Гучев И.А. и соавт., 2007).

Диагностическая биопсия слизистой оболочки ОНП с целью гистологического исследования для определения морфологических изменений на фоне инвазивного грибкового процесса или рецидива основного заболевания у реципиентов ГСК затруднена и, порой невозможна в условиях тромбоцитопении (Deutsch J.H. et al., 1995). Тем не менее, биопсия слизистой оболочки ОНП играет решающую роль для установления не только диагноза, но и направления терапии (DeShazo R.D. et al., 1997; Gillespie M.B. et al., 2000).

### **1.6. Клиническая картина синусита**

Основными симптомами ОС и ХС принято считать затруднение носового дыхания, выделения из носа, чувство давления в области лица, кашель и головную боль (Tan R. et al., 2007; Chow A.W. et al., 2012; Arulrajah S. et al., 2012).

В ряде исследований представлены попытки определить сочетание симптомов синусита, наиболее точно определяющее вероятность бактериальной инфекции ОНП. В исследовании 1998 года показано, что наличие двух и более симптомов, таких как гнойный ринит и локальная боль

с одной стороны, повышение температуры тела выше 38° являются достаточными признаками для диагностики ОС. Информативность этих признаков по объективным параметрам обладает 95% чувствительностью и 77% специфичностью (Spector S.L. et al., 1998).

В исследованиях у детей с ОС показано, что клиническая картина часто включает в себя выделения из носа (71 – 80%), кашель (50 – 80%), лихорадку (50 – 60%) и головную боль (29 – 33%) (Wang D.Y. et al., 2011), заложенность носа и стекание по задней стенке глотки (Lin S.W. et al., 2012). У детей дошкольного возраста головная боль при ОС встречается реже, тогда как кашель преобладает. У детей подросткового возраста головная боль, как симптом синусита, становится все более распространенной (Anselmo-Lima W.T. et al., 2015).

У пациентов при иммуносупрессии и иммунодефиците классические признаки ОС могут отсутствовать (Geiss H.K., 1999; Kortbus M.J. et al., 2004; Mendes Neto J.A. et al., 2012). Клинические данные слабо выражены или отсутствуют, у пациентов может наблюдаться только лихорадка (Eggimann P. et al., 2001; Van Zanten A.R. et al., 2005; Mendes Neto J.A. et al., 2012).

Симптомы поражения ОНП для ранней стадии инвазивного грибкового синусита (ИГС) являются неспецифическими (Chien-Yuan Chen et al., 2011). Такие признаки, как некроз слизистой оболочки полости носа, перфорация твердого неба, выявляются на более поздних стадиях.

Основные симптомы ХС: затруднение носового дыхания наблюдается у 83,7% пациентов (Bhattacharyya N., 2006; Marple B.F. et al., 2009; Hastan D. et al., 2011), выделения из носа присутствуют у 63,6% (Hastan D. et al., 2011), снижение обоняния – у 46% пациентов (Bhattacharyya N., 2006; Hastan D. et al., 2011), боли в области проекции ОНП наблюдаются от 18 до 80% случаев (Fokkens W.J. et al., 2012). Кашель, как симптом ХС, является частым спутником у детей и может быть единственным признаком поражения ОНП (Anselmo-Lima W.T. et al., 2015).

На основании различной степени выраженности клинических и рентгенологических признаков в отечественной и зарубежной литературе предлагают выделять следующие формы ОС:

— легкая: характеризуется наличием заложенности носа, слизистых или слизисто-гнойных выделений из носа и/или в носоглотку, повышением температуры тела до  $37,5^{\circ}\text{C}$ , головной болью, слабостью, гипосмией; на рентгенограмме ОНП утолщение слизистой оболочки не более 6 мм;

— среднетяжелая: затруднение носового дыхания, гнойные выделения из носа и/или в носоглотку, повышение температуры тела выше  $37,5^{\circ}\text{C}$ , боль при пальпации в проекции пораженной ОНП, головная боль, гипосмия, недомогание; на рентгенограмме ОНП – утолщение слизистой оболочки более 6 мм, тотальное снижение пневматизации или уровень жидкости в одной или двух пазухах;

— тяжелая: заложенность носа, гнойные выделения из носа и/или в ротоглотку, повышение температура тела выше  $38^{\circ}\text{C}$ , болезненность при пальпации в проекции ОНП, головная боль, anosmia, выраженная слабость; на рентгенограмме тотальное снижение пневматизации или уровень жидкости более чем в двух ОНП; изменения в общем анализе крови – лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ; подозрение или наличие орбитальных и/или внутричерепных осложнений (Страчунский Л.С. и соавт., 1999; Иванченко О.А. и соавт., 2012; D. C. Lanza et al., 1997).

С целью оценки общей степени тяжести синусита в зарубежных странах применяется визуальная аналоговая шкала (ВАШ) от 0 (минимальная выраженность симптомов) до 10 (максимальная выраженность симптомов), при этом легкая степень соответствует 0 – 3 ВАШ, средняя – 4 – 7, тяжелая – 8 – 10. (Lim M. et al., 2007; Fokkens W.J. et al., 2012).

## 1.7. Этиология синусита у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток

По данным российской и зарубежной литературы, основными возбудителями ОС у пациентов с нормальным состоянием иммунной системы являются *Streptococcus pneumoniae* (19 – 53%), *Haemophilus influenzae* (26 – 47%), ассоциация этих возбудителей (около 7%) (Кеннеди В. и соавт., 1999; Богомилский М.Р. и соавт., 2001; Сыртланов А.Р. 2002; Тарасов А.А. и соавт., 2003; Антонив В.Ф. и соавт., 2012; Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014; Bartlett J.G., 1997; Jacobs M.R. et al., 1999; Anon J.B. et al., 2004; Klossek J.M. et al., 2005; Hadley J.A. et al., 2007; Brook I., 2007; Ah-See K.W. et al., 2007; Rosenfeld R.M., 2007; Falagas M.E. et al., 2008; Blin P. et al., 2010; Daniel J. et al., 2011; Wang D.Y. et al., 2011; Shahid S.K., 2012; Lin S.W. et al., 2012; Anselmo-Lima W.T. et al., 2015). Роль в этиологии ОС у взрослых *Moraxella catarrhalis* (1% – 10%) (Hadley J.A. et al., 2007) считается преувеличенной, однако в детской практике на территории РФ остается актуальной (Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014). Достаточно часто выделяется стрептококк различных групп, не относящихся к серогруппе А (1,5 – 13%), *Streptococcus Pyogenes* (5 – 9%) (Страчунский Л.С. и соавт., 2005; Колосов А.В. и соавт., 2009; Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014; Falagas M.E. et al., 2008; Lin S.W. et al., 2012), у детей выявлена роль некоторых видов микоплазмы и хламидий (Conrad D.A. et al., 2002; Cultrara A. et al., 2003; Shahid S.K., 2012). По данным зарубежных и отечественных исследований, отмечается тенденция к изменению этиологической структуры ОС – увеличение доли *Staphylococcus aureus* (5 – 20%) на фоне роста аллергического воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП (Страчунский Л. С. и соавт., 2001; Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014; Chow A.W. et al., 2012). При нозокомиальном инфицировании, а также у пациентов с иммунодефицитом (нейтропения, ВИЧ-инфекция) и лиц, получавших длительные курсы антибактериальной терапии (Imamura R. et al., 1999) значительно возрастает роль грамотрицательных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*,

*Enterobacter spp.*, *Citrobacter*). Наиболее часто встречаемые грамположительные бактерии при нозокомиальной инфекции – *Staphylococcus aureus* (15,3%) (Mendes Neto J.A. et al., 2012), *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (Marlene D., 1999; Le Moal G. et al., 1999; Souweine B. et al., 2000; Kountakis S.E. et al., 2002; Stein M. et al., 2005). Наиболее часто выделяемые при нозокомиальном инфицировании грамотрицательные возбудители ОС – *Pseudomonas aeruginosa* (29 – 30,7%), *Acinetobacter baumannii* (14 – 23,1%), *Proteus Mirabilis* (15,4 – 26%) (Marlene D., 1999; Le Moal G. et al., 1999; Souweine B. et al., 2000; Kountakis S.E. et al., 2002; Stein M. et al., 2005; Balsalobre Filho L.L. et al., 2011; Mendes Neto J.A. et al., 2012; Aggarwal S.K. et al., 2013). В 60% случаев присутствуют анаэробные возбудители, в том числе *Prevotella spp.*, *Fusobacterium nucleatum* и *Peptostreptococcus anaerobius* (Avecillas J.F. et al., 2003).

При ХС выделяют микробные ассоциации, среди возбудителей первое место занимают анаэробы (*Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*), также встречается *Staphylococcus aureus* (~40%) (Лопатин А.С. и соавт., 2013; Тец В.В. и соавт., 2013; Nigro J.F. et al., 2006; Desrosiers M. et al., 2007), *Streptococcus*, коагулазонегативные стафилококки (~30%) (Nigro J.F. et al., 2006; Desrosiers M. et al., 2007), *Haemophilus influenzae* и другие грамотрицательные бактерии и грибы (Иванченко О.А. и соавт., 2012; Тец В.В. и соавт., 2013; Kennedy D.W. et al., 1997). Типичные возбудители ОС – *S. pneumoniae* и *H. Influenzae* при ХС присутствуют в ВЧП лишь в небольшом числе наблюдений и составляют 9,8% и 5,4%, соответственно (Лопатин А.С. и соавт., 2013).

По зарубежным данным, реципиенты алло-ТГСК имеют высокий риск возникновения оппортунистических инфекций (Imamura R. et al., 1999; Won Y.W. et al., 2011; Moeller C.W. et al., 2011). У пациентов после ТГСК преобладает грамотрицательная флора (до 56,7%) (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и др.) (Imamura R. et al., 1999).



Инвазивные грибковые синуситы (ИГС) крайне редко встречаются у иммунокомпетентных пациентов (Gupta A.K. et al., 2003; Chopra H. et al., 2006). Чаще такой вид синусита проявляется у ослабленных пациентов, с гематологическими заболеваниями и после ТГСК (Gupta A.K. et al., 2003; Chopra H. et al., 2006). В последнее десятилетие наблюдается рост числа поражений ЛОР-органов, обусловленных условно-патогенными грибами, паразитирующими на слизистых оболочках (Блоцкий А.А. и соавт., 2010). Доля больных с гемобластозами, у которых развиваются редкие инвазивные формы грибковых инфекций, имеет тенденцию к увеличению во всем мире (Tănase A. et al., 2011).

В наиболее распространенной классификации ИГС (DeShazo R.D., 1997, 2009) присутствует 3 его формы: гранулематозный инвазивный, хронический инвазивный и острый молниеносный. У гематологических пациентов и после ТГСК наиболее часто возникает молниеносная форма синусита (Spellberg B. et al., 2005; DeShazo R.D., 2009; Montone K.T. et al., 2012; Gorovoy I.R. et al., 2012).

Грибковые синуситы у пациентов с нормальным состоянием иммунной системы вызываются грибами родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida* (Блоцкий А.А. и соавт., 2010; Тец В.В. и соавт., 2013). При иммунодефицитных состояниях и после ТГСК острая инвазивная форма грибкового синусита чаще вызывается грибами семейства *Mucoraceae*: *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, реже – *Aspergillus* (Блоцкий А.А. и соавт., 2010; Тец В.В. и соавт., 2013; DeShazo R.D. et al., 1997; Gillespie M.B. et al., 1998; Shubert M.S., 2001; Michael R.C. et al., 2008). У пациентов с нейтропенией до 80% молниеносных форм грибкового синусита приходится на *Aspergillus* (Adelson R.T. et al., 2005).

По данным различных источников, из всех случаев синусита после алло-ТГСК от 0,5% до 3,8% приходится на грибковое поражение ОНП (Kennedy S.A. et al., 1997; Moeller C.W. et al., 2011), а по некоторым источникам до 12,8% (Siok-Ying Lee et al. 2011). Летальность пациентов с ИГС после ТГСК колеблется от 30% до 80% (DeShazo R.D. et al., 1997; Martino R. et al. 2002; Parikh S.L. et al., 2004; Spellberg B. et al., 2005). Более поздние исследования

показывают снижение летальности от инвазивного микоза до 20%, что связано с более ранней диагностикой и лечением, с появлением новых противогрибковых препаратов, используемых для профилактики у пациентов с гемобластозами и после ТГСК (Parikh S.L. et al., 2004; Robenshtok E. et al., 2007; Mathur S. et al., 2007; DelGaudio J.M. et al., 2009; Chien-Yuan Chen et al., 2011). Совершенствование профилактики грибковой инфекции привело к смещению в эпидемиологии инвазивных микозов с увеличением распространенности плесневых грибов у реципиентов ГСК и больных гемобластозами, на фоне снижения инвазивного кандидоза (Pagano L. et al., 2006; Kontoyiannis D.P. et al., 2010).

Предрасполагающими факторами к развитию инвазивной грибковой инфекции у реципиентов ГСК являются тяжелая нейтропения ( $< 500 / \text{мм}^3$ ) продолжительностью более 10 дней, и длительное лечение кортикостероидами (Кунельская В.Я., 2009; Bergh V. et al., 1999; Shubert M.S., 2001; Epstein V.A. et al., 2008; Fernandez J.I. et al., 2011).

Ранее описанные общие факторы риска в полной мере могут объяснить развитие ИГС только в небольшом проценте случаев. В одном зарубежном исследовании рассмотрены анатомические факторы ОНП, предрасполагающие к развитию синусита, и экологические факторы, которые способствуют росту грибов. Результаты этого исследования показали большую частоту анатомических изменений, наблюдаемых при КТ ОНП в группе с грибковым синуситом (Fernandez J.I. et al., 2011).

Несколько зарубежных исследований показали сезонные колебания концентрации в воздухе грибковых спор, например, видов *Aspergillus* (*A. terreus*, *A. flavus* и *A. niger*) (Herbarth O. et al., 2003; Fang Z.G. et al., 2005; Lee T. et al., 2006; Aydogdu H. et al., 2008), видов *Fusarium* (Bergh V. et al., 1999; Aydogdu H. et al., 2008) и видов *Mucor* (Lee T. et al., 2006; Al-Ajam M.R. et al., 2006). Кроме того, другие авторы (Ren P. et al., 2001; Kalyoncu F., 2010) нашли положительную корреляцию между средними температурами и концентрацией спор грибов в воздухе. Эпидемиологические исследования

(Shpitzer T. et al., 2005; Al-Ajam M.R. et al., 2006) подтвердили сезонное повышение частоты появления инвазивного грибкового синусита летом, вызванного грибами вида *Mucor*. Наконец, была отмечена взаимосвязь между концентрацией грибковых спор в окружающей среде и заболеваемостью инвазивными грибковыми инфекциями у гематологических больных (Leenders A. et al., 1999; Alberti C. et al., 2001; Pini G. et al., 2004).

Мукормикоз является третьим по распространенности инвазивным микозом после кандидоза и аспергиллеза, встречающимся у пациентов с гематологическими заболеваниями и перенесших алло-ТГСК (Petrikkos G. et al., 2012). Основными клиническими вариантами мукормикоза являются: риноцеребральный, легочный, с первичным поражением кожи и подкожной клетчатки, диссеминированный и гастроинтестинальный (Аравийский Р.А. и соавт., 2004; Румянцев А.Г. и соавт., 2006; Hosseini S.M. et al., 2005; Simmons J.H. et al., 2005; Кос Z. et al., 2007). В структуре мукормикозов риноцеребральная форма составляет 50% от общего количества случаев и протекает как острая инфекция с поражением ОНП, в подавляющем большинстве случаев с летальным исходом (Румянцев А.Г. и соавт., 2006; Tănase A. et al., 2011).

### **1.8. Лечение синуситов у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток**

В России существует несколько принципов терапии ОС. Принято считать, что одним из ключевых звеньев патогенеза ОС является блокада естественных соустьей ОНП с полостью носа вследствие отека слизистой оболочки. В связи с этим, одним из направлений медикаментозной терапии синусита является использование местных деконгестантов с целью уменьшения отека слизистой оболочки полости носа, и как результат, восстановление дренажной функции пазух (Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014). Некоторые зарубежные авторы так же не исключают применение

деконгестантов при ОС и ХС (Eccles R. et al., 2005; Barnes M.L. et al., 2005; Worrall G., 2008).

Элиминационная терапия солевыми растворами наряду с зарубежными рекомендациями вошла в отечественные стандарты лечения (Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014; Fokkens W.J. et al., 2012). Несмотря на отсутствие доказательств пользы промывания полости носа при ОС с использованием солевых растворов, полагают, что данная методика способствует улучшению функции ресничек мерцательного эпителия, уменьшает отек слизистой оболочки и активность медиаторов воспаления, помогает очистить полость носа от инфекционных выделений и не имеет побочных эффектов (Томоока L.T. et al., 2000).

Местное лечение антибактериальными препаратами также рекомендуется в комплексе с системными препаратами (Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014; Fokkens W.J. et al., 2012).

По зарубежным источникам, применение антигистаминных препаратов не рекомендовано в связи с увеличением вязкости секрета (Worrall G., 2008). Однако некоторые отечественные авторы не исключают их назначения при наличии аллергического ринита (Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014).

Лечение ОС у пациентов с иммунодефицитом остается трудной задачей и требует длительной медикаментозной терапии с учетом чувствительности возбудителя, в некоторых случаях даже хирургического вмешательства (Berlinger N.T., 1985; Imamura R. et al., 1999). Терапия поражений ОНП у реципиентов ГСК должна начинаться в кратчайшие сроки с использованием противомикробных препаратов широкого спектра действия (Berlinger N.T., 1985; Deutsch J.H. et al., 1995; Savage D.G. et al., 1997; Mirza N. et al., 2000; Thompson A.M. et al., 2002; Ortiz E. et al., 2006; Fokkens W.J. et al., 2012). По данным литературы, только у 6,4% пациентов с ОС после алло-ТГСК выздоровление наступает в течение 15 дней лечения (Imamura R. et al., 1999).

Целью антибактериальной терапии ОС является подавление возбудителя, снижение симптомов и сокращение длительности заболевания.

Адекватно подобранная противомикробная терапия снижает риск возникновения осложнений патологии ОНП.

Выбор антибактериальной терапии при поражении ОНП остается крайне важной задачей и занимает основные позиции в лечении. Врачебное сообщество озадачено резистентностью возбудителей поражения ОНП к существующим противомикробным препаратам, и это затрудняет лечебную тактику ОС и ХС (Лопатин А.С. и соавт., 2011).

В настоящее время во всем мире отмечена тенденция, что назначение препаратов для лечения ОС проводится в соответствии с тяжестью заболевания и его длительностью (Anselmo-Lima W.T. et al., 2015).

Антибактериальные препараты не рекомендуются при вирусных синуситах, так как их применение патогенетически не обосновано (Merenstein D.J. et al., 2005; Anselmo-Lima W.T. et al., 2015). Их бесконтрольного применения следует избегать, так как это может увеличить риск развития бактериальной резистентности (Benninger M.S. et al., 2000; Anselmo-Lima W.T. et al., 2015). Несмотря на проблемы, связанные с резистентностью, по разным оценкам, примерно 80% случаев легких и среднетяжелых форм ОС реагируют на амоксициллин (Anselmo-Lima W.T. et al., 2015). По некоторым данным зарубежных авторов, до 70% *Streptococcus pneumoniae* и 71,4% *Haemophilus influenzae*, выделенных у детей, были устойчивы к амоксициллину/клавуланату (Lin S.W. et al., 2012; Anselmo-Lima W.T. et al., 2015). Наблюдается тенденция к нарастанию резистентности к макролидам, цефалоспорином I и II поколения (Пальчун В.Т. и соавт., 2006; Лопатин А.С. и соавт., 2011)

Результаты зарубежного исследования показывают, что скорость разрешения и улучшения симптомов синусита намного выше (в течение 7 – 15 дней), когда применялись антибактериальные препараты (Falagas M.E. et al., 2008; Anselmo-Lima W.T. et al., 2015). По этой же причине полагают, что противомикробные препараты должны быть использованы в тяжелых случаях или при наличии сопутствующих заболеваний (бронхиальная астма,

хронический бронхит и др.) (Fokkens W.J. et al., 2012; Chow A.W. et al., 2012; Wald E.R. et al., 2013; Anselmo-Lima W.T. et al., 2015). Тем не менее, до сих пор нет консенсуса по типу антибактериальных препаратов, которые могут быть использованы при лечении поражений ОНП.

Для пациентов с аллергией на амоксициллин есть некоторое противоречие между последними международными рекомендациями. Некоторые ученые считают триметоприм-сульфаметоксазол, макролиды, клиндамицин в этих ситуациях оптимальным решением (Fokkens W.J. et al., 2012; Anselmo-Lima W.T. et al., 2015). Другие не рекомендуют использовать триметоприм-сульфаметоксазола и макролиды в связи с увеличением устойчивости *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* к этим препаратам, предлагая фторхинолоны. Например, левофлоксацин как альтернативный препарат, особенно у детей старшего возраста, может быть использован даже с учетом токсичности и возможной резистентности (Critchley I.A. et al., 2008; Jacobs M.R. et al., 2010; Anselmo-Lima W.T. et al., 2015).

Препаратами выбора в большинстве исследований при легкой форме ОС являются амоксициллин и амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины II поколения, при аллергии на бета-лактамы, как альтернативные препараты, применяют макролиды в возрастных дозировках (Михайлов И.Б. и соавт., 2008; Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014; Fokkens W.J. et al., 2012). При среднетяжелой форме ОС рекомендуют начинать с защищенных пенициллинов или цефалоспоринов II поколения, у взрослых в дополнение возможно использование «новых» фторхинолонов (Михайлов И.Б. и соавт., 2008; Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014; Fokkens W.J. et al., 2012). Тяжелые формы ОС требуют назначение парентеральных форм цефалоспоринов II, III или IV поколения, ингибиторозащищенные пенициллины и карбапенемы. У взрослых также возможно применение фторхинолонов парентерально (Михайлов И.Б. и соавт., 2008; Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014; Fokkens W.J. et al., 2012).

По отечественным данным, рекомендуемая длительность антибактериальной терапии составляет 10 – 14 дней, при хроническом процессе эти сроки могут увеличиваться до 4 – 6 недель (Михайлов И.Б. и соавт., 2008; Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014). Приоритет лечения ОС остается за монотерапией противомикробным препаратом (Лопатин А.С. и соавт., 2011).

В зарубежных источниках отсутствуют данные о продолжительности оптимального срока лечения ОС. Все рекомендации, основанные на клинических наблюдениях, варьируют от 10 до 28 дней. Одно из предложений в том, чтобы поддерживать антибактериальную терапию в течение 7 дней после уменьшения симптомов ОС (Anselmo-Lima W.T. et al., 2015). Назначение двух и более антибактериальных препаратов оправдано при тяжелом течении ОС или при наличии осложнений (Лопатин А.С. и соавт., 2011).

С классических позиций гнойной хирургии оптимальным решением при лечении бактериального синусита является удаление гнойного содержимого из полости пораженного синуса. Пункция ВЧП, как один из методов лечения ОС и ХС, в России остается эффективным диагностическим и лечебным мероприятием. При ее выполнении возможно наиболее точно определить характер содержимого в пазухе, удалить из синуса патологическое содержимое, получить достоверное исследование микрофлоры ВЧП (отдельно от отделяемого из полости носа), в некоторых случаях провести цитологическое исследование (Богомильский М. Р. и соавт., 1999; Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014). В отдельных случаях, выполнить дренирование пазухи подключичным катетером диаметром 1,4мм (Пискунов С.З. и соавт., 2011). В некоторых зарубежных исследованиях пункция ВЧП может быть использована в лечении ОС при тяжелом течении заболевания и у ослабленных пациентов (Souweine B. et al., 2000; Van Zanten A.R. et al., 2005). При использовании пункционного метода лечения, по зарубежным данным,

уменьшение симптомов и нормализация температуры тела наблюдаются от 58,8% до 83% случаев (Ramadan H.H. et al., 2004).

Еще одним направлением лечения синусита в России является противовоспалительная терапия с применением группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) системно (Рязанцев С.В. и соавт., 2005; Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014). В зарубежных источниках не рекомендуется использование НПВС, несмотря на обезболивающий эффект при острых процессах, в связи с развитием побочных эффектов (Devillier P., 2001).

В рекомендациях EPOS от 2012 года и отечественных специалистов главным направлением в лечении ОС является топическая эндоназальная кортикостероидная терапия (Рязанцев С.В. и соавт., 2005; Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014; Fokkens W.J. et al., 2012). Полагают, что применение интраназальных кортикостероидов в течение трех недель в сочетании с антибактериальной терапией имеет преимущества в лечении поражения ОНП у детей и подростков по сравнению с использованием только противомикробных препаратов. Такая комбинированная терапия, по мнению зарубежных коллег, способствует более быстрому разрешению симптомов ОС, например, уменьшению кашля и выделений из полости носа (Barlan I.B. et al., 1997; Yilmaz G. et al., 2000; Meltzer E.O. et al., 2000; Dolor R.J. et al., 2001; Nayak A.S. et al., 2002; Klossek J.M. et al., 2004; Small C.B. et al., 2007; Anselmo-Lima W.T. et al., 2015). В двойном слепом рандомизированном исследовании у пациентов старше 12 лет показано, что двойная доза интраназальных кортикостероидов, как единственного препарата для терапии ОС, была более эффективной, чем лечение антибактериальными препаратами (Barlan I.B. et al., 1997; Anselmo-Lima W.T. et al., 2015). Тем не менее, длительность лечения интраназальными кортикостероидами и их оптимальную дозу еще необходимо установить (Barlan I.B. et al., 1997; Yilmaz G. et al., 2000; Meltzer E.O. et al., 2000; Nayak A.S. et al., 2002). Несмотря на отсутствие исследований, сравнивающих эффективность нескольких видов интраназальных



кортикостероидов при лечении ОС, многие из них показали значительную эффективность (Meltzer E.O. et al., 1993,2000), и их применение рекомендуется в течение 14 дней с целью уменьшения симптомов поражения ОНП.

По зарубежным данным, применение кортикостероидов системно у взрослых пациентов с ОС рекомендовано при наличии интенсивной боли в проекции ОНП в течение первых 3 – 5 дней совместно с антибактериальной терапией (Gehanno P. et al., 2000; Klossek J.M. et al. 2004). Однако при оценке уменьшения симптомов после 14 дней терапии, не было существенных различий по сравнению с применением только противомикробной терапии (Klossek J.M. et al. 2004).

Мукоактивная терапия в России занимает особое место в лечении поражений ОНП (Рязанцев С.В. и соавт., 2005; Рязанцев С.В. 2009; Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014), но ее применение в настоящее время остается спорным. Это связано с отсутствием надежного метода экспериментального подтверждения эффективности муколитических препаратов. Их применение при лечении ОС или ХС полностью отсутствует в международных рекомендациях EPOS от 2012 года (Fokkens W.J. et al., 2012). Однако существуют результаты некоторых зарубежных исследований по использованию мукоактивных препаратов при лечении ОС в сочетании с местными антибактериальными препаратами (Tarantino V. et al., 1988). Однако в этих исследованиях нечетко указана длительность терапии и степень тяжести ОС, поэтому их результаты должны быть восприняты с осторожностью. Исследования с применением системного муколитического препарата не показали значительных преимуществ и у детей (Unuvar E. et al., 2010).

Лечение микозов ОНП сопряжено с определенными сложностями. Неудачи терапии связаны с поздней диагностикой микоза и развитием инфекционного процесса на фоне тяжелого основного заболевания. Системной противогрибковой терапии, как правило, недостаточно для управления агрессивным течением заболевания. Таким образом, методы

профилактики должны быть улучшены путем идентификации потенциальных факторов риска.

Хирургическая санация очага инфекции в сочетании с противогрибковой терапией является золотым стандартом лечения ИГС (Kennedy C.A. et al., 1997; Shubert M.S., 2001; Nachem R.Y. et al., 2008), однако, летальность остается высокой, от 47 до 80% (DelGaudio J.M. et al., 2003; Nachem R.Y. et al., 2008; Epstein V.A. et al., 2008). Отечественные ученые рекомендуют радикальное хирургическое вмешательство на пораженной пазухе с созданием широкого соустья с полостью носа, удаление измененной слизистой оболочки и патологического секрета и системное применение противогрибковых препаратов (Лопатин А.С., 1997).

Эндонозальный эндоскопический подход, по данным зарубежных авторов, является возможным и эффективным методом лечения инвазивного микоза с поражением ОНП с минимальной травматизацией слизистой оболочки ОНП при тяжелом основном заболевании и, главным образом, подходит для пациентов на ранней стадии выявления ИГС (Nosari A. et al., 2000; Suslu A.E. et al. 2009; Chien-Yuan Chen et al., 2011; Tarkan O. et al., 2012). Несмотря на длительную нейтропению и риск кровотечения при хирургическом вмешательстве, этот подход в лечении ИГС у реципиентов ГСК улучшает прогноз инфекционного заболевания (Chien-Yuan Chen et al., 2011).

Медикаментозное лечение грибковых синуситов основано на применении противогрибковых препаратов группы полиены (Блоцкий А.А и соавт., 2010; Tănase A. et al., 2011). Азолы, используемые для системной терапии при инвазивной грибковой инфекции, включают флуконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол (Pfaller M.A. et al., 1999; Diekema D. et al., 2003; Kriengkauykiat J. et al., 2011). Синусит, вызванный *Aspergillus* требует парентерального введения вориконазола; при мукоормикозе проводится двойная терапия амфотерицином В и каспофунгином (Reed C. et al., 2008). По некоторым данным, возможно применение позаконазола (Walsh

Т.Т. et al., 2007). Большинство зарубежных ученых убеждено, что успешное лечение ОС, вызванного грибами рода *Mucor*, основывается на четырех основных пунктах. А именно: ранней диагностике, противогрибковой терапии, хирургической санации очага инфекции и разрешении основного заболевания (Kontoyiannis D.P. et al., 2000; Roden M.M. et al., 2005; Chamilos G. et al., 2008; Tānase A. et al., 2011).

Таким образом, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению ОС и ХС у различных возрастных групп с нормальным состоянием иммунной системы, актуальным остается изучение особенностей клинических проявлений синусита и подхода к диагностике и лечению патологии ОНП у пациентов после ТГСК.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (директор НИИ – д.м.н., профессор Афанасьев Б.В.) на основании ретроспективного и проспективного анализа историй болезни. Трансплантации гемопоэтических стволовых клеток были выполнены в период с 2008 по 2013 г.

#### **Критерии включения в исследование:**

1. Проведение любого вида ТГСК
2. Возраст пациентов от 0 до 21 года.

#### **2.1. Характеристика пациентов**

Исследование включало 524 пациентов возрастом от 0 до 21 года, перенесших ауто-ТГСК и алло-ТГСК.

Структура основного заболевания реципиентов ГСК представлена в таблице 1.

Основную группу исследования составили 352 (67%) реципиента алло-ГСК, возрастом от 4 месяцев до 21 года, медиана возраста – 12 лет, соотношение по полу: мальчики/девочки – 213/139.

Группа сравнения состояла из 172 (33%) реципиентов ауто-ГСК возрастом от 1 до 21 года, медиана возраста – 12 лет, соотношение по полу: мальчики/девочки – 101/71.

Таблица 1. Характеристика групп исследования и структура основного заболевания.

Переменные	Алло-ТГСК (n=352)	Ауто-ТГСК (n=172)
Пол, мальчики/девочки	213/139	101/71
Диагноз		
Острый лейкоз:	258 (73,3%)	10 (5,8%)
Острый лимфобластный лейкоз	155 (44%)	6 (3,5%)
Острый миелобластный лейкоз	97 (27,6%)	4 (2,3%)
Острый бифенотипический лейкоз	6 (1,7%)	—
Миелодиспластический синдром	23 (6,5%)	—
Апластическая анемия	17 (4,9%)	—
Хронический миелолейкоз	10 (2,8%)	—
Мукополисахаридоз	6 (1,7%)	—
Анемия Фанкони	4 (1,1%)	—
Лимфома	8 (2,3%)	42 (24,4%)
Иммунодефициты	5 (1,4%)	—
Остеопетроз	3 (0,9%)	—
Злокачественные опухоли	8 (2,3%)	23 (13,4%)
Саркома Юинга	5 (1,4%)	50 (29%)
Нейробластома	5 (1,4%)	29 (16,9%)
Медуллобластома	—	18 (10,5%)

### Стадия основного заболевания на момент ТГСК.

Стадии основного заболевания на момент выполнения ТГСК представлены на рисунке 1. Ремиссия основного заболевания наблюдалась у 195 пациентов при алло-ТГСК, рецидив – у 157 пациентов. При ауто-ТГСК 147 пациентов были в ремиссии заболевания, в частичной ремиссии – 25 пациентов.

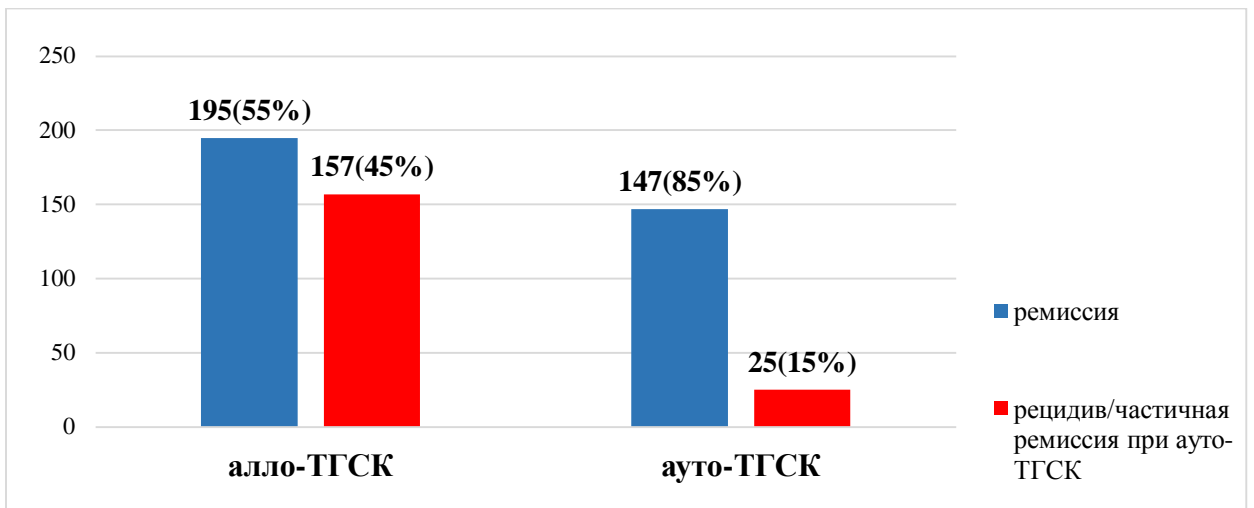


Рисунок 1. Стадия основного заболевания на момент ТГСК.

### Характеристика трансплантата.

В качестве источника ГСК при выполнении алло-ТГСК костный мозг (КМ) использован у 244 пациентов (69%), периферические стволовые клетки крови (ПСКК) – у 108 пациентов (31%). Для ауто-ТГСК КМ использован у 139 пациента (81%), ПСКК – у 33 (19%). Распределение пациентов в зависимости от источника ГСК и вида ТГСК представлено на рисунке 2.

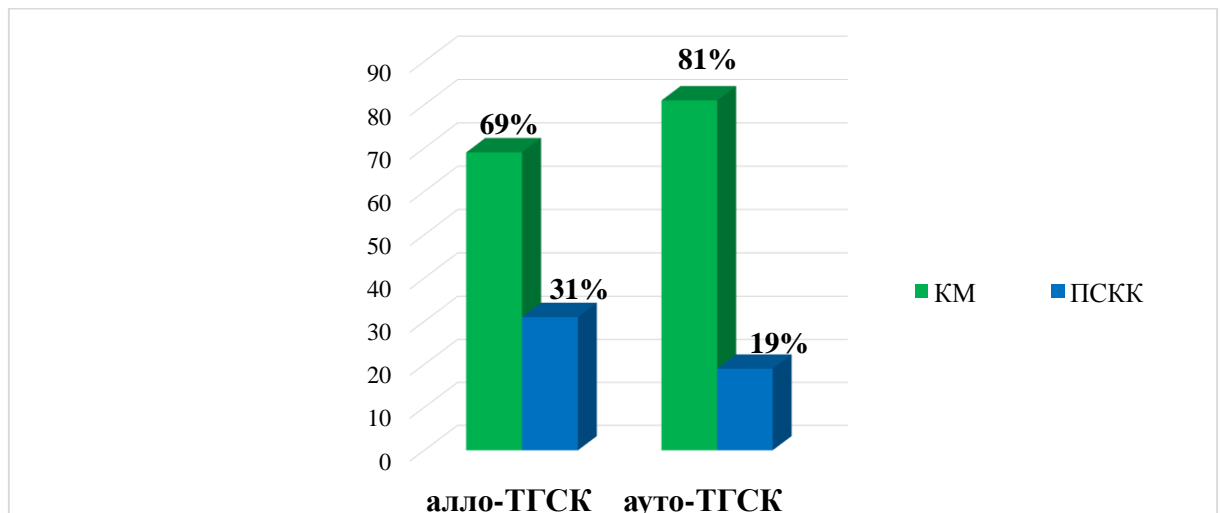


Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от источника ГСК при различных видах ТГСК.

### **Характеристика режимов кондиционирования, используемых при ТГСК.**

Режим кондиционирования для проведения алло-ТГСК выбирался с учетом возраста пациента, диагноза, предшествующего лечения, осложнений, связанных с терапией, и соматического статуса пациента на момент ТГСК. Миелоаблативный режим (МАК) применен у 148 (42%) пациентов алло-ТГСК и у 172 (100%) – при ауто-ТГСК. Немиелоаблативный режим и режим сниженной интенсивности доз (неМАК/РИК) применяли у 204 (58%) пациентов алло-ТГСК.

### **Характеристика доноров гемопоэтических стволовых клеток.**

Алло-ТГСК выполнялась от родственного или неродственного доноров, полностью или частично совместимого по антигенам HLA-системы (рисунок 3).

Родственный донор использован у 166 пациентов (47%), из них совместимый по генам HLA-системы – у 51 пациента (31%), гаплоидентичный – у 115 (69%). Неродственный донор использован у 186 пациентов (53%), из них совместимый по генам HLA-системы – у 166 пациентов (89%), частично совместимый по генам HLA-системы – у 20 (11%).

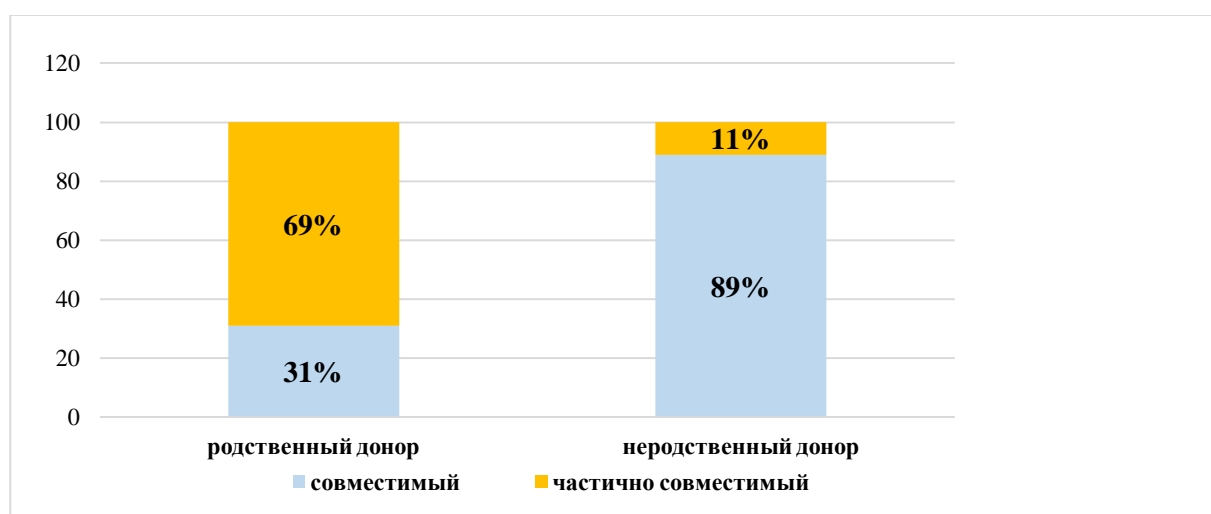


Рисунок 3. Тип донора, HLA-совместимость.

Из основной группы выделены пациенты с инфекционным осложнением после алло-ТГСК – синуситом. Характеристика группы пациентов после алло-ТГСК с диагнозом «синусит» представлена в таблице 2.

Группа пациентов с синуситом составила 78 реципиентов алло-ТГСК, в возрасте от 2 лет до 21 года, медиана возраста – 13 лет, соотношение по полу: мальчики/девочки – 51/27. В этой группе было 43 пациента детского возраста (2 – 13 лет, медиана возраста – 9 лет) и 35 пациентов подросткового возраста (14 – 21 год, медиана возраста – 18 лет).

Таблица 2. Характеристика пациентов после алло-ТГСК с диагнозом синусит.

Группы, возраст	Абс	%	Девочки		Мальчики	
			Абс	%	Абс	%
Дети, 2-13 лет	43	55,1	15	34,8	28	65,2
Подростки, 14-21 год	35	44,9	12	34,2	23	65,8

Структура основного заболевания пациентов после алло-ТГСК с синуситом, характеристика алло-ТГСК, статус основного заболевания на момент алло-ТГСК представлена в таблицах 3,4.

Таблица 3. Структура основного заболевания в группе с синуситом.

Диагноз	Дети, 2-13 лет (n=43)	Подростки, 14-21 год (n=35)
Острый лейкоз	32 (74,4%)	28 (80%)
Острый лимфобластный лейкоз	20 (46,5%)	18 (51,4%)
Острый миелобластный лейкоз	9 (20,9%)	9(25,7%)
Острый бифенотипический лейкоз	3 (7%)	1(2,9%)
Миелодиспластический синдром	1 (2,3%)	2 (5,7%)
Апластическая анемия	2 (4,7%)	2 (5,7%)



Таблица 3. Продолжение

Диагноз	Дети, 2-13 лет (n=43)	Подростки, 14-21 год (n=35)
Хронический миелолейкоз	1 (2,3%)	1 (2,9%)
Мукополисахаридоз	1 (2,3%)	—
Анемия Фанкони	4 (9,3%)	—
Лимфома	—	2 (5,7%)
Другие	2 (4,7%)	—

Таблица 4. Характеристика алло-ТГСК и статус основного заболевания

Переменные	Дети, 2-13 лет (n=43)	Подростки, 14-21 год (n=35)
<b>Режим кондиционирования</b>		
МАК	21 (48,8%)	16 (45,7%)
неМАК/РИК	22 (51,2%)	19 (54,3%)
<b>Источник ГСК</b>		
КМ	34 (79%)	22 (62,8%)
ПСКК	9 (21%)	13 (37,2%)
<b>Статус основного заболевания</b>		
Ремиссия	28 (65%)	22 (62,8%)
Рецидив	15 (35%)	13 (37,2%)
<b>Донор, HLA – совместимость</b>		
родственный	16 (37,2%)	15 (42,9%)
неродственный	27 (62,8%)	20 (57,1%)

## **2.2. Критерии диагностики синусита, методы исследования ОНП**

### **2.2.1. Критерии диагностики синусита у пациентов детского и подросткового возраста.**

Критерии диагностики основывались на отечественных и зарубежных рекомендациях (Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014, Fokkens W. et al., 2012). ОС определяется, как внезапное появление двух или более симптомов: назальная обструкция и/или светлые выделения из носа или в носоглотку, кашель, головная боль, симптомы сохраняются до 12 недель, ХС – наличие симптомов более 12 недель.

Обследование пациентов включало сбор анамнеза и жалоб. Для оценки общей тяжести клинических проявлений синусита у пациентов после алло-ТГСК мы применяли визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) от 0 (минимальная выраженность симптомов) до 10 (максимальная выраженность симптомов). Легкой степени синусита соответствует 0 – 3 по ВАШ, средней – 4 – 7, тяжелой – 8 – 10 (Лазаревич И.Л. и соавт., 2013; Lim M. et al., 2007; Fokkens W. et al., 2012).

Объективный осмотр состоял из общепринятого оториноларингологического обследования (передняя и задняя риноскопия, фарингоскопия, отоскопия, непрямая ларингоскопия). Эндоскопический осмотр полости носа проводился с использованием жесткого эндоскопа с углом обзора 0° фирмы Karl Storz (Германия). При осмотре оценивали изменения слизистой оболочки полости носа, характер отделяемого в носовых ходах. Результаты исследования фиксировали на цифровые носители для последующего анализа (рисунок 4).

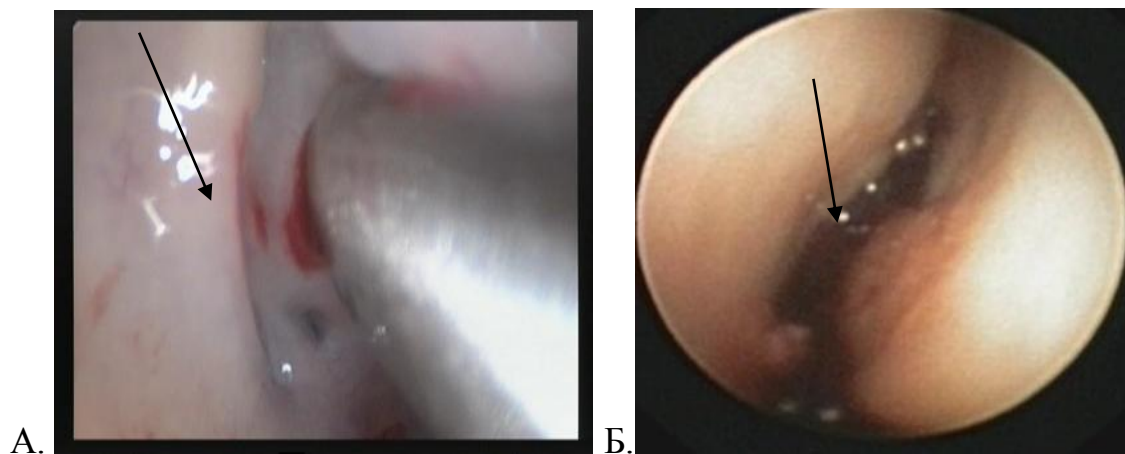


Рисунок 4. Эндоскопический осмотр полости носа с использованием жестких эндоскопов 0°, 45°. А – Бледная и отечная слизистая оболочка полости носа, правый носовой ход. Б – Бледная слизистая оболочка полости носа с некрозом в области среднего носового хода, левый носовой ход.

Для эндовидеориноскопии и функциональной хирургии околоносовых пазух также были использованы ригидные эндоскопы с разными углами обзора фирмы Karl Storz (Германия) (рисунок 5).

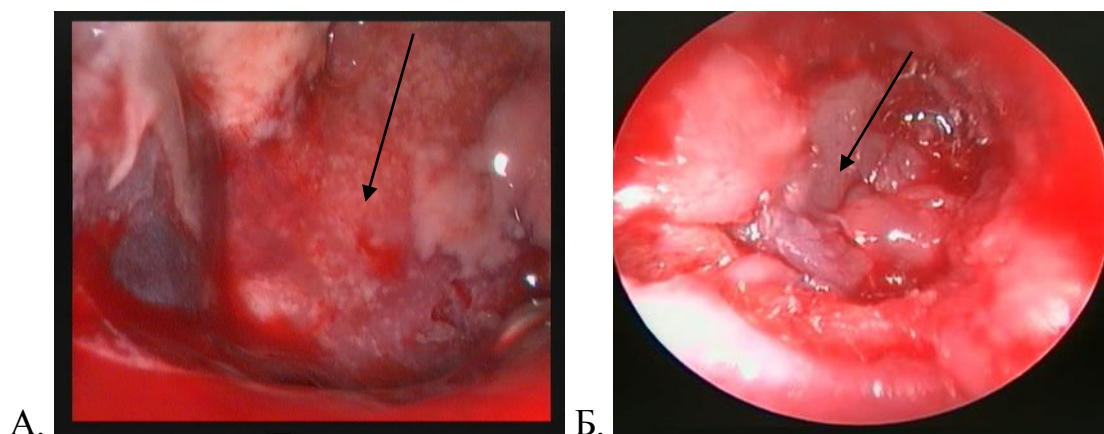


Рисунок 5. Эндоскопический осмотр ВЧП в ходе операции. А – Слизистая оболочка ВЧП, пораженная грибком. Б – Поражение слизистой оболочки ВЧП при экстрамедуллярном рецидиве лейкоза.

### 2.2.2. Рентгенологическая диагностика поражений околоносовых пазух.

Случаи синусита подтверждены рентгенограммой, КТ или МРТ ОНП.

Рентгенологическое исследование ОНП осуществлялось в отделении лучевой диагностики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова на стационарном рентген-аппарате «Электрон». Обследование пациентов с подозрением на патологию ОНП в условиях аплазии костного мозга производили в палате с использованием передвижного рентген-аппарата «GE TMX+» (США). Рентгенологические снимки выполнялись в двух проекциях: прямая носоподбородочная и боковая.

КТ-исследование ОНП осуществлялось в отделении лучевой диагностики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова на мультиспиральных аппаратах «Bright Speed Excel» (GE Hangweti Medical Systems Co.Ltd), «AsteionMulti 4» (Toshiba, Япония). *Магнитно-резонансная томография* ОНП осуществлялась в отделении лучевой диагностики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова на аппарате «General Electric Signa 1,5T».

Изменения ОНП на КТ и МРТ были классифицированы с использованием модифицированного варианта метода V.J. Lund (Lund V.J. et al, 1993, 1995, 1997). Признакам поражения ОНП давали оценку от 0 до 2. Оценка 0 соответствовала отсутствию патологии ОНП, 1 – частичное затенение или утолщение слизистой оболочки ОНП до 5-6 мм (Skoulas I.G. et al., 2003; Pneumatikos I. et al., 2006), 2 – тотальное затенение или уровни жидкости ОНП. Остиомеатальные комплексы на КТ ОНП были оценены в 0 или 2 балла, свободные или заблокированные, соответственно. Согласно такой оценке изменений, были выделены группы пациентов с отсутствием синусита (0 баллов), минимальными изменениями (от 1 до 3 баллов), средней степенью тяжести (от 4 до 10 баллов) и тяжелым течением заболевания (от 11 до 20 баллов).

### **2.3. Бактериологическое и микологическое исследования**

Взятие материала из околоносовых пазух выполнялось путем аспирации содержимого верхнечелюстных пазух в момент диагностической пункции.

Взятие биопсийного материала осуществлялся интраоперационно под контролем ригидных эндоскопов с углом обзора 0°, 45°, 30°.

Исследование полученного материала из околоносовых пазух, выделение чистых культур бактерий, их идентификация и определение чувствительности к антибиотикам производились в отделении клинической микробиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (заведующая лабораторией – Спиридонова А.А.).

Микологическое исследование материала из ОНП (микроскопия и посев на культуру биологических субстратов) выполнялось в НИИ Медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ГБОУ ВПО Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (заведующий кафедрой микологии, иммунологии и аллергологии – д.м.н. профессор Климко Н.Н.).

Гистологическое исследование биопсийного материала осуществлялось в лаборатории патоморфологии (заведующий лабораторией – д.м.н., профессор Байков В.В.)

#### **2.4. Профилактика «реакции трансплантат против хозяина»**

Для профилактики РТПХ при алло-ТГСК использовалась комбинация иммуносупрессивных препаратов на основе циклоспорина А в дозе 3 мг/кг/сутки или такролимуса в дозе 0,03 мг/кг/сутки в соответствии с международными протоколами ТГСК. Диагностика острой и хронической РТПХ проводилась в соответствии с международными критериями (Margaret L. MacMillan et al., 2002; Madan H. Jagasia et al., 2015; Howard M. Shulman et al., 2015; Sophie Paczesny et al., 2015; Paul A. Carpenter et al., 2015).

#### **2.5. Профилактика инфекционных осложнений**

Профилактику инфекционных осложнений начинали с момента первого дня режима кондиционирования, для чего использовали препараты фторхинолоновой группы 2 поколения (ципрофлоксацин) в дозе 10 – 15 мг/кг/сутки в 2 введения. Для профилактики пневмоцистной пневмонии

использовали триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 10 мг/кг/сутки (по триметоприму) в зависимости от возраста 2 раза в день 3 раза в неделю. В качестве притововирусной профилактики применяли ацикловир в дозе 200 мг 3 раза в сутки с момента восстановления кроветворения.

Для профилактики грибковой инфекции применяли препараты из группы азолой (триазолы) (флуконазол) в дозе 1 – 2 мг/кг/сутки с первого дня режима кондиционирования и проводили до отмены иммуносупрессивной терапии при отсутствии инфекционных осложнений ТГСК.

Реципиенты ГСК находились в палатах, оборудованных системой HEPA-фильтров.

## 2.6. Лабораторные методы

У всех пациентов оценивали общий клинический анализ крови, биохимический анализ, признаки приживления ГСК донора контролировали молекулярно-биологическими методами на основе данных «химеризма».

Тромбоцитопенией считали количество тромбоцитов менее  $150,0 \times 10^9/\text{л}$ . У детей старше года критерием нейтропении является снижение абсолютного числа нейтрофилов до 1500 в 1 микролитре периферической крови и ниже (Птушкин В.В. и соавт., 1998). Нейтропению рассматривали по степеням, согласно классификации ВОЗ, представленной в таблице 5.

Таблица 5. Степень нейтропении согласно с классификацией ВОЗ

Степень нейтропении	Количество нейтрофилов в 1 мкл крови
I	2000 – 1500
II	1500 – 1000
III	1000 – 500
IV	< 500

## 2.7. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ выполнен в программе Statistica version 10.0 (StatSoft, США) с использованием непараметрических методов для сопоставления групп по количественным признакам – U критерий Манна – Уитни, сравнение групп по качественным признакам с использованием сопряженных таблиц, t – теста, критерия  $\chi^2$  и точного теста Фишера, корреляционный анализ методом Спирмена.

Логлинейный анализ позволил построить описательную модель для определения риска события (синусита) по имеющимся данным (факторам риска). До построения модели был выполнен разведочный и предварительный анализ на предмет включения в список потенциальных предикторов тех переменных, которые взаимосвязаны с целевой (Маркелов О.А., и соавт., 2010). Все потенциальные предикторы, включенные в анализ, имели значимые различия в двух группах зависимой переменной «синусит» («да» или «нет»). Значимость различия получена применением тестов Хи-квадрат и точного теста Фишера на уровне  $\leq 0,05$ .

## Глава 3

### ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ РИСКА СИНУСИТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

#### 3.1. Частота синусита у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток

Частота синусита у реципиентов ГСК составила 15,4% (81/524), после алло-ТГСК 22,2% (78/352), после ауто-ТГСК 1,7% (3/172). Частота синусита после алло-ТГСК достоверно выше, чем после ауто-ТГСК (ОШ = 16,036, ДИ (95%) = 4,982 – 51,617,  $p < 0,001$ ) (рисунок 6).

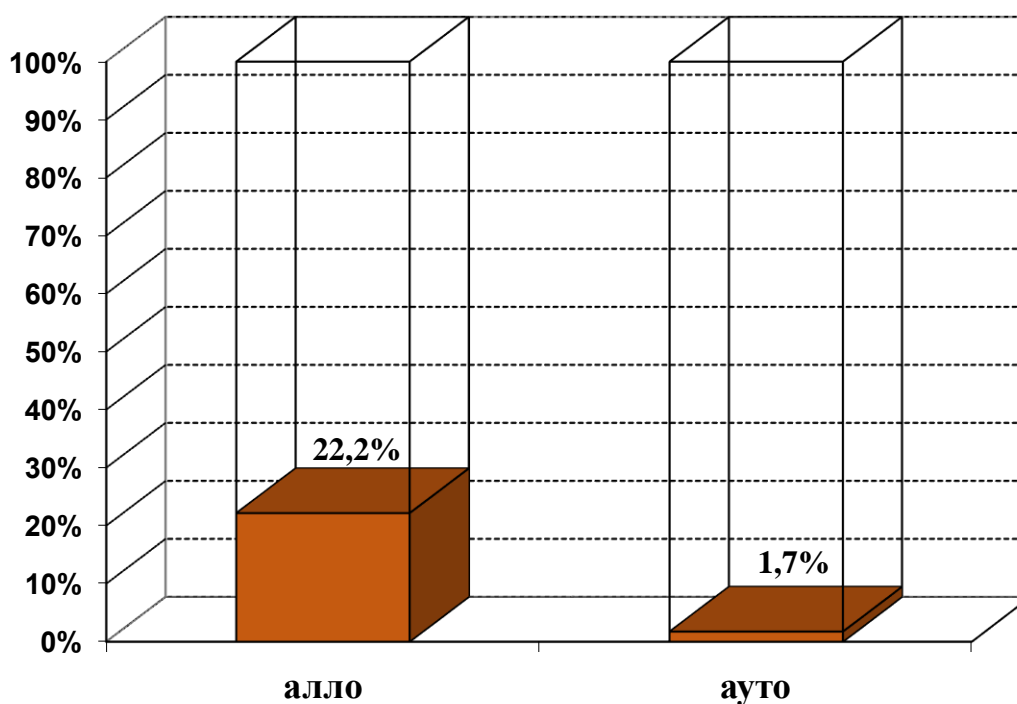


Рисунок 6. Частота синусита после аллогенной и аутологичной ТГСК.

В течение периода исследования определена частота поражения ОНП в разные годы наблюдения относительно количества выполненных ТГСК: частота синусита в группе алло-ТГСК представлена на рисунке 7, в группе ауто-ТГСК – на рисунке 8.



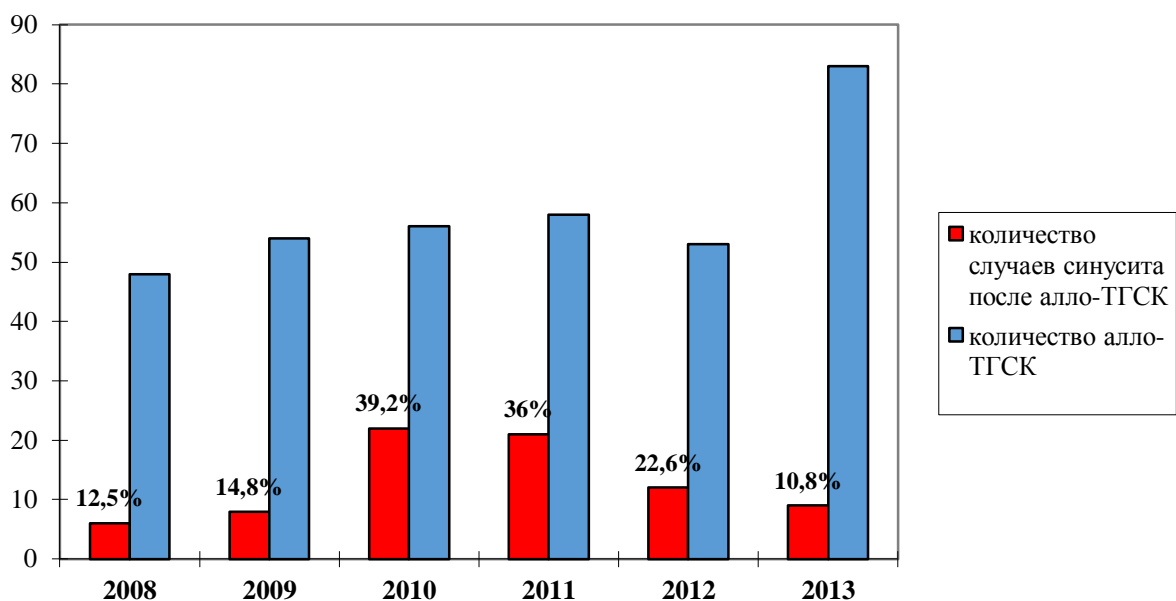


Рисунок 7. Частота синусита после алло-ТГСК с 2008 по 2013 годы.

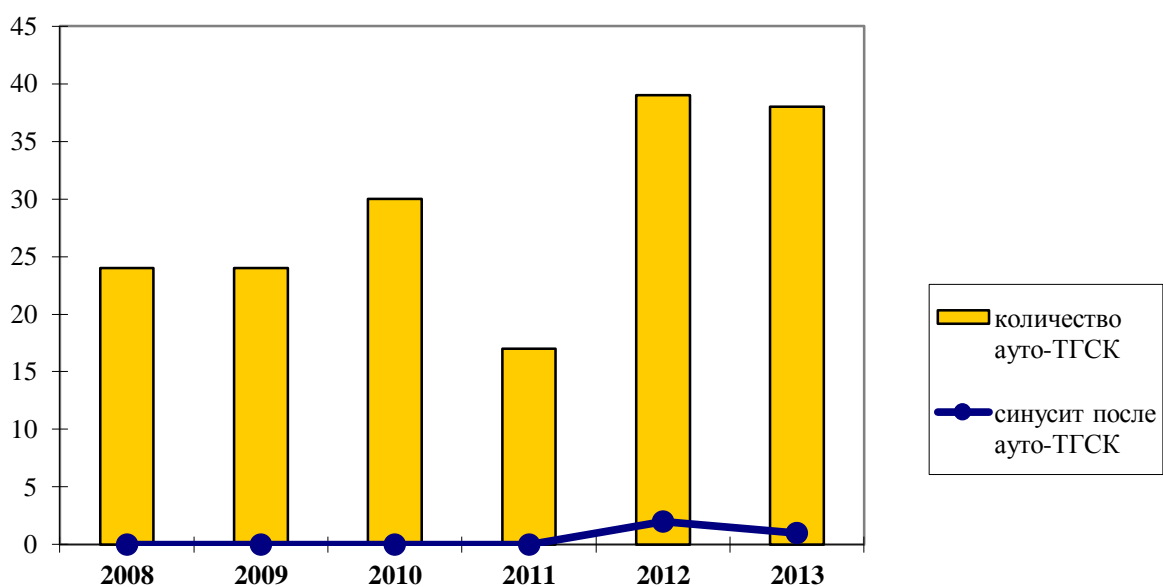


Рисунок 8. Частота синусита после ауто-ТГСК с 2008 по 2013 годы.

Отмечается снижение частоты синуситов после алло-ТГСК в течение последних 3х лет с 39,2% в 2010 году до 10% в 2013 году ( $p = 0,001$ ) на фоне увеличения (на 33%) количества проведенных алло-ТГСК. Наибольшая частота острого синусита после алло-ТГСК наблюдалась в 2010 году (39,3%).

Частота синуситов после ауто-ТГСК в течение всего периода исследования находится на низком уровне и составляет от 2 до 5%.

Динамика частоты синусита после алло-ТГСК в зависимости от периода после алло-ТГСК показана на рисунке 9.

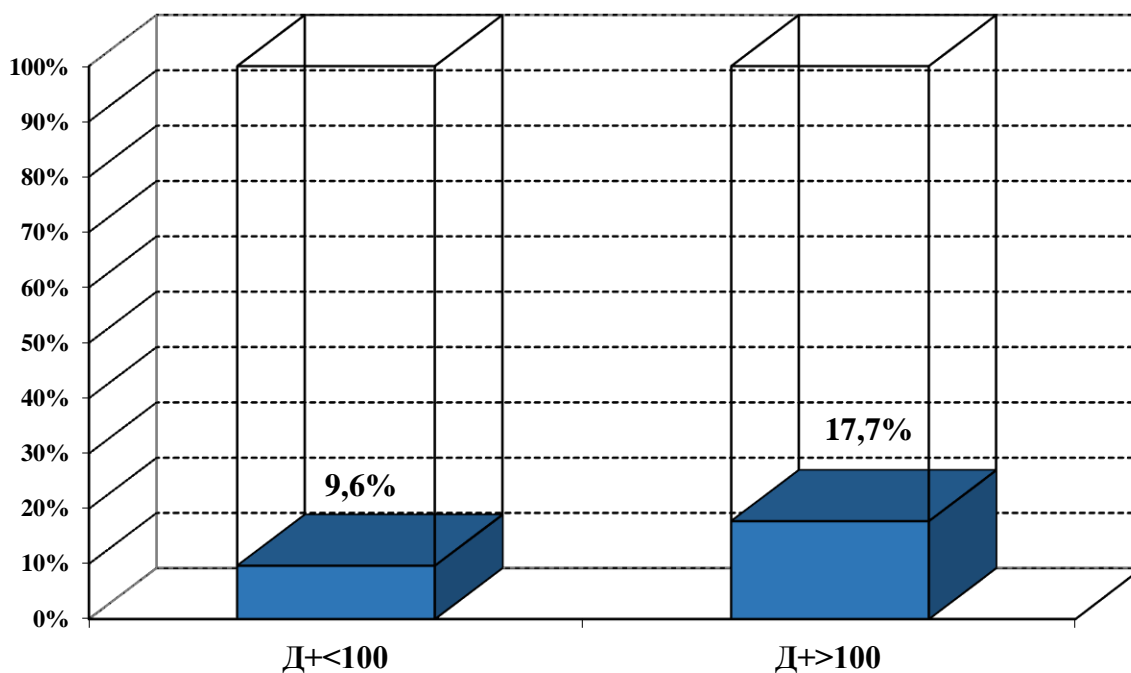


Рисунок 9. Частота синусита в зависимости от периода после алло-ТГСК.

Количество случаев синусита в период до 100 дня после алло-ТГСК составил 9,6% (34 случая), после 100 дня от алло-ТГСК – 17,7% (44 случая). Число случаев синусита в период до 100 дня достоверно ниже, чем в период после 100 дня от алло-ТГСК (ОШ = 2,017, ДИ (95%) = 1,215 – 3,354,  $p = 0,006$ ).

В течение периода исследования определена частота синусита в группах «дети» и «подростки» в разные годы после аллоТГСК (таблица 6).

Таблица 6. Частота синусита в разные годы после алло-ТГСК в 2х группах: «дети» и «подростки».

Годы	Дети/подростки	алло-ТГСК	<i>n</i> =352	Синусит после алло-ТГСК
2008	Дети	48	25 (52,1%)	2 (8%)
	Подростки		23 (47,9%)	3 (13%)
2009	Дети	54	30 (55,5%)	3 (10%)
	Подростки		24 (44,5%)	5 (20,8%)
2010	Дети	56	37 (66%)	15 (40,5%)
	Подростки		19 (34%)	7 (36,8%)
2011	Дети	58	30 (51,7%)	11 (36,6%)
	Подростки		28 (48,3%)	10 (35,7%)
2012	Дети	53	30 (56,6%)	4 (13,3%)
	Подростки		23 (43,4%)	8 (34,7%)
2013	Дети	83	54 (65%)	8 (14,8%)
	Подростки		29(35%)	2 (6,8%)

Динамика изменения частоты синусита в группах «дети» и «подростки» в течение 6 лет наблюдения представлена на рисунке 10.

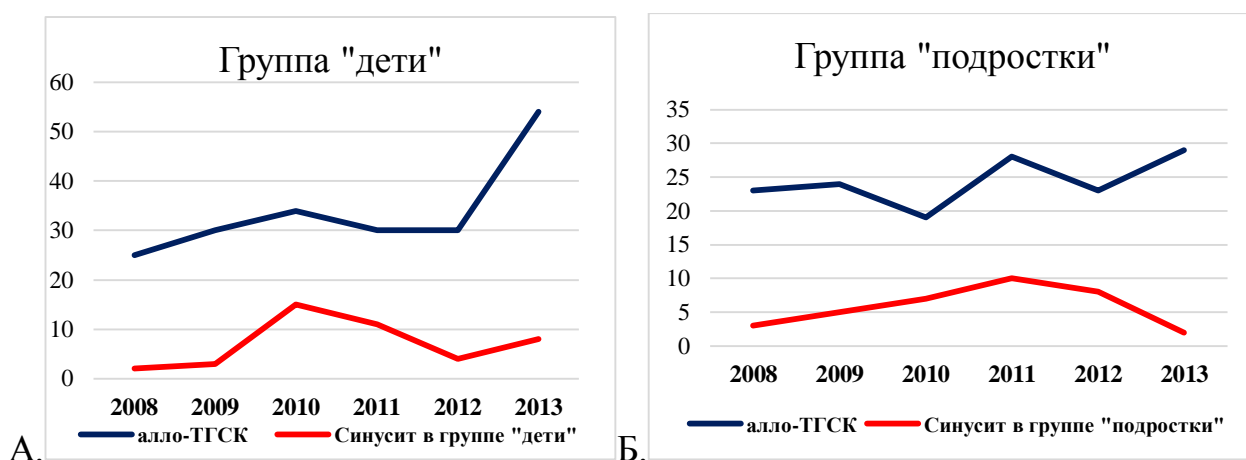


Рисунок 10. Частота синусита в течение 6 лет наблюдения: А. – группа «дети», Б. – группа «подростки»

Наибольшее количество случаев синусита в группах «дети» и «подростки» наблюдалось в 2010 году, 40,5% и 36,8%, соответственно. В 2013 году число случаев синусита прогрессивно снижается в группах «дети» и «подростки» до 14,8% и 6,8%, соответственно ( $p = 0,007$ ,  $p = 0,019$ ).

Общая частота синусита за весь период исследования с 2008 по 2013 годы в группах «дети» и «подростки» существенно не различалась и составила 20,8% и 23,9%, соответственно (рисунок 11).

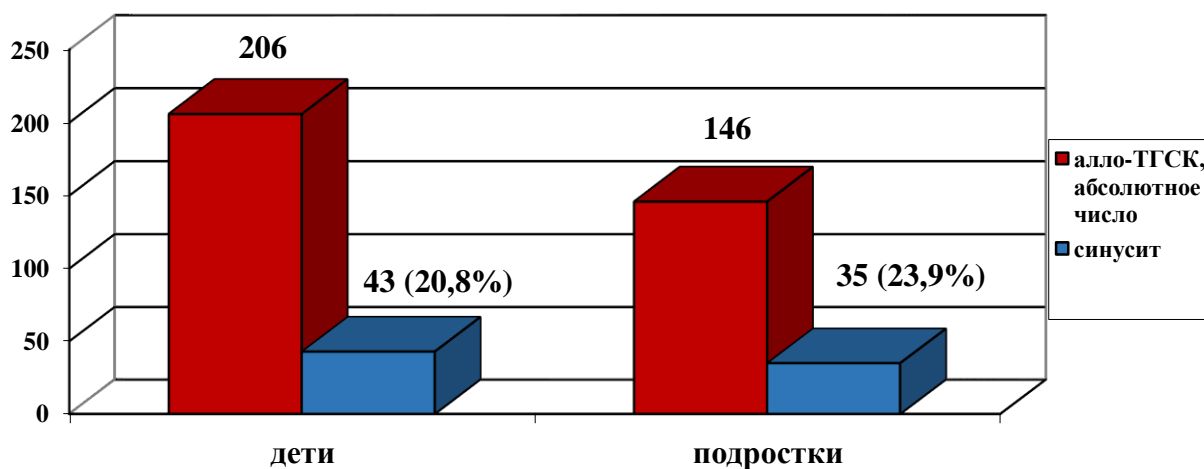


Рисунок 11. Частота синусита после алло-ТГСК в группах «дети» и «подростки» за весь период исследования.

Частота синусита в группах «дети» и «подростки» в зависимости от периода после алло-ТГСК существенно не отличалась, с тенденцией к увеличению частоты поражения ОНП в группе «дети» в период после 100 дня (рисунок 12).

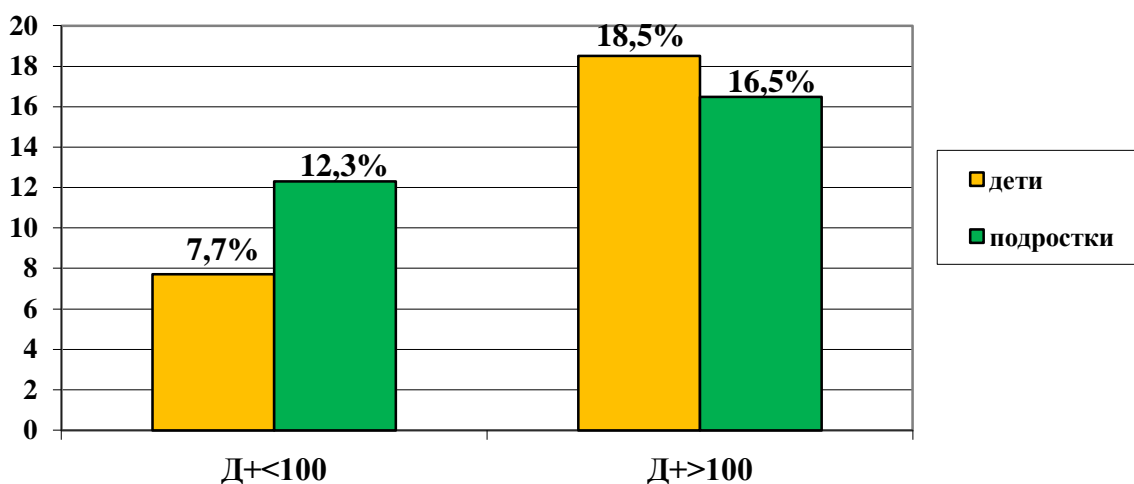


Рисунок 12. Частота синусита у детей и подростков в зависимости от периода после алло-ТГСК.

Частота синусита в группе «дети» до 100 дня после алло-ТГСК составила 7,7%, после 100 дня – 18,5%; в группе «подростки» до 100 дня после алло-ТГСК – 12,3%, после 100 дня – 16,5%.

Число случаев синусита в период до 100 дня в группе «дети» достоверно ниже, чем в период после 100 дня от алло-ТГСК (ОШ = 2,634, ДИ (95%) = 1,332 – 5,488,  $p = 0,005$ ).

Число случаев синусита в период до и после 100 дня от алло-ТГСК в группе «подростки» достоверно не различалось (ОШ = 1,428, ДИ (95%) = 0,657 – 3,100,  $p = 0,429$ ).

**Заключение.** Частота синусита после алло-ТГСК составляет 22,2%. Число случаев синусита после алло-ТГСК за последние годы значительно уменьшилось (в 3,5 раза по сравнению с 2010 годом) за счет ранней диагностики патологии ОНП и индивидуального подхода к лечению пациентов с учетом основного заболевания и особенностей течения периода после алло-ТГСК. Однако сохраняется тенденция к увеличению количества поражения ОНП после 100 дня после алло-ТГСК.

### 3.2. Факторы риска синусита у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток

При проведении анализа определены факторы риска синусита у детей и подростков после алло-ТГСК с достоверностью на уровне  $p < 0,05$ . Обнаружены предикторы, которые увеличивают риск развития поражения ОПН после алло-ТГСК на уровне  $p > 0,05 - p < 0,1$ .

#### 3.2.1. Влияние факторов, связанных с реципиентом алло-ТГСК.

##### Синусит в анамнезе у реципиентов ТГСК.

Для оценки такого фактора риска, как наличие синусита до алло-ТГСК, пациенты – кандидаты на ТГСК были разделены на 2 группы. Частота синусита до и после алло-ТГСК представлена в таблице 7.

Наличие синусита у пациента до проведения алло-ТГСК достоверно повышает риск развития поражения ОПН после алло-ТГСК (ОШ = 14,765, ДИ (95%) = 4,682 – 46,564,  $p < 0,001$ ).

Таблица 7. Синусит в анамнезе, как фактор риска поражения ОПН после алло-ТГСК.

Характеристика	Всего ( $n = 352$ )	Синусит после алло-ТГСК		$p^*$
		( $n = 78$ )	%	
Синусит до алло-ТГСК	18	14	77,7	< 0,001
Без синусита до алло-ТГСК	334	64	19,1	

$p^*$  – точный тест Фишера

##### Возраст пациента.

Частота зарегистрированных случаев синусита за весь период исследования в группе «дети» была сопоставима с частотой синусита в группе

«подростки» и составила 20,8% и 23,9%, соответственно. Возраст пациента не влияет на частоту синусита после алло-ТГСК ( $p = 0,575$ ).

### **3.2.2. Влияние факторов, связанных с процедурой алло-ТГСК.**

#### **Источник гемопоэтических стволовых клеток.**

Для оценки фактора риска синусита пациенты после алло-ТГСК были разделены на 2 подгруппы в зависимости от источника гемопоэтических стволовых клеток.

В качестве источника трансплантата для алло-ТГСК использовали костный мозг (КМ) 244 пациента, среди которых зарегистрировано 56 случаев синусита, и периферические стволовые клетки крови (ПСКК) – 108 пациентов – 22 случая синусита. Частота синусита после алло-ТГСК в двух группах составила 22,9% и 20,4%, соответственно. При различных источниках ГСК достоверная разница в частоте синусита не выявлена (ОШ=1,164, ДИ (95%) = 0,668 – 2,029,  $p = 0,216$ ).

#### **Режим кондиционирования.**

Для оценки фактора риска синусита, пациенты после алло-ТГСК были разделены на 2 подгруппы в зависимости от режима кондиционирования.

Режим кондиционирования (РК) для проведения алло-ТГСК не влияет на частоту возникновения синусита после алло-ТГСК: при МАК у 148 пациентов – 37 (25%) случаев синусита, при неМАК/РИК у 204 пациентов – 41 (20%) случай. Достоверная разница в частоте синусита при различных видах кондиционирования не обнаружена (ОШ = 1,325, ДИ (95%) = 0,799 – 2,197,  $p = 0,299$ ).

Частота синусита до 100 дня после алло-ТГСК и после 100 дня в зависимости от режима кондиционирования: до 100 дня от алло-ТГСК частота ОС у пациентов с РК – МАК составила 10% и была достоверно ниже, чем после 100 дня (19,8%) ( $p = 0,045$ ). Разница в частоте синусита при РК – неМАК/РИК в зависимости от дня после алло-ТГСК не выявлена (9,3%/16%,  $p = 0,082$ ).

После 100 дня от алло-ТГСК частота синусита в зависимости от режима кондиционирования не различалась (МАК/неМАКРИК 19,8%/16%,  $p = 0,266$ ).

### **Статус основного заболевания на момент алло-ТГСК.**

Статус основного заболевания на момент алло-ТГСК не влияет на частоту синусита после ТГСК. Ремиссия основного заболевания присутствовала у 195 пациентов, из них у 48 (24,6%) выявлен синусит после алло-ТГСК, рецидив заболевания на момент алло-ТГСК наблюдался у 157 пациентов, из них у 30 (19,1%) развился синусит после алло-ТГСК (ОШ = 1,382, ДИ (95%) = 0,802 – 2,388,  $p = 0,269$ )

### **Тип донора для проведения алло – ТГСК.**

Тип донора для проведения алло-ТГСК не увеличивает частоту поражения ОПН после алло-ТГСК: родственный донор у 166 пациентов – 32 (19,3%) случая синусита, неродственный донор у 186 пациентов – 46 (24,7%) случаев поражения ОПН (ОШ = 0,768, ДИ (95%) = 0,451 – 1,307,  $p = 0,349$ ).

Совместимый донор при алло-ТГСК использован в 217 случаях, частично совместимый – в 135, частота синусита после алло-ТГСК составила 25,3% и 17%, соответственно, достоверной разницы в частоте поражения ОПН в зависимости от совместимости донора не выявлено (ОШ = 0,702, ДИ (95%) = 0,401 – 1,229,  $p = 0,289$ ).

### **Тип заболевания.**

Влияние типа заболевания на риск возникновения синусита после алло-ТГСК. В нашем исследовании пациенты с онкогематологическими заболеваниями – 331/352 (94%) и 21/352 (6%) пациент с наследственными болезнями. В первой группе у 71 (21,5%) пациента выявлено поражение ОПН после алло-ТГСК, во второй – у 7 (33,3%). Характер основного заболевания не влияет на частоту синусита после алло-ТГСК (ОШ = 0,546, ДИ (95%) = 0,212 – 1,404,  $p = 0,274$ ).

### **Длительность нейтропении после алло-ТГСК.**

Длительность нейтропении более 10 дней увеличивает риск возникновения синусита после алло-ТГСК ( $p = 0,054$ ).



### 3.2.3. Влияние факторов, связанных с осложнениями после алло-ТГСК.

#### Острая РТПХ.

Частота острой РТПХ после алло-ТГСК в нашем исследовании составила 53,4%. Для оценки влияния этого фактора пациенты после алло-ТГСК были разделены на 2 группы в зависимости от наличия острой РТПХ.

У 188 пациентов с острой РТПХ выявлено 25 (13,3%) случаев синусита, без острой РТПХ – синусит диагностирован у 9 (5,5%) из 164 пациентов. Выявлена достоверная разница в частоте синусита в этих двух группах. Частота синусита выше в группе с острой РТПХ по сравнению с группой без острой РТПХ (ОШ=2,641 ДИ (95%) = 1,113 – 6,316,  $p = 0,022$ ) (рисунок 13).

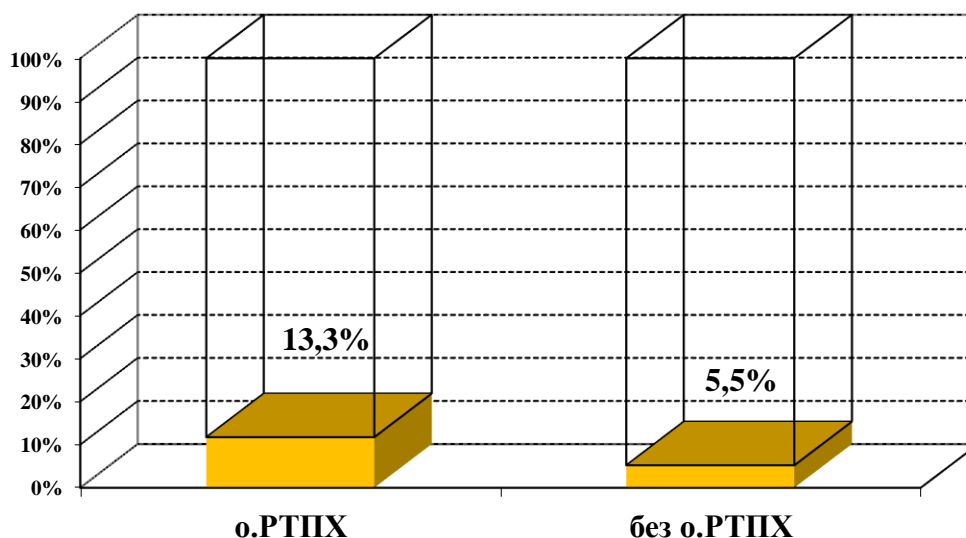


Рисунок 13. Частота синусита у всех пациентов в зависимости от наличия или отсутствия острой РТПХ.

#### Хроническая РТПХ.

Частота хронической РТПХ после алло-ТГСК в нашем исследовании составила 34,1%. Для оценки влияния этого фактора пациенты после алло-ТГСК были разделены на 2 группы в зависимости от наличия хронической РТПХ.

Частота синусита в группе пациентов с хронической РТПХ составила 33% (28/85), что достоверно выше, чем в группе без хронической РТПХ – 9,7% (16/164) (ОШ = 4,544, ДИ (95%) = 2,288 – 9,023  $p < 0,001$ ) (рисунок 14).

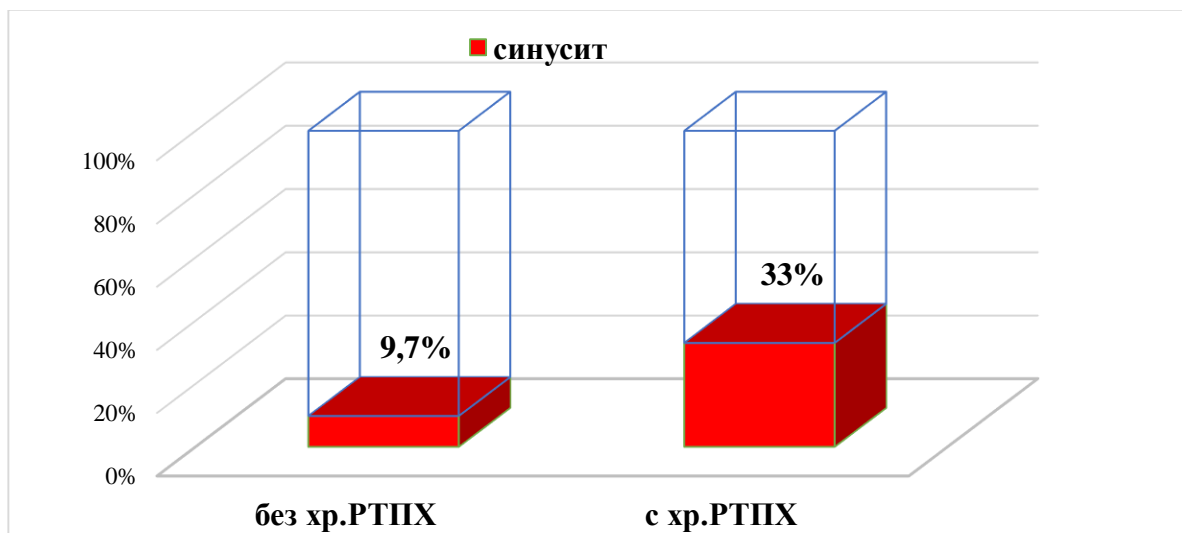


Рисунок 14. Частота синусита в зависимости от наличия хронической РТПХ.

Зависимость между развитием синусита и наличием хронической РТПХ в группе «дети» представлена на рисунке 15.

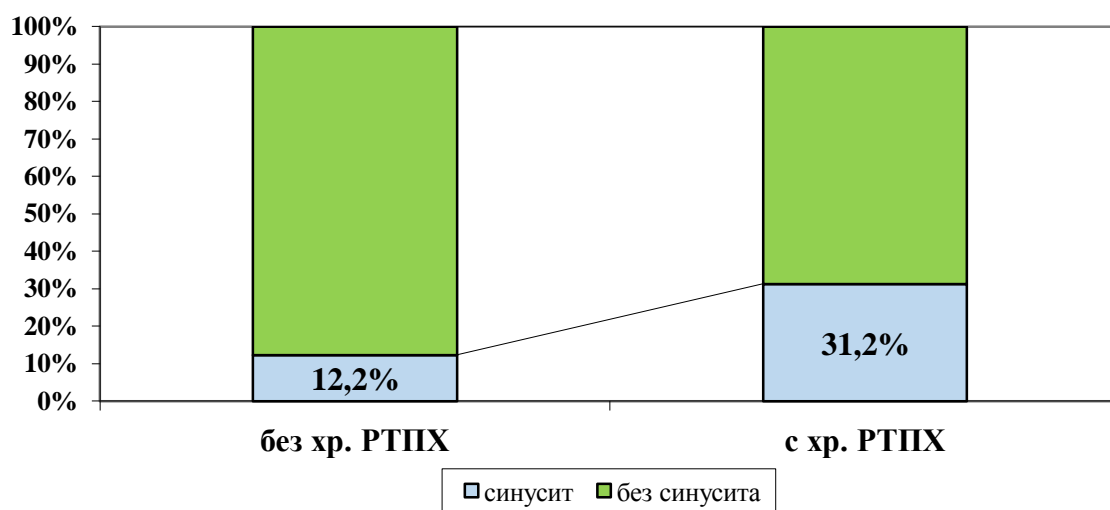


Рисунок 15. Частота синусита в зависимости от наличия хронической РТПХ в группе «дети».

Частота синусита в группе «дети» с хронической РТПХ составила 31,2% (15/48), что достоверно выше, чем в группе без хронической РТПХ – 12,2% (12/98) (ОШ = 3,258, ДИ (95%) = 1,275 – 8,390,  $p = 0,011$ ).

Зависимость между развитием синусита и наличием хронической РТПХ в группе «подростки» представлена на рисунке 16.

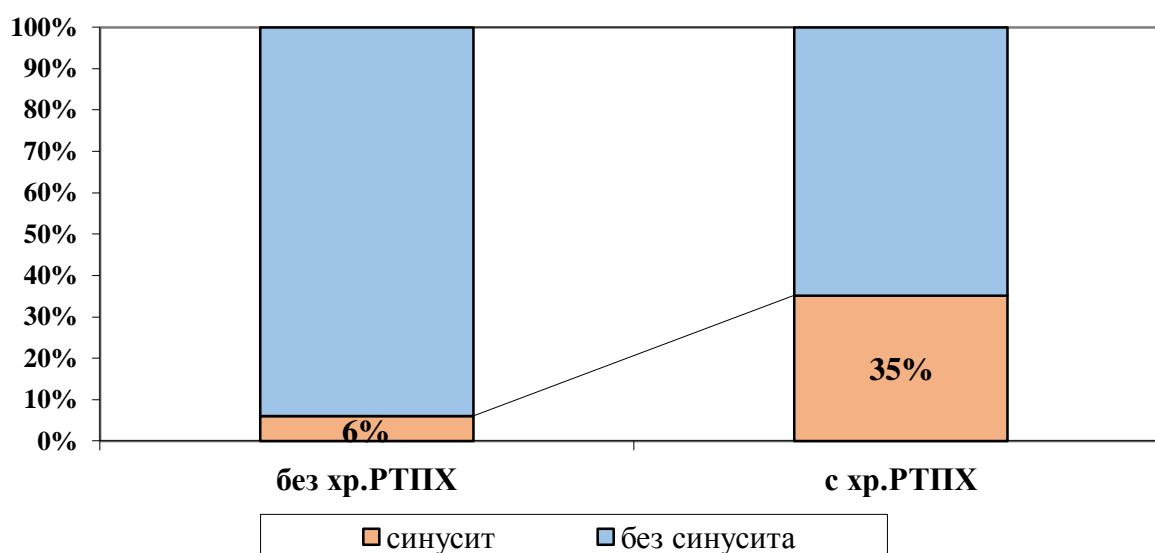


Рисунок 16. Частота синусита в зависимости от наличия хронической РТПХ в группе «подростки».

Частота синусита в группе «подростки» с хронической РТПХ составила 35% (13/37), что достоверно выше, чем в группе без хронической РТПХ – 6% (4/66) (ОШ = 0,119, ДИ (95%) = 0,035 – 0,402,  $p < 0,001$ ).

Риск синусита после 100 дня от алло-ТГСК возрастает при наличии о.РТПХ в анамнезе и хр.РТПХ на момент синусита (ОШ = 4,837, ДИ (95%) = 1,968 – 12,173,  $p < 0,001$ ) (рисунок 17). Из 88 пациентов без о.РТПХ до 100 дня от алло-ТГСК и без хр.РТПХ после 100 дня у 9 выявлен синусит (10,2%), у 76 пациентов с наличием о.РТПХ до 100 дня от алло-ТГСК и с хр.РТПХ после 100 дня – в 27 случаях (35,5%).

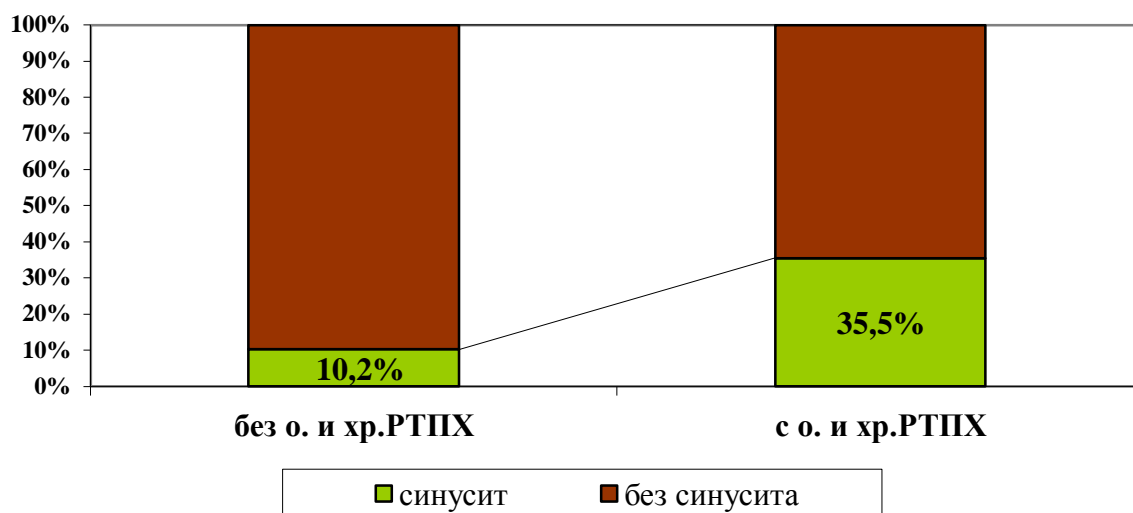


Рисунок 17. Развитие синусита в зависимости от наличия острой и хронической РТПХ.

**Заключение.** Наличие острой РТПХ до 100 дня от алло-ТГСК увеличивает риск развития синусита после 100 дня от алло-ТГСК. Сочетание острой РТПХ в анамнезе и хронической РТПХ на момент синусита значительно увеличивает риск этого инфекционного осложнения.

**Выводы.** Основными факторами риска поражения ОНП после алло-ТГСК являются:

1. наличие в анамнезе синусита у пациента – кандидата на ТГСК.
2. наличие острой РТПХ.
3. наличие хронической РТПХ.
4. длительность нейтропении более 10 дней.

### 3.3. Модель риска синусита у детей и подростков после алло-ТГСК

В настоящем разделе представлена математическая описательная модель риска развития синусита у детей и подростков после алло-ТГСК по показателям, регистрируемым у реципиентов до и после трансплантации.

Эта модель построена с помощью логлинейного анализа, который позволяет проверить статистическую значимость факторов и их

взаимодействий. С этой целью вводится целевая переменная (ЦП), принимающая одно из двух значений – это 0 (состояние «нет») и 1 (состояние «да»), и множество независимых переменных (предикторы), на основе значений которых требуется вычислить вероятность принятия различных значений целевой переменной.

Для категориальных переменных использовались тест Хи-квадрат, точный критерий Фишера и отношение шансов (ОШ). В результате разведочного и предварительного анализов базы данных пациентов после алло-ТГСК были выбраны переменные, демонстрирующие различия на уровне  $p < 0,1$ , и включены в список потенциальных предикторов, на основе которых построена математическая модель (таблица 8). Для получения модели использовалась целевая переменная (ЦП) – «синусит» («есть» – 1, «нет» – 0).

Таблица 8. Предикторы для целевой переменной, полученные в результате разведочного анализа.

Список потенциальных предикторов	N	ОШ	$p^*$
Синусит до алло-ТГСК	352	14,769	<0,001
Острая РТПХ	352	2,641	0,015
Хроническая РТПХ	352	4,544	<0,001

$p^*$  – точный критерий Фишера

Все переменные в таблице 8 являются дихотомическими, имеющими две категории – «да» и «нет». В процессе логлинейного анализа выполнено перекодирование этих переменных в числовые значения 0 («нет») и 1 («да»).

Полученная модель выполнена в режиме пошагового исключения наиболее слабых предикторов, на первом шаге включена константа вместе с потенциальными предикторами. Модель построена для категории синусит «нет» и получена на 7-м шаге процедуры исключения (таблица 9).

Таблица 9. Модель риска синусита у реципиентов алло-ТГСК.

Параметр	Оценка	Стандартная ошибка	Значение
[синусит = 0]	-19,798	,242	,000
[синусит = 0] * [хрРТПХ = 0]	1,290	,347	,000
[синусит = 0] * [оРТПХ = 0]	0,848	,393	,031
[синусит = 1]	0	.	.
[синусит = 0] * [оРТПХ = 1]	0	.	.
[синусит = 1] * [оРТПХ = 0]	0	.	.
[синусит = 1] * [оРТПХ = 1]	0	.	.
[синусит = 0] * [синусит до ТГСК = 0]	,0001	.	.
[синусит = 0] * [синусит до ТГСК = 1]	0	.	.
[синусит = 1] * [синусит до ТГСК = 0]	0	.	.
[синусит = 1] * [синусит до ТГСК = 1]	0	.	.
[синусит = 0] * [хрРТПХ = 1]	0	.	.
[синусит = 1] * [хрРТПХ = 0]	0	.	.
[синусит = 1] * [хрРТПХ = 1]	0	.	.

Таблица 9 описывает модель, которая содержит главный фактор – [синусит = 0] и два двухфакторных взаимодействия: [синусит = 0\*оРТПХ = 0], [синусит = 0\*хрРТПХ = 0]. Все остальные оценки входят в базовую часть модели, и их вклад оценивается как 0. При воздействии таких факторов, как [синусит до ТГСК], [оРТПХ] и [хрРТПХ], снижается изменяется уровень встречаемости [синусит = 0].

Графическое представление полученной модели (рисунок 18) демонстрирует распределение наблюдаемых и ожидаемых частот (в процентах), упорядоченных по возрастанию встречаемости целевой переменной. Проценты вычислены по наблюдаемому числу состояний, заданных предикторами модели для двух состояний ЦП и представленные парами строк.

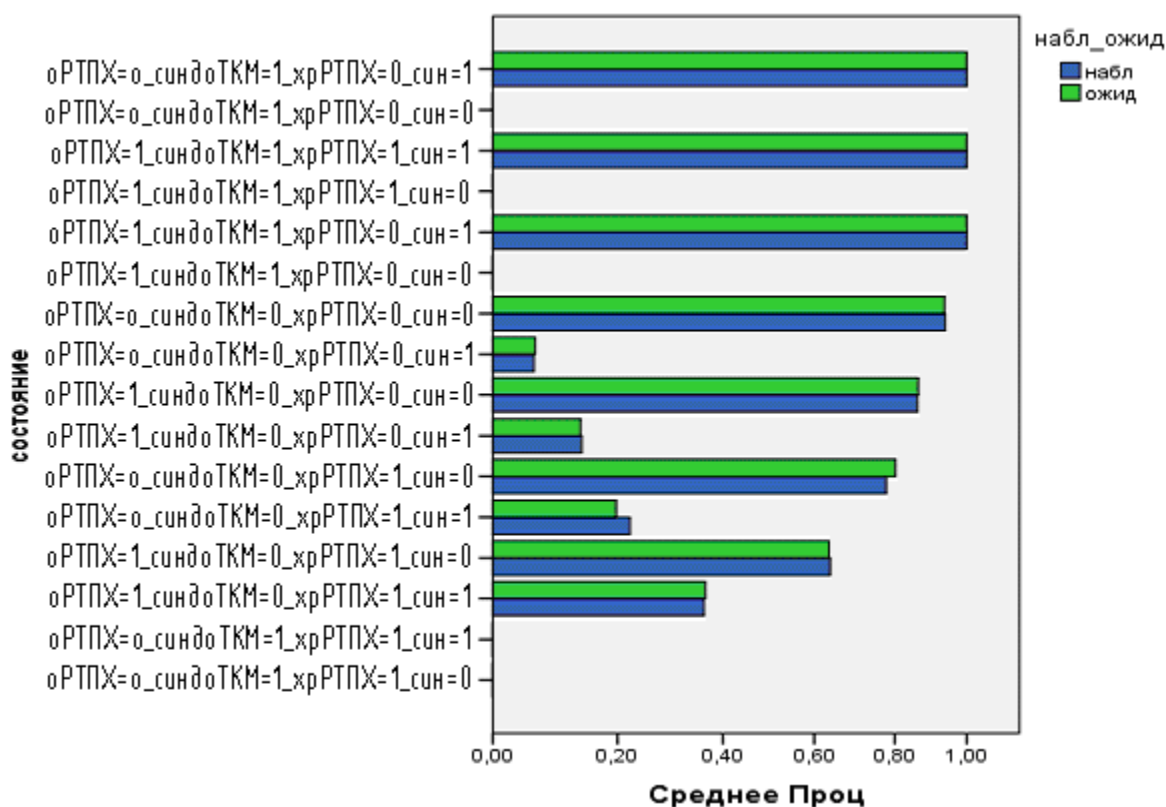


Рисунок 18. Наблюдаемые и ожидаемые частоты, упорядоченные по возрастанию процентов встречаемости ЦП.

Первые две строки на рисунке 18 характеризуют состояние, различающиеся только значениями категорий ЦП, и в сумме дают 100% в виде 100% + 0. Аналогично могут быть рассмотрены все остальные пары строк рисунка 18. Так как различия в столбцах незначительны, представленные встречаемости наблюдаемых и ожидаемых частот в зависимости от наличия или отсутствия синусита говорят о хорошем качестве прогнозирования состояния синусита после алло-ТГСК.

Наибольшая встречаемость синусита после алло-ТГСК наблюдается при наличии острой РТПХ и хронической РТПХ. Две последние строки, представленные на рисунке 18, говорят о ненаблюдаемых состояниях.

Логлинейный анализ применен для исследования межгрупповых различий у реципиентов алло-ГСК в зависимости от наличия или отсутствия синусита. В результате этого анализа выделены 3 существенных признака и построена модель межгрупповых различий.

## Глава 4

### ЭТИОЛОГИЯ СИНУСИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Выполнено 41 бактериологическое и микологическое исследование материала верхнечелюстных пазух, полученных при лечебно-диагностических пункциях. В результате в 10 случаях (24,4%) роста не обнаружено, монокультура бактерий выделена в 15 (36,6%) случаях, монокультура грибов – в 2 (4,9%). Сочетание возбудителей: 2 бактериальных агента – 4 (9,7%) случая, 3 и более бактериальных агента – 2 (4,9%) случая, смешанный характер воспаления (бактерия + грибы) – 8 (19,5%) случаев.

По результатам исследования аспириатов верхнечелюстных пазух в 51,2% случаев (n=21) воспаление носило бактериальный характер, в 4,9% (n=2) – грибковый и в 19,5% случаев (n=8) – смешанный (рисунок 19).

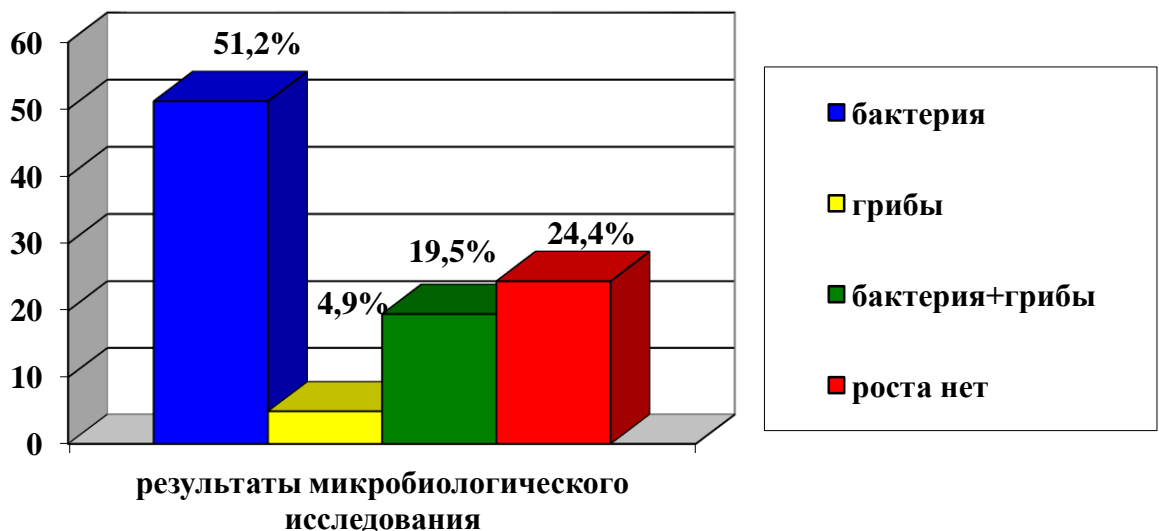


Рисунок 19. Результаты исследования аспириатов верхнечелюстных пазух.

Результаты исследования аспириатов ВЧП в зависимости от периода после алло-ТГСК представлены в таблице 10.



Таблица 10. Возбудители синусита в зависимости от периода после алло-ТГСК.

Микробиологические находки	Д+<100 (n=19)	Д+>100 (n=22)
Без роста	1 (5,2%)	9 (41,1%)
Монокультура бактерии	11 (58%)	4 (18,1%)
2 и более бактериальных возбудителя	3 (15,8%)	3 (13,6%)
Грибы	1 (5,2%)	1 (4,5%)
Бактерия + грибы	3 (15,8%)	5 (22,7%)

Число случаев синусита бактериальной природы до 100 дня от алло-ТГСК по данным микробиологического исследования составило 74% (14/19), после 100 дня от алло-ТГСК – 32% (7/22) ( $p = 0,018$ ). До 100 дня от алло-ТГСК преобладает монокультура бактерий и составляет 58% (11/19), после 100 дня – 18,1% (4/22) ( $p = 0,011$ ). Количество аспириатов с отсутствием роста культуры выше после 100 дня от алло-ТГСК ( $p = 0,022$ ).

По результатам исследования аспириатов ВЧП характер возбудителей в группах «дети» и «подростки» представлен в таблице 11.

Таблица 11. Характер возбудителей в группах «дети» и «подростки».

Характер воспаления	Дети (n=15)	Подростки (n=26)
Монокультура бактерии	6 (40%)	9 (34,6%)
Монокультура грибов	1 (6,6%)	1 (3,8%)
Несколько бактериальных возбудителей	1 (6,6%)	5 (19,2%)
Смешанная флора	1 (6,6%)	7 (26,9%)
Отсутствие роста	6 (40%)	4 (15,3%)

В группе «подростки» чаще наблюдалось несколько возбудителей синусита по сравнению с группой «дети» ( $p = 0,042$ ).

Показатели клинического анализа крови у пациентов с отсутствием роста культуры при посеве материала из ВЧП и пациентов с высевом бактерий и грибов принципиально не отличались (таблица 12).

Таблица 12. Показатели клинического анализа крови в зависимости от посева из ВЧП.

	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л, Ме	Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л, Ме	Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л, Ме	СРБ, г/л, Ме
Отсутствие роста	3,9 (0,1 – 9,1)	1,8 (0 – 7,3)	0,9 (0 – 3)	6,1 (0 – 266,9)
Положительные высевы	2,8 (0,1 – 18,8)	1,6 (0 – 10,5)	0,4 (0 – 11)	11,2 (0 – 378,4)
<i>p</i>	0,600	0,846	0,463	0,559

Среди возбудителей синусита преобладали следующие микроорганизмы: *Staphylococcus epidermidis* – 29,2% (12), *Streptococcus viridans* – 29,2% (12), *Klebsiella pneumoniae* – 17,1% (7), *Enterococcus faecalis* – 9,8% (4), *Escherichia coli* – 7,3% (3), *Pseudomonas aeruginosa* – 7,3% (3), *Streptococcus mitis* – 4,9% (2), грибы рода *Aspergillus* выделены в 17,5% (8). В единичных случаях выявлялись *Lichteimia corymbifera*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Микробный спектр представлен в таблице 13.

Таблица 13. Микробный спектр в позитивных посевах биологического материала из ВЧП.

Грамположительные бактерии	Грамотрицательные бактерии	Грибы
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (12)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (7)	<i>Aspergillus</i> (8)
<i>Streptococcus viridans</i> (12)	<i>Escherichia coli</i> (3)	<i>Penicillium</i> (1)

Таблица 13. Продолжение

Грамположительные бактерии	Грамотрицательные бактерии	Грибы
<i>Enterococcus faecalis</i> (4)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (3)	<i>Lichteimia corymbifera</i> ( <i>Mucor</i> ) (1)
<i>Streptococcus mitis</i> (2)		
<i>Staphylococcus aureus</i> (1)		
<i>Enterococcus faecium</i> (2)		
<i>Leuconostoc spp</i> (1)		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (1)		

Распределение возбудителей синусита после алло-ТГСК представлено на рисунке 20.

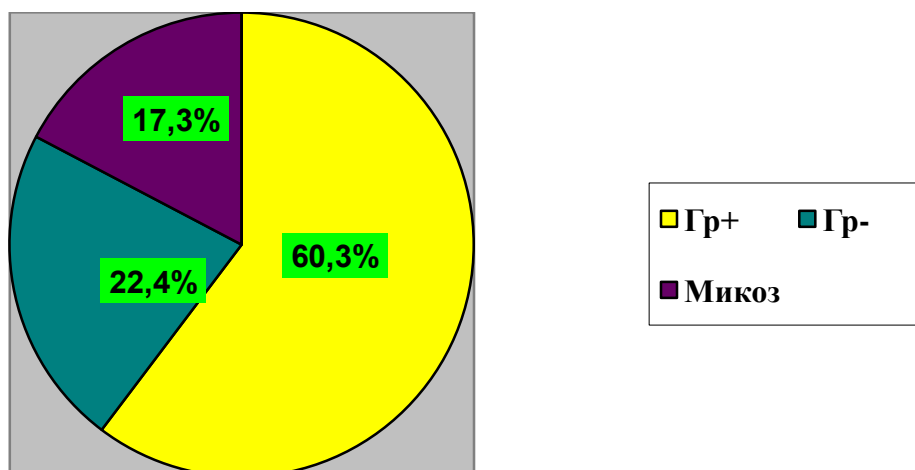


Рисунок 20. Распределение выделенных возбудителей у пациентов с синуситом после алло-ТГСК.

В исследовании среди выделенных культур доля грамположительных бактерий была представлена (60,3%) значительно больше, чем доля

грамотрицательных микроорганизмов (22,4%) ( $p < 0,0001$ ), грибы составили 17,3%.

Распределение возбудителей синусита в группах «дети» и «подростки» представлено на рисунках 21, 22.

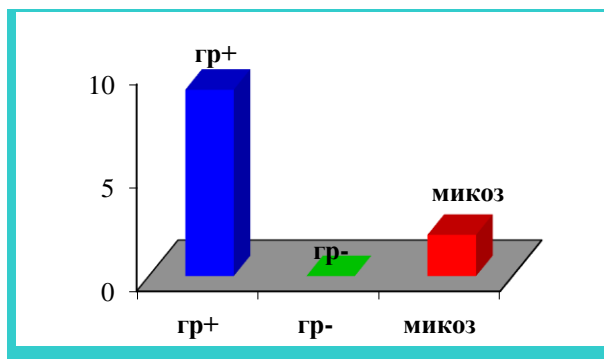


Рисунок 21. Возбудители синусита в группе «Дети»

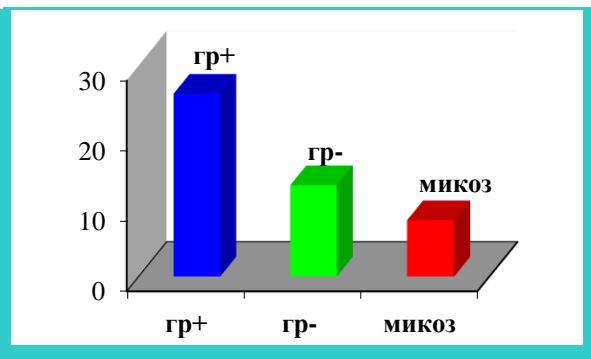


Рисунок 22. Возбудители синусита в группе «Подростки»

В группе «дети» среди выделенных культур преобладали грамположительные микроорганизмы – 81%, грибы – 19%. В группе «подростки» грамположительные микроорганизмы составили 55,3%, грамотрицательные бактерии – 27,7%, грибы – 17%.

Распределение выделенных возбудителей в различные периоды после алло-ТГСК представлено на рисунке 23.

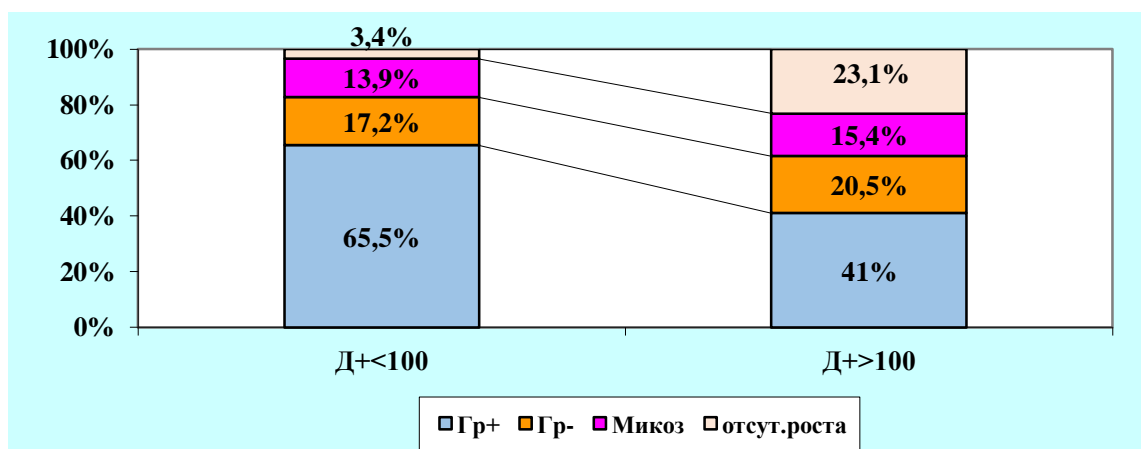


Рисунок 23. Распределение возбудителей в различные периоды после алло-ТГСК.

До 100 дня от алло-ТГСК доля грамположительных возбудителей составила 65,5%, грамотрицательных – 17,2%, грибов – 13,9%, отсутствие роста – 3,4%. После 100 дня от алло-ТГСК доля грамположительных возбудителей составила 41%, грамотрицательных – 20,5%, грибов – 15,4%, отсутствие роста – 23,1%. После 100 дня от алло-ТГСК возрастает доля посевов с отсутствием роста (3,4% vs 23,1%,  $p = 0,035$ ), и снижается доля посевов с Гр «+» возбудителями (65,5% vs 41%,  $p = 0,045$ ).

**Заключение.** Основные возбудители синусита у реципиентов алло-ТГСК – Гр«+»: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, Гр«-»: *Klebsiella pneumoniae*. Монокультура бактерий преобладала до 100 дня, количество посевов с отсутствием роста возросло после 100 дня после алло-ТГСК. Отмечено снижение высева Гр«+» возбудителей синусита после 100 дня после алло-ТГСК. Доля грибкового синусита после алло-ТГСК составила 5%. Бактериально-грибковая комбинация после алло-ТГСК наблюдалась в 20% случаев.

## Глава 5

### КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНУСИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

#### 5.1. Клинические проявления и сроки возникновения синусита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

##### 5.1.1. Основные жалобы и клинические проявления синусита в двух группах.

Лихорадка в сочетании с другими симптомами синусита выявлена у 68% (53/78) пациентов, у 32% (25/78) пациентов повышения температуры тела не наблюдалось ( $p < 0,001$ ), заложенность носа отмечена у 60% (47/78) пациентов, у 40% (31/78) пациентов заложенность носа не наблюдалась ( $p = 0,012$ ). Кашель выявлен у 86% (67/78) пациентов, у 14% (11/78) пациентов кашля не наблюдалось ( $p < 0,001$ ) (рисунок 24).

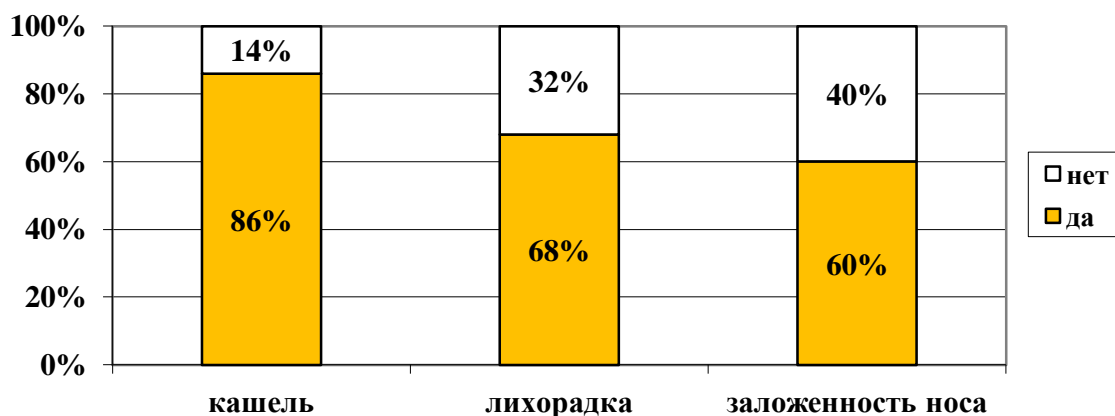


Рисунок 24. Основные жалобы пациентов.

В группе «дети» лихорадка в сочетании с другими симптомами синусита отмечена у 67,4% (29/43) пациентов, у 32,6% (14/43) пациентов повышения температуры тела не наблюдалось ( $p = 0,001$ ), заложенность носа отмечена у 56% (24/43) пациентов, у 44% (19/43) пациентов заложенности носа не

наблюдалось ( $p = 0,265$ ), отделяемое из носа выявлено у 35% (15/43) пациентов, у 65% (28/43) пациентов отделяемого из носа не наблюдалось ( $p = 0,005$ ), кашель отмечен у 77% (33/43) пациентов, у 23% (10/43) пациентов кашля не наблюдалось ( $p < 0,001$ ).

В сочетании с другими симптомами синусита лихорадка в группе «подростки» диагностирована у 69% (24/35) пациентов, у 31% (11/35) пациентов повышения температуры тела не наблюдалось ( $p = 0,001$ ), заложенность носа отмечена у 66% (23/35) пациентов, у 34% (2/35) пациентов заложенности носа не наблюдалось ( $p = 0,007$ ), отделяемое из носа диагностировано у 71% (25/35) пациентов, у 29% (10/35) пациентов отделяемого из носа не наблюдалось ( $p = 0,004$ ), кашель отмечен у 97% (34/35) пациентов, у 3% (1/35) пациентов кашля не наблюдалось ( $p < 0,001$ ).

Основными симптомами синусита у всех пациентов после алло-ТГСК являлись: кашель – 86% (67/78, 86% vs 11/78, 14%,  $p < 0,001$ ) лихорадка – 68% (53/78, 68% vs 25/78, 32%,  $p < 0,001$ ), заложенность носа – 60% (47/78, 60% vs 31/78, 40%,  $p = 0,012$ ). Отделяемое из носа наблюдалось у половины пациентов – 51% (40/78).

В группе «подростки» преобладали жалобы на отделяемое из носа и кашель по сравнению с группой «дети» (71% vs 34,8%,  $p = 0,003$ ; 97% vs 76,7%,  $p = 0,01$ ). Количество пациентов с головной болью составило 23% (18/78). В группе «дети» основными жалобами были кашель и лихорадка, в группе «подростки» – кашель, лихорадка, заложенность и отделяемое из носа.

Распределение симптомов синусита в зависимости от дня после алло-ТГСК: до 100 дня заложенность носа выявлена у 23 пациентов (67%), отделяемое из носа – у 20 (58,8%), повышение температуры тела – у 28 (82%), головная боль – у 9 (26,5%), кашель – в 32 (94%) случаях; после 100 дня от алло-ТГСК заложенность носа отмечалась у 24 пациентов (54,5%), отделяемое из носа – у 19 (43%), повышение температуры тела – у 25 (56%), головная боль – у 9 (20%), кашель – у 35 (79%). Количество пациентов с повышением

температуры при синусите до 100 дня после алло – ТГСК было больше, чем после 100 дня от алло – ТГСК (82% vs 56%,  $p = 0,014$ ).

### 5.1.2. Сроки возникновения синусита после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Сроки возникновения синусита в группе алло-ТГСК составили 1 – 1091 дней, в группе ауто-ТГСК – 18 – 28 дней. Синусит у пациентов после алло-ТГСК развивался позже (медиана(Me) – Д+118 (1 – 1091 день)), чем у пациентов после ауто-ТГСК (Me – Д+28 (18 – 28 день) ( $p = 0,043$ )).

Сроки возникновения синусита в двух группах: «дети» – 1 – 1091 дней, медиана 128 дней, «подростки» – 1 – 841 день, медиана 96 дней. Разница в сроках возникновения синусита в двух группах достоверно не различалась ( $p = 0,273$ ).

Сроки возникновения синусита в зависимости от наличия или отсутствия острой РТПХ в обеих группах достоверно не различались: синусит у пациентов без о.РТПХ (Me – Д+22 (1 – 77), с о.РТПХ (Me 46 дней (1 – 96) ( $p = 0,175$ )).

Различия в сроках возникновения синусита в зависимости от наличия хронической РТПХ в группах «дети» и «подростки» представлены на рисунке 25.

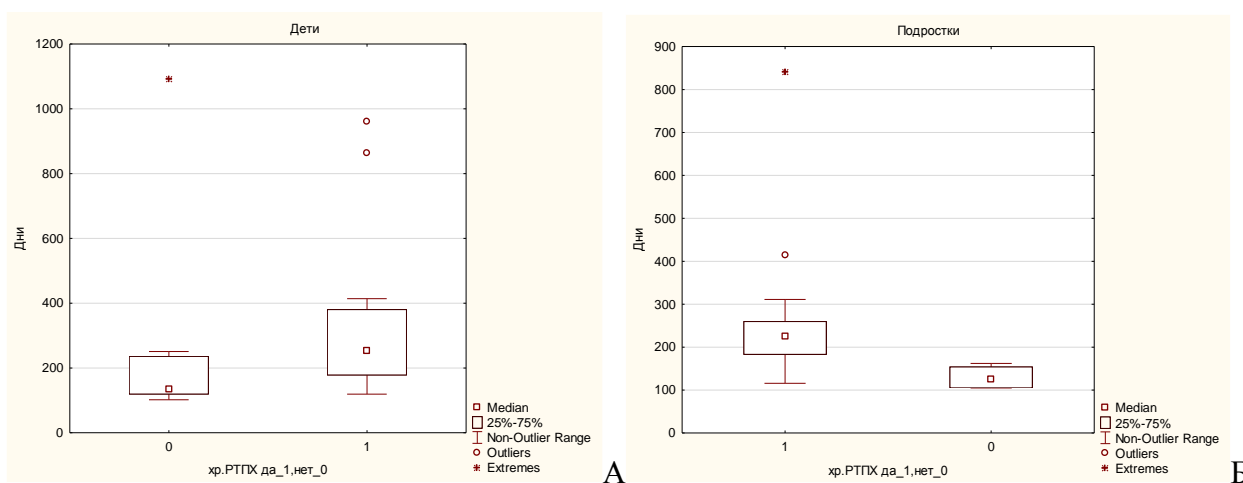


Рисунок 25. Сроки возникновения синусита в зависимости от наличия или отсутствия хронической РТПХ: А. – В группе «дети», Б. – В группе «подростки».



В группе «дети» у пациентов без хронической РТПХ медиана дня возникновения синусита составила 134 дня (102 – 1091 день); с хронической РТПХ – 254 дня (119 – 961 день) ( $p = 0,039$ ).

В группе «подростки» у пациентов без хронической РТПХ медиана дня возникновения синусита составила 125 дней (105 – 162 дня); с хронической РТПХ – 225 дней (116 – 842 дня) ( $p = 0,022$ ).

Сроки возникновения синусита в группе алло-ТГСК в зависимости от наличия или отсутствия хронической РТПХ различались: синусит у пациентов без хронической РТПХ развивался раньше (Ме – Д+134 (102 – 1091 день)), чем у пациентов с хронической РТПХ (Ме – Д+250 (116 – 961 день)) ( $p = 0,002$ ) (рисунок 26).

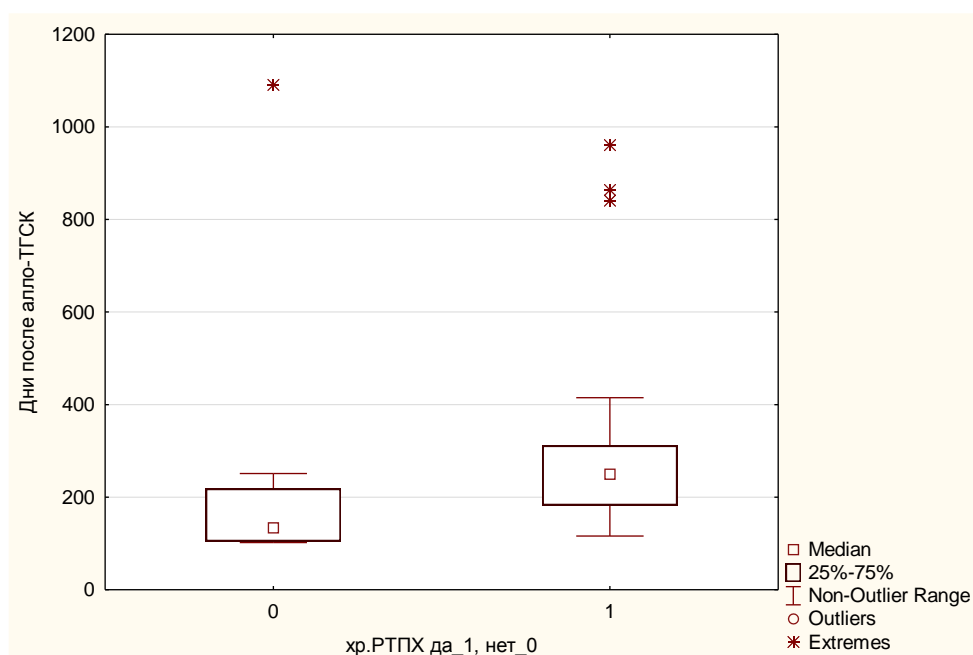


Рисунок 26. Возникновение синусита в зависимости от наличия или отсутствия хронической РТПХ.

## 5.2. Особенности изменений ОНП при синусите после алло-ТГСК

Характер изменений ОНП на рентгенограмме (рисунок 27) и КТ+МРТ (рисунок 28) ОНП у пациентов с синуситом после алло-ТГСК.

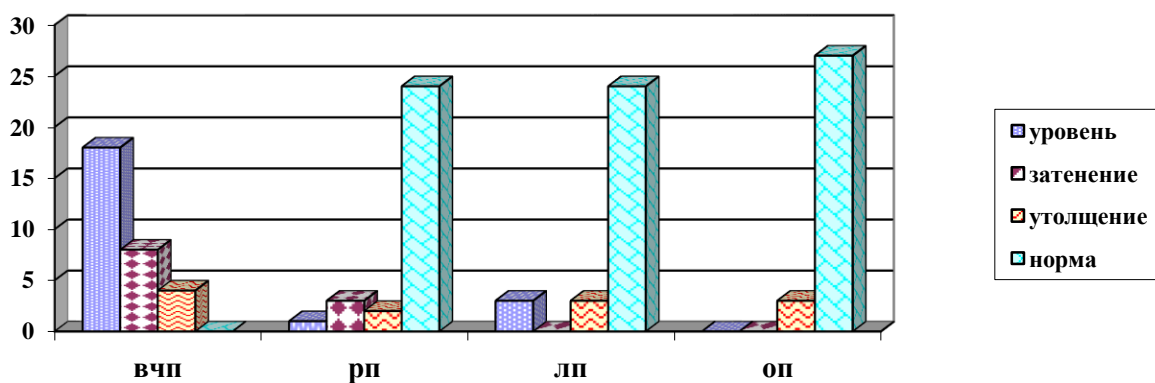


Рисунок 27. Изменения ОНП при рентгенологическом исследовании.

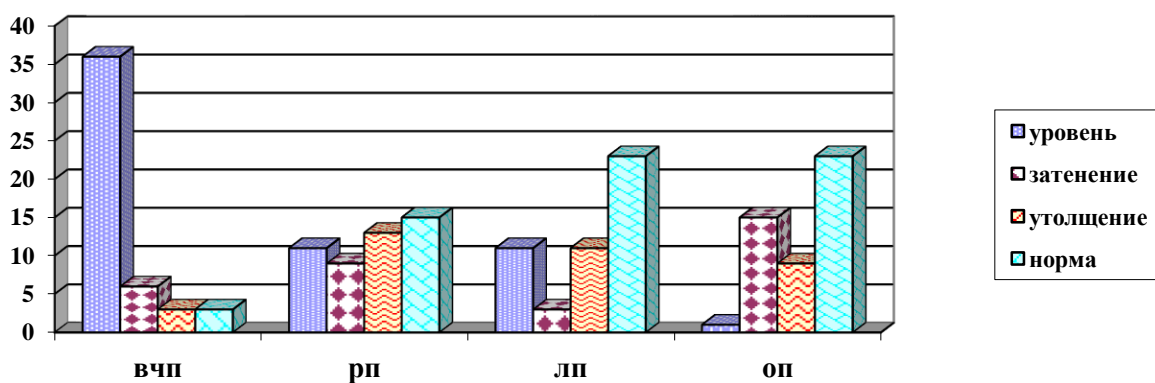


Рисунок 28. Изменения ОНП при КТ+МРТ исследованиях.

Уровень жидкости в ВЧП наблюдался у 54 (69,2%) пациентов, затенение – у 14 (17,9%), утолщение слизистой оболочки – у 7 (8,9%), поражение ВЧП не наблюдалось у 3 (4%) пациентов. Уровень жидкости в РП наблюдался у 12 (15,4%) пациентов, затенение – у 13 (16,6%), утолщение слизистой оболочки – у 15 (19,3%), поражение РП не наблюдалось у 38 (48,7%) пациентов. Уровень жидкости в ЛП наблюдался у 14 (17,9%) пациентов, затенение – у 4 (5,2%), утолщение слизистой оболочки – у 14 (17,9%), поражение ЛП не наблюдалось у 46 (59%) пациентов. Уровень жидкости в ОП наблюдался у 15 (19,3%) пациентов, затенение – у 1 (1,2%), утолщение слизистой оболочки – у 12 (15,4%), поражение ОП не наблюдалось у 50 (64,1%) пациентов.

Распределение заинтересованности ОНП у пациентов с синуситом в двух группах после алло-ТГСК представлено на рисунке 29.

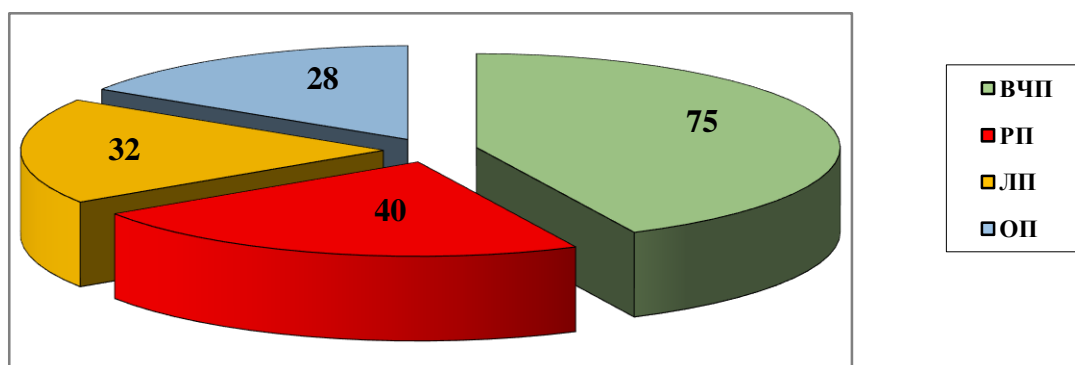


Рисунок 29. Распределение поражения ОНП у пациентов с синуситом после алло-ТГСК.

Распределение объема поражения ОНП у пациентов после алло-ТГСК выглядело следующим образом: заинтересованность верхнечелюстной пазухи (ВЧП) – у 24 (30,8%) пациентов, в том числе односторонний процесс в ВЧП в 1 случае; сочетание поражения ВЧП с другими ОНП – в 51 (65,4%) случае, в том числе пансинусит у 13 (16,7%) пациентов; изолированное поражение основной пазухи наблюдалось в 2-х (2,5%) случаях, воспаление ОНП без поражения ВЧП – в 3-х (3,8%) случаях.

Мы оценили объем поражения ОНП в момент диагностики синусита у пациентов после алло-ТГСК (таблица 14). Частота случаев поражения 1 пары ОНП в группе исследования составила 33%, что значительно меньше, чем в случаях поражения 2-х и более пар ОНП – 67% ( $p < 0,001$ ).

Таблица 14. Объем поражения ОНП у пациентов после алло-ТГСК.

Поражение ОНП	Дети (n = 43)	Подростки (n = 35)
1 пара	16 (37%)	10 (28,6%)
2 пары	12 (28%)	10 (28,6%)
3 пары	9 (21%)	8 (22,8%)
4 пары	6 (14%)	7 (20%)

В группе «дети» частота поражения 1 пары ОНП ниже, чем 2-х и более пар ОНП (16(37%)/27(63%),  $p = 0,015$ ). В группе «подростки» частота поражения 1 пары ОНП меньше, чем 2-х и более пар ОНП (10(28%)/25(72%),  $p = 0,0003$ ).

Некоторые изменения ОНП при синусите у пациентов после алло-ТГСК представлены на рисунках 30, 31, 32, 33.

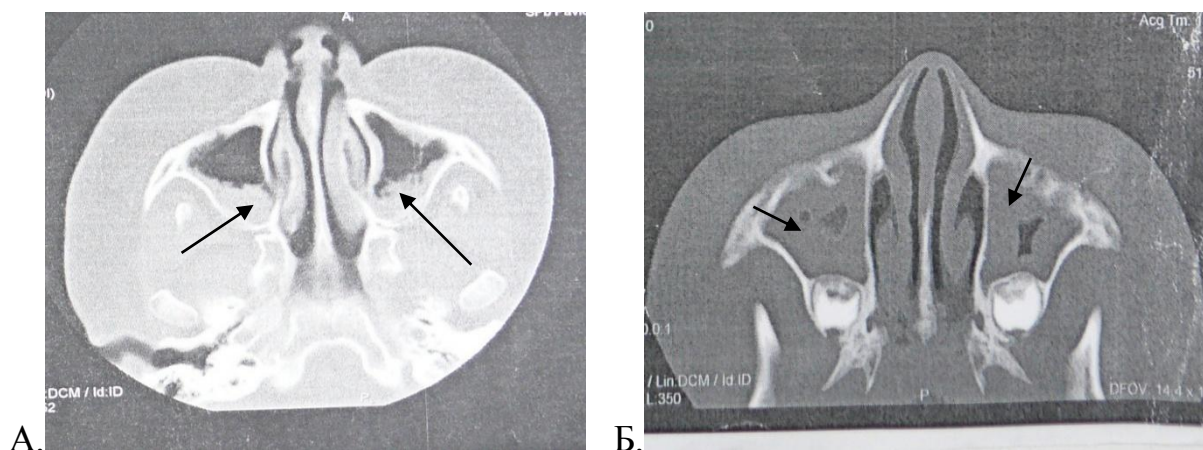


Рисунок 30. А – утолщение слизистой оболочки ВЧП с наличием жидкостного содержимого. Б – выраженный отек и утолщение слизистой оболочки более 6 мм ВЧП с блоком остиомаентального комплекса.

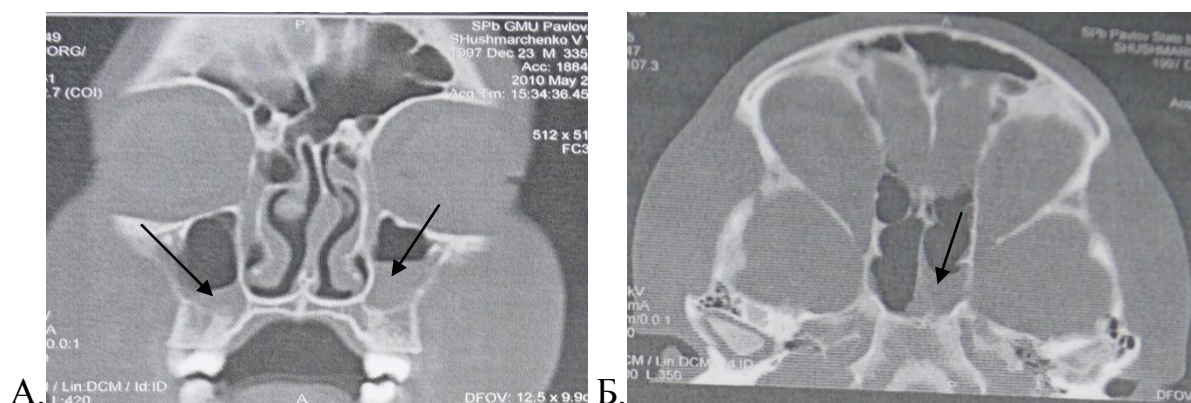


Рисунок 31. А – уровни жидкости в ВЧП. Б – уровень жидкости в правой клиновидной пазухе.



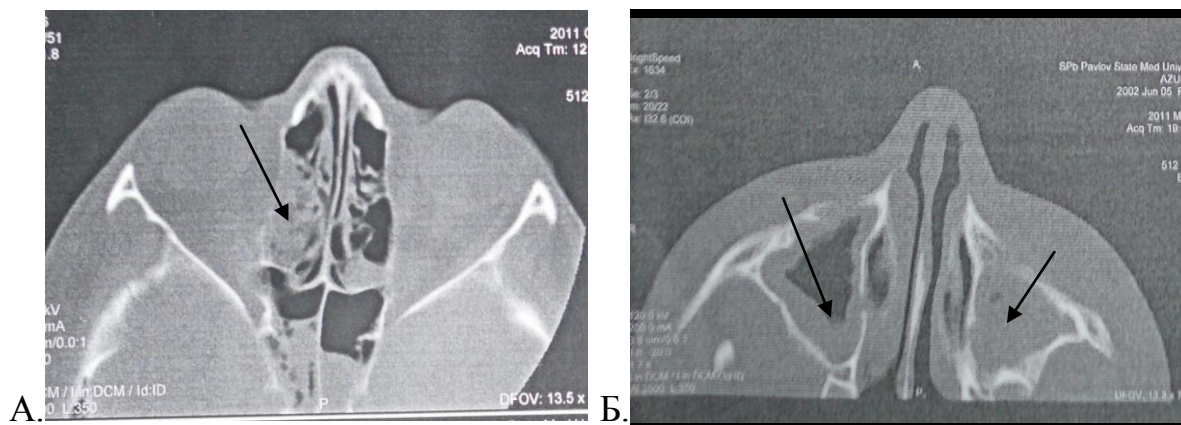


Рисунок 32. А – жидкостное содержимое с пузырьками газа в решетчатом лабиринте с обеих сторон. Б – утолщение слизистой оболочки более 6 мм правой ВЧП, тотальное затенение левой ВЧП, блок остиомеатального комплекса с обеих сторон.

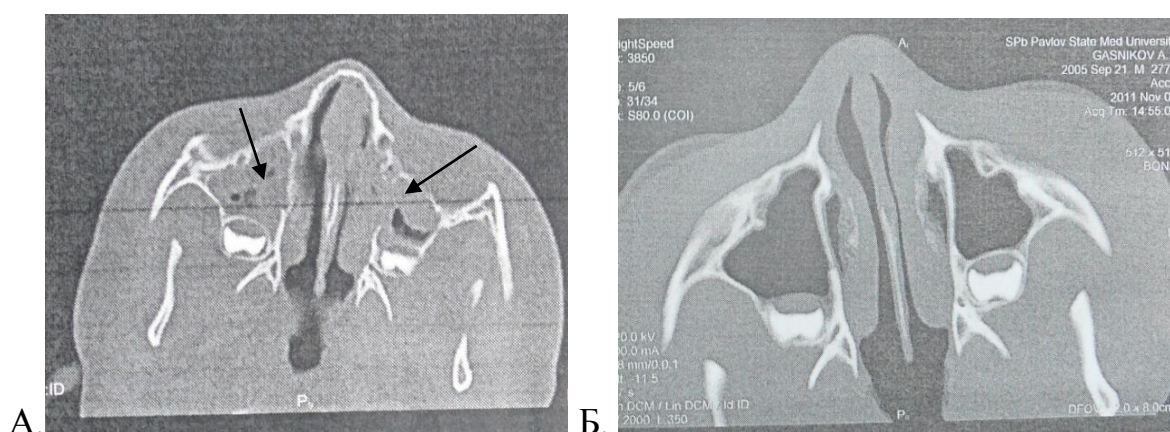


Рисунок 33. А – мягкотканый компонент в ВЧП. Б – тот же пациент после лечения.

Для оценки общей степени тяжести клинических симптомов синусита в группах нами применялась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) от 0 (минимальная выраженность симптомов) до 10 (максимальная выраженность симптомов) (Лазаревич И.Л. и соавт., 2013; Lim M. et al., 2007; Fokkens W. et al., 2012). Оценка изменений на КТ и МРТ ОНП нами была классифицирована с использованием модифицированного варианта метода V.J. Lund с соавт. (Lund V. J. et. al., 1995).

Мы сравнили степень тяжести клинических симптомов поражения ОНП с характером и объемом изменений ОНП при КТ исследовании. Сравнение было выполнено у 43 пациентов с КТ-исследованием ОНП и 5 пациентов с МРТ ОНП.

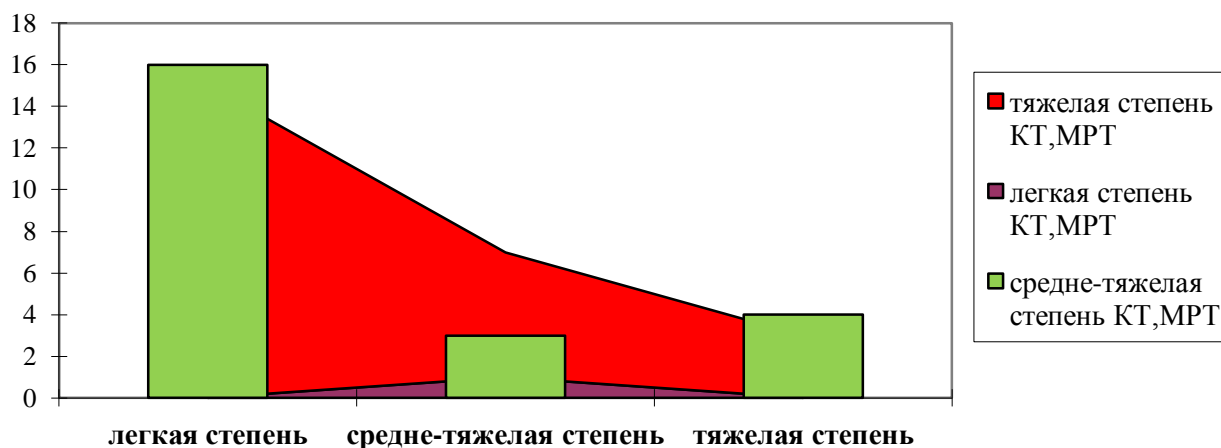
Легкая степень тяжести симптомов синусита по шкале ВАШ наблюдалась у 31 пациента: изменения при КТ-исследовании ОНП средней степени тяжести наблюдались у 16 (52%) пациентов, тяжелые изменения – у 15 (48%) пациентов.

Симптомы синусита средней степени тяжести по шкале ВАШ наблюдались у 10 пациентов: минимальные изменения при КТ-исследованиях ОНП у 1 (10%) пациента, средней степени тяжести – у 3 (30%) пациентов, тяжелые изменения – у 6 (60%) пациентов.

Симптомы синусита тяжелой степени по шкале ВАШ наблюдались у 7 пациентов: изменения при КТ-исследованиях ОНП средней степени тяжести выявлены у 4 (57%) пациентов, тяжелые изменения – у 3 (43%) пациентов.

Изменения ОНП при КТ-исследованиях в зависимости от степени тяжести клинических проявлений синусита в обеих группах представлены на рисунке 34.

### КТ и МРТ изменения ОНП



### Клинические симптомы

Рисунок 34. Различия клинических проявления синусита и изменения ОНП при КТ и МРТ исследованиях.

В 50% (24/48) случаев независимо от степени тяжести клинических симптомов синусита при КТ-исследованиях ОНП наблюдались изменения тяжелой степени выраженности. Обращает на себя внимание высокий процент (48%) тяжелых изменений ОНП при КТ исследовании при легкой степени клинических симптомов синусита.

Клинические симптомы синусита в группах «дети» и «подростки», оцененные по ВАШ представлены на рисунке 35.

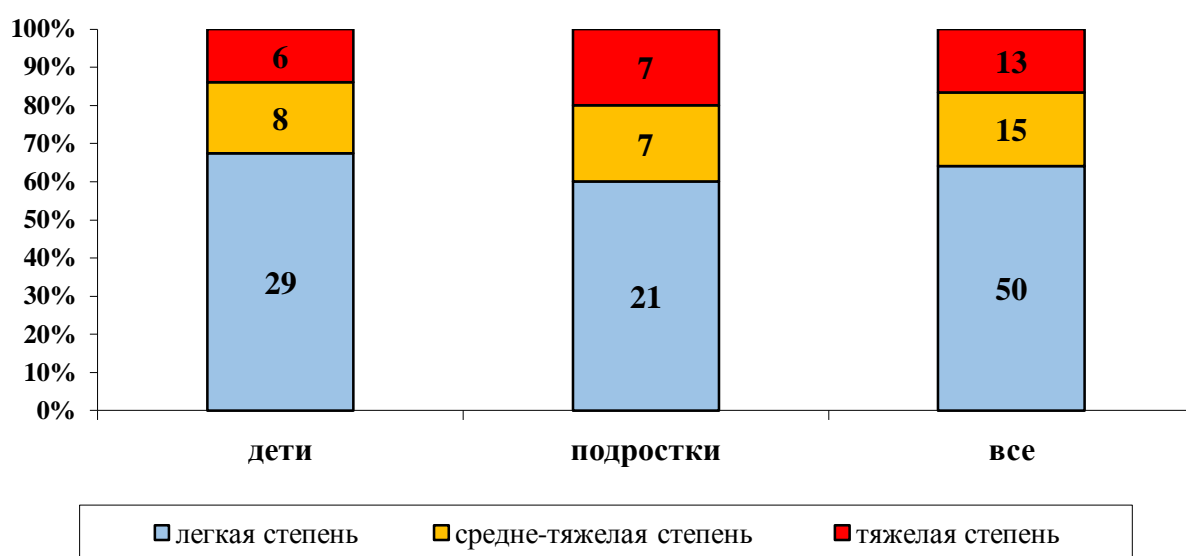


Рисунок 35. Распределение степени тяжести клинических проявлений синусита в исследуемых группах.

Минимальные клинические проявления синусита наблюдались у 50 (64%) пациентов, из них дети – 29 (58%), подростки – 21 (42%); средней степени выраженности проявления синусита у 15 (19%), из них дети – 8 (55%), подростки – 7 (45%); тяжелые клинические признаки синусита у 13 (17%), из них дети – 6 (46%), подростки – 7 (54%). Частота пациентов с минимально выраженными клиническими симптомами синусита 64% (50/78) была выше, чем пациенты с симптомами тяжелой и средне-тяжелой степени 36% (28/78) ( $p = 0,0005$ ).

Сравнение выраженности изменений при КТ и МРТ ОНП в группах «дети» и «подростки» представлено на рисунке 36.

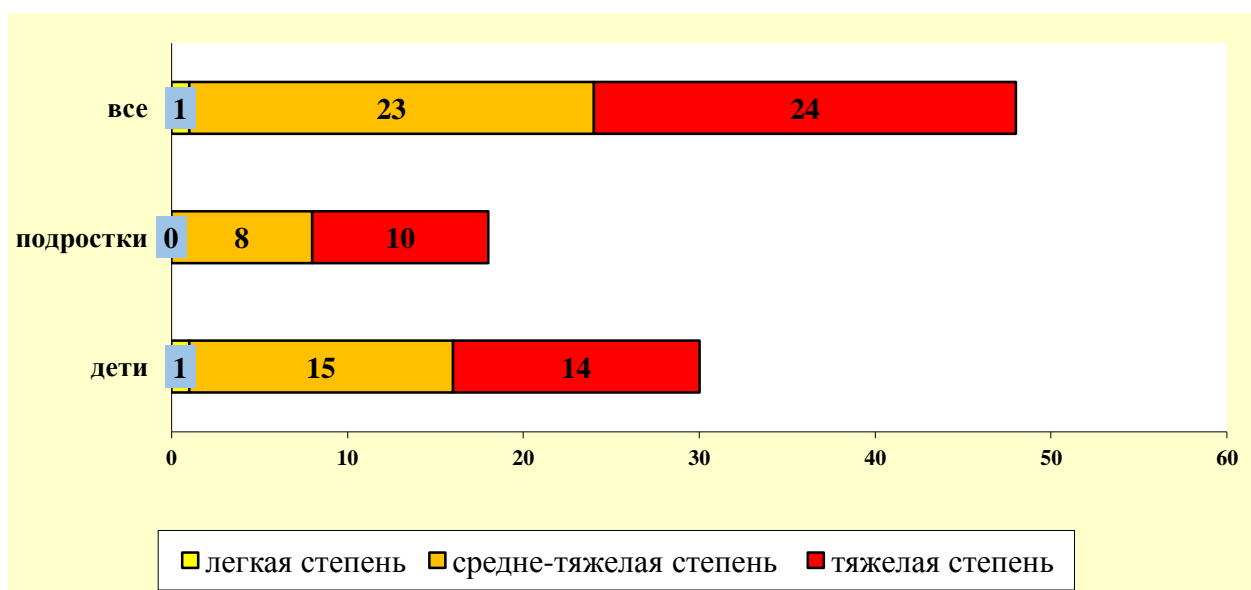


Рисунок 36. Распределение степени тяжести изменений при КТ исследования ОНП в исследуемых группах.

Минимальные изменения ОНП наблюдались у 1 (2%) пациента, из них дети – 1 (100%), подростки – 0; средней степени выраженности изменения у 23 (48%), из них дети – 15 (65%), подростки – 8 (35%); тяжелые изменения у 24 (50%), из них дети – 14 (58%), подростки – 10 (42%). Количество пациентов с изменениями тяжелой и средне-тяжелой степени при КТ и МРТ ОНП 98% (47/48) было выше, чем пациентов с минимальными изменениями 2% (1/48) ( $p < 0,001$ ).

### **5.3. Диагностика синусита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток**

#### **5.3.1. Эндоскопический осмотр полости носа с использованием ригидных эндоскопов с углом обзора 0°, 45°, 30°.**

Характерные изменения слизистой оболочки полости носа представлены в таблице 15.



Таблица 15. Изменения слизистой оболочки полости носа и характер отделяемого в носовых ходах.

Эндоскопические находки	n=78	%
Гиперемия и выраженный отек слизистой оболочки с отделяемым в носовых ходах	9	11,5%
Гиперемия и выраженный отек слизистой оболочки без отделяемого в носовых ходах	2	2,5%
Гиперемия слизистой оболочки без отделяемого в носовых ходах	2	2,5%
Бледная слизистая оболочка без отделяемого в носовых ходах	27	34,6%
Бледная и отечная слизистая оболочка без отделяемого в носовых ходах	7	9%
Бледная и отечная слизистая оболочка с отделяемым в носовых ходах	12	15,4%
Бледная слизистая оболочка с отделяемым в носовых ходах	17	22%
Некроз слизистой оболочки в области среднего носового хода	2	2,5%

У пациентов с синуситом после алло-ТГСК эндоскопическая картина была неспецифичной. Гиперемия слизистой оболочки носа встречалась значительно реже (13/78, 17%), чем бледность слизистой оболочки полости носа (65/78, 83%) ( $p < 0,001$ ), отек носовых раковин наблюдался в 38,5% (30/78) случаев. В 51% (40/78) случаев наблюдалось отделяемое в носовых ходах. По характеру отделяемого преобладал слизистый секрет (32/40, 80%).

**Заключение.** Эндоскопические признаки синусита у пациентов после алло-ТГСК слабо выражены: наиболее часто встречающийся признак – бледность слизистой оболочки полости носа.

### 5.3.2. Проведение лечебно-диагностических пункций верхнечелюстных пазух.

С целью идентификации возбудителя синусита лечебно-диагностические пункции верхнечелюстных пазух осуществлялись с согласия пациента или его законного представителя.

Лечебно-диагностические пункции выполнены у 41 (52,6%) пациента с обязательным взятием материала на бактериологическое и микологическое исследования. Возраст пациентов на момент выполнения пункции составил от 4-х лет до 21 года, детям до 7 лет процедура проводилась в условиях эндотрахеального наркоза в операционном зале.

Показатели тромбоцитов на момент проведения лечебно-диагностической пункции, осложнения после процедуры представлены в таблице 16.

Таблица 16. Некоторые лабораторные показатели крови на момент проведения пункции ВЧП и осложнения процедуры.

Показатель	Дети	Подростки	Всего
Пункция, n	15/43 (34,8%)	26/35 (74,3%)	41/78 (52,6%)
Осложнение пункции, n	1/15 (6,6%)	1/26 (3,8%)	2/41 (4,8%)
Катетер поливинилхлорид (ПВХ), n	0	11/26 (42,3%)	11/41 (26,8%)
Уровень тромбоцитов, Ме, $10^9/\text{л}$	108 (6 – 446)*	47,5 (8 – 232)*	62 (6 – 446)
Уровень тромбоцитов < $150 \times 10^9/\text{л}$ , n	11 (73,3%)	21 (80,7%)	32 (78%)
Уровень тромбоцитов > $150 \times 10^9/\text{л}$ , n	4 (26,7%)	5 (19,3%)	9 (22%)

Примечание \* - значимость различий достоверны при  $p < 0,05$ , точный критерий Фишера (двусторонний).

Количество выполненных лечебно-диагностических пункций в группе «подростки» выше, чем в группе «дети» (74,3% vs 34,8%), уровень тромбоцитов на момент выполнения инвазивной процедуры в группе «подростки» ниже, чем в группе «дети» ( $p < 0,01$ ). Различий в частоте осложнений от проведения пункции в группах не наблюдалось, из 41 проведенной процедуры у 2 (4%) пациентов возникло носовое кровотечение, которое купировано установкой гемостатической губки. Мы не обнаружили зависимости между частотой развития кровотечений после процедуры и уровнем тромбоцитов ( $p = 0,935$ ).

На момент выполнения пункции ВЧП 26/41 (63,4%) пациентов имели уровень тромбоцитов крови менее  $100,0 \times 10^9/\text{л}$ , из них у 20/26 (77%) пациентов уровень последних не превышал  $50,0 \times 10^9/\text{л}$ .

У 11/41 (26,8%) пациентов при выполнении пункции в пазухи установлен катетер Поливинилхлорид (ПВХ) в связи с гнойным или слизистым отделяемым из пазухи. Такая мера позволяет улучшить аэрацию пазухи и дает возможность дополнительной санации ВПЧ без ее повторной пункции, и как следствие, снижает риск развития кровотечения при травме слизистой оболочки полости носа. Это является существенным фактором при ведении пациентов в условии тромбоцитопении.

### **5.3.3. Гистологическое исследование биопсийного материала.**

Гистологическое исследование биопсийного материала выполнено в 2-х случаях. Взятие образцов для исследования произведено в момент эндоскопического хирургического вмешательства на ОНП. В одном случае подтвержден инвазивный микоз с поражением ОНП – выявлены грибы рода *Mucor*, во втором – на фоне воспалительного поражения ОНП выявлены бластные клетки в образцах слизистой оболочки ВЧП, диагностирован рецидив лейкоза с поражением ОНП.

### **5.3.4. Лабораторные показатели.**

На момент диагностики синусита лабораторные показатели в двух группах представлены в таблице 17.

Таблица 17. Различия показателей крови на момент диагностики синусита в группах «дети» и «подростки».

Показатель	Дети	Подростки	<i>p</i> *
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2,9 (0,1 – 11,6)	2,7 (0,1 – 24,3)	0,702
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	108 (4 – 446)	57,5 (8 – 232)	0,145
Нейтрофилы, %	44,1 (0 – 98)	61 (0 – 95,7)	0,060
Лимфоциты, %	38 (0 – 92)	19 (0 – 85,6)	0,013*
Нейтрофилы, абс, 10 <sup>9</sup> /л	1,3 (0 – 7,316)	1,75 (0 – 22,365)	0,478
Лимфоциты, абс, 10 <sup>9</sup> /л	0,95 (0 – 6,115)	0,41 (0 – 11,054)	0,031*
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	3,16 (2,02 – 5,01)	2,75 (1,74 – 4,44)	0,020*
Гемоглобин, г/л	97 (68 – 160)	86 (59 – 148)	0,111
СРБ, мг/л	9,1 (0 – 266,9)	10,9 (0 – 378,4)	0,912

Примечание \* - значимость различий достоверны при  $p < 0,05$  (U – тест Манна – Уитни)

Лабораторные показатели на момент диагностики синусита в двух группах существенно не отличались, за исключением снижения показателей лимфоцитов (их абсолютного и относительного значения) в группе «подростки» по сравнению с группой «дети».

#### **5.4. Лечение синусита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток**

##### **5.4.1. Консервативное лечение.**

В нашем исследовании 16/78 (21%) пациентов получали местно только сосудосуживающие препараты, комбинированные препараты – деконгестанты в сочетании с местными антибиотиками – 57/78 (73%) пациентов. Топическая эндоназальная кортикостероидная терапия присутствовала у 5/78 (6%) пациентов.

У пациентов с острой или хронической РТПХ при лечении синусита чаще использовали местную терапию антибактериальными в сочетании с

сосудосуживающими препаратами 44/54 (81%), по сравнению с пациентами без острой или хронической РТПХ 13/24 (54%) ( $p = 0,024$ ).

Системная противомикробная терапия включала назначение антибактериальных, противогрибковых и противовирусных препаратов. Только антибактериальные препараты получил 1/78 (1,3%) пациент, антибактериальную в сочетании с противогрибковой терапией – 7/78 (8,9%) пациентов, антибактериальную в сочетании с противовирусной терапией – 1/78 (1,3%) пациент, антибактериальную в сочетании с противовирусной и противогрибковой терапией – 69/78 (88,5%) пациентов.

#### **5.4.2. Консервативное лечение в сочетании с пункционным методом терапии.**

Консервативное лечение с применением пункции ВЧП получили 41/78 (52,5%) пациентов, из них у 11/41 (27%) пациентов был использован ПВХ катетер  $d = 1,4$  мм.

#### **5.4.3. Сочетание консервативного и хирургического лечения.**

У 4-х (5%) пациентов выполнена хирургическая санация очага инфекции и диагностическая биопсия слизистой оболочки ВЧП. Эндоскопическая эндоназальная полисинусотомия выполнена в условиях общей анестезии. Подробное описание хирургического вмешательства изложено ниже. Осложнений после хирургического вмешательства не наблюдалось.

#### **5.4.4 Осложнения синусита у пациентов после алло-ТГСК.**

Общее количество осложнений синусита составило 10,3%. Реактивный отек век наблюдался у 2-х (2,6%) пациентов, отек век в сочетании с отеком щеки – у 1 (1,3%) пациента, отек щеки – у 3-х (3,8%) пациентов, деструкция костей носа и ВЧП на фоне инвазивного микоза – у 2-х (2,6%) пациентов.

Поражение легких после синусита у реципиентов ГСК наблюдалось в 70,5% (55/78) случаев. При анализе частоты поражения легких вследствие синусита у реципиентов ГСК в зависимости от периода после алло-ТГСК выявлено, что поражение легких наблюдалось чаще до 100 дней после алло-ТГСК (28/34, 82%), чем после 100 дней (27/44, 61%) ( $p = 0,049$ ).

#### **5.4.5 Клинические случаи синусита у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.**

**Клинический случай № 1.** Представляем случай рино-церебральной формы мукомикоза у пациентки после неродственной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

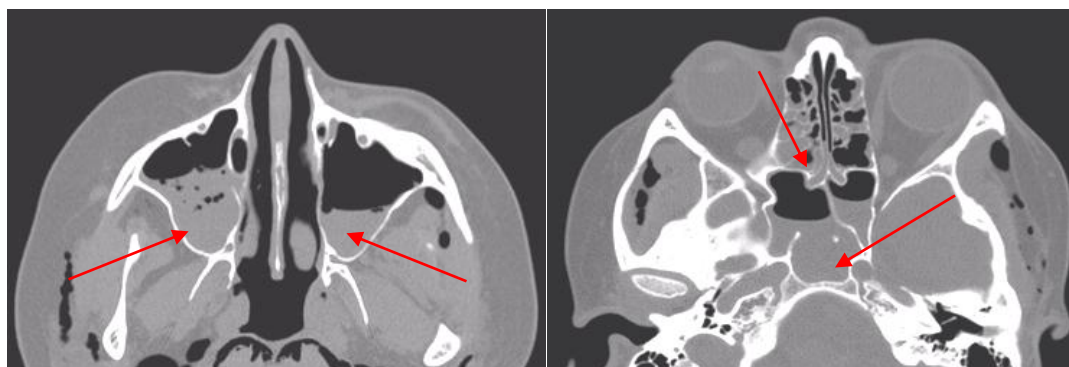
Пациентка М., 15-ти лет, находилась на лечении в клинике «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» с диагнозом: «Острый миелоидный лейкоз, II клинико-гематологическая ремиссия, аллогенная неродственная трансплантация костного мозга 07.2011». Ранний период после аллогенной трансплантации осложнился острой РТПХ I степени. В дальнейшем развилась хроническая РТПХ, распространенная форма с поражением слизистых оболочек (ротовая полость, глаза) и легких. У пациентки наблюдалась двусторонняя интерстициальная пневмония смешанного генеза (цитомегаловирус, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumocystis carinii*). Дыхательная недостаточность III степени. Вероятный инвазивный аспергиллез легких (*Asp. fumigatus*, *Asp. nidulans*). На 157 день после алло-ТГСК возник пневмомедиастинум, ограниченный пневмоторакс, распространенная подкожная эмфизема. Со стороны гемопоэза наблюдалась гипофункция трансплантата (нейтропения II ст., анемия III ст., тромбоцитопения IV).

Консервативная терапия включала иммуносупрессивные препараты: такролимус, метилпреднизолон, сиролимус. Также проводилась сопроводительная, инфузионно-метаболическая и противомикробная терапия.

27.02.2012 пациентку начали беспокоить головные боли, отмечалось снижение зрения на левый глаз, опущение верхнего века слева, отек щек, слизисто-геморрагическое отделяемое из носовых ходов, ощущение онемения в области лица.

При осмотре: состояние пациентки тяжелое. При пальпации определяется подкожная эмфизема шеи, грудной клетки. Передняя

риноскопия: слизистая оболочка носа отечная, в носовых ходах серозно-геморрагическое отделяемое. Носовое дыхание умеренно затруднено. Умеренный отек в области щек с 2-х сторон, пальпация и перкуссия области проекции верхнечелюстных пазух чувствительны. Отмечен птоз века левого глаза. Выполнена КТ ОНП, наблюдается поражение верхнечелюстных, клиновидных пазух и клеток решетчатого лабиринта, костно-деструктивных изменений в зоне сканирования не выявлено (рисунке 37).



Рисинок 37. КТ ОНП от 02.03.2012: картина полисинусита (уровни жидкости в ВЧП, основных пазухах и клетках решетчатого лабиринта)

В связи с офтальмологической симптоматикой больная осмотрена офтальмологом. Заключение: «Синдром верхушки орбиты, периферический синдром Горнера».

С целью санации очага инфекции и выявления возбудителя под местной анестезией 10% раствором Лидокаина 2 мл выполнена лечебно-диагностическая пункция верхнечелюстных пазух с двух сторон, получено гнойно-геморрагическое отделяемое с обеих сторон, установлены ПВХ катетеры в обе верхнечелюстные пазухи. Полученный материал направлен на бактериологическое и микологическое исследования. При микроскопии выявлен мицелий зигомицет. В посеве содержимого носовых пазух наблюдается рост *Lichteimia corymbifera*.

В последующие дни отмечалось отсутствие убедительной положительной динамики. Подкожная эмфизема нарастала и

распространялась на ткани лица, отмечалась крепитация в области щек. Проводились ежедневные промывания верхнечелюстных пазух растворами антисептиков. Спустя трое суток во время очередного промывания возникла отечность щечной области.

Повторная КТ ОНП от 11.03.2012 выявила отрицательную динамику со стороны ОНП, появились подозрения на деструкцию костной ткани в области места крепления средней носовой раковины справа (рисунок 38).

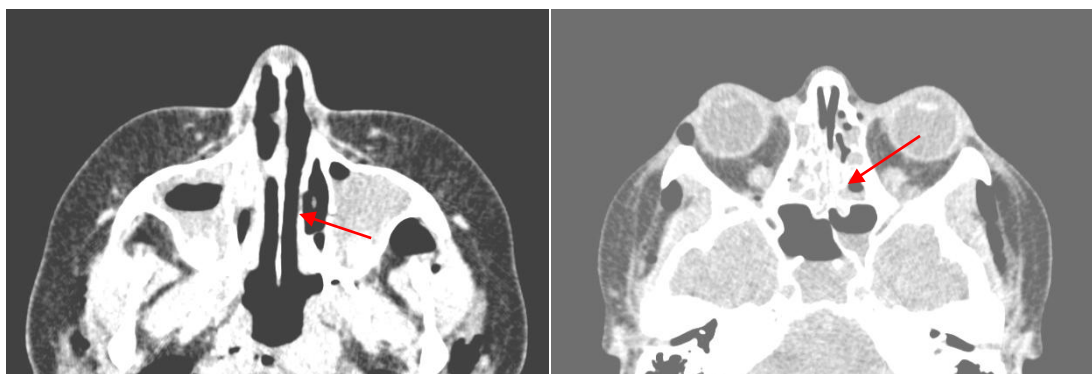


Рисунок 38. КТ ОНП от 11.03.2012: Подозрение на деструкцию костной ткани в области средней носовой раковины справа.

В связи с нарастанием подкожной эмфиземы тканей лица, шеи, грудной клетки, пневмомедиастинума в условиях ИВЛ выполнена видеоторакоскопия, дренирование заднего и переднего средостения, левой плевральной полости, биопсия ткани легкого.

Учитывая данные КТ ОНП, отсутствие положительной динамики, результаты микробиологического исследования, с целью санации очага инфекции и предупреждения внутричерепных осложнений принято решение об оперативном лечении прогрессирующей рино-церебральной формы мукормикоза. Риск оперативного вмешательства определялся, как крайне высокий.

Основные показатели крови на день операции: лейкоциты –  $3,4 \times 10^9/\text{л}$ ; эритроциты –  $2,11 \times 10^{12}/\text{л}$ ; гемоглобин – 69 г/л; гематокрит – 0,220;



тромбоциты –  $15,0 \times 10^9/\text{л}$ , протромбин – 75,4% (n=78 – 142%); МНО – 1,35 (n=0,80 – 1,20), фибриноген – 2,8 г/л (n=2 – 4 г/л).

Учитывая тяжелую сопутствующую патологию (пневмомедиастинум, полиорганная недостаточность, сепсис, тромбоцитопения), эндоскопический подход расценивался как единственно возможный вариант полисинусотомии.

16.03.2012 в условиях эндотрахеального наркоза, под контролем эндоскопа 0°, 45° и 70°, расширено соустье с верхнечелюстной пазухой слева и справа, в пазухах обнаружено: слизистая оболочка тотально поражена серо-белыми налетами, легко отслаивается в аспиратор, обнажая костные стенки пазухи (рисунок 39А). Вскрыты клетки решетчатого лабиринта с обеих сторон, в них обнаружено содержимое слизисто-геморрагического характера, всё патологическое отделяемое удалено. Операция дополнена вскрытием клиновидной пазухи.

Перед оперативным вмешательством и интраоперационно пациентке было осуществлено переливание тромбоцитарной массы в объеме 630 мл. Интраоперационное кровотечение было сопоставимо с кровопотерей у пациентов, не страдающих патологией свертывающей системы крови, при выполнении операций подобного типа. Гемостаз к концу операции обеспечивался гемостатическими губками и ватно-мазевыми тампонами.

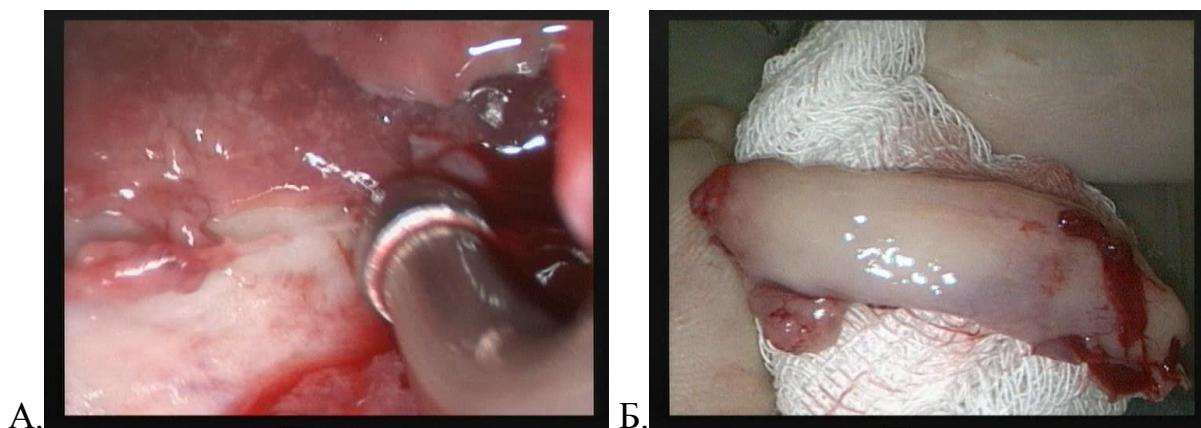


Рисунок 39. А – Слизистая оболочка верхнечелюстной пазухи, пораженная грибком, легко отделяется от костных стено аспиратором. Б – Правая средняя носовая раковина.

Особенностью хода оперативного вмешательства следует отметить самопроизвольное отделение средней носовой раковины справа при резекции крючковидного отростка. На КТ ОНП в области ее крепления складывалось впечатление о наличии деструкции костной ткани (рисунок 39Б). Это подтверждает наличие костно-деструктивных изменений.

Со стороны полости носа послеоперационный период протекал без осложнений. Отмечалось незначительное геморрагическое пропитывание тампонов.

Представленный клинический случай демонстрирует специфичность этиологического фактора, играющего роль в развитии воспаления ОНП у иммунокомпрометированных пациентов.

К сожалению, даже при проведении современной противомикробной терапии в сочетании с хирургическим лечением прогноз течения рино-церебральной формы мукормикоза остается крайне неблагоприятным.

**Клинический случай 2.** Представляем случай сочетания воспаления ОНП с рецидивом основного заболевания после алло-ТГСК с поражением слизистой оболочки ОНП.

Пациент Г., 12-ти лет, находился на стационарном лечении в клинике «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» с 01.10.2011 по 21.12.2012 г. с диагнозом «Острый биклональный лейкоз от 30.12.2010 г. I полная клинико-гематологическая ремиссия от 02.03.2011 г. Изолированный тестикулярный рецидив от 21.04.2011 г. Двусторонняя орхэктомия от 26.04.2011 г. I костномозговой рецидив от 21.06.2011 г. Алло-ТГСК от сестры от 05.07.2011 г. Ранний костномозговой рецидив от 25.08.2011 г. Резистентное течение. Алло-ТГСК от матери 15.11.2011 г. Ремиссия заболевания от 25.01.2012 г. Гипофункция трансплантата. Повторная аллогенная трансплантация 22.10.2012 г. Экстремедуллярный рецидив с поражением околоносовых пазух и мягких тканей лица от 16.11.2012 г. Осложнения: острая РТПХ с поражением кожи II

степени, печени III степени по типу «overlap» синдрома. Хроническая РТПХ, распространенная форма с поражением кожи и слизистых, печени, легких. Облитерирующий бронхиолит. Инвазивный микоз с поражением легких (аспергиллез, мукормикоз). Правосторонняя пневмония смешанной этиологии (бактериально – грибковая). Распространенный геморрагический синдром».

С начала ноября 2012 года отмечается появление уплотнения в левой щечной области, безболезненного при пальпации. 06.11.2012 осмотрен консилиумом челюстно-лицевых хирургов. Заключение: данных за острую воспалительную одонтогенную патологию не выявлено. Рекомендована консультация врача-оториноларинголога для исключения возможной патологии ОНП.

06.11.2012 г. осмотрен врачом-оториноларингологом. Жалобы на гнойные выделения из носа. При осмотре: температура тела 36,6, передняя риноскопия: слизистая оболочка носа бледная, в носовых ходах гнойное отделяемое с двух сторон. Обращала на себя внимание асимметрия лица за счет ограниченного плотного инфильтрата левой щеки, безболезненного при пальпации. Кожа над уплотнением не изменена, локального повышения температуры нет. На момент осмотра нельзя исключить микотическое поражение ОНП, учитывая анамнез пациента (длительная иммуносупрессивная терапия по поводу волнообразного течения хронической РТПХ). Рекомендовано выполнение КТ ОНП для исключения патологии ОНП, деструкции костной ткани при микотическом процессе, экстрamedулярного рецидива основного заболевания с поражением ОНП.

На КТ ОНП от 12.11.2012 г. заполнение ВЧП, клеток решетчатого лабиринта за счет мягкотканого компонента (рисунок 40).

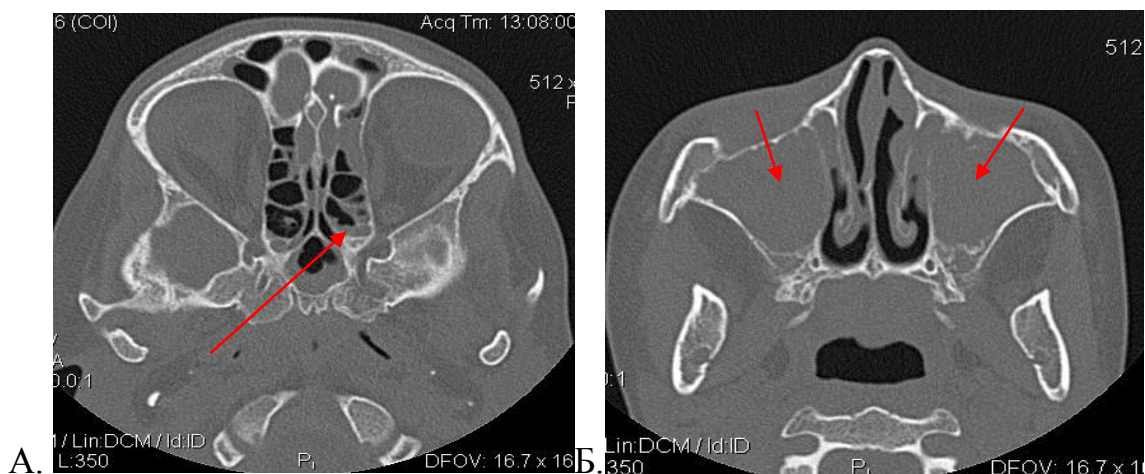


Рисунок 40. А – поражение клеток решетчатого лабиринта. Б – поражение ВЧП при экстрамедуллярном рецидиве лейкоза в сочетании с бактериальным воспалением.

12.11.2012 г. повторно осмотрен врачом-оториноларингологом. При осмотре: отделяемого из носовых ходов нет. Лихорадка до 38°, уплотнение в области левой щеки прежних размеров, безболезненное при пальпации. Диагноз: «Двусторонний верхнечелюстной синусит (бактериальный? грибковый?)». Под местной анестезией 10% раствором Лидокаина 2 мл выполнена лечебно-диагностическая пункция левой ВЧП, при аспирации – воздух, при промывании пазухи физиологическим раствором – гнойное отделяемое в объеме 15 мл, естественное соустье проходимо, осложнений в ходе процедуры не было, признаков деструкции костной ткани не выявлено. Взят материал на микробиологическое исследование. Рекомендована антибактериальная и противогрибковая терапия. По данным микробиологического исследования отделяемого из пазухи – возбудитель не выделен.

За время пребывания на стационарном лечении пациент получал противомикробные препараты, гемостатическую и инфузионную терапию.

15.11.2012 г. с целью верификации природы образования левой щеки выполнена его пункция. При повторном осмотре 16.11.2012 г. отмечается усиление отека левой щеки, появился отек век левого глаза, лихорадка до

38,5°, состояние пациента тяжелое. Учитывая отрицательную динамику, исключить инвазивный микоз в тот момент было нельзя. Принято решение о выполнении оперативного вмешательства в объеме полисинусотомии в условиях общей анестезии с целью биопсии слизистой оболочки ВЧП. Эндоскопический подход выбран нами, как единственно оптимальный, с учетом состояния пациента, особенностей течения основного заболевания и инфекционных осложнений.

Основные показатели крови на день операции: лейкоциты –  $4,2 \times 10^9/\text{л}$ ; эритроциты –  $2,52 \times 10^{12}/\text{л}$ ; гемоглобин – 88 г/л; тромбоциты –  $33,0 \times 10^9/\text{л}$ , С – реактивный белок 35,4 мг/л (n=0 – 7,5), протромбин – 105% (n=78 – 142%); МНО – 0,95 (n=0,80 – 1,20), АЧТВ – 30,9 (n=35 – 45).

Под эндотрахеальным наркозом под контролем жесткого эндоскопа 0° и 45° вскрыты передние клетки решетчатого лабиринта слева, удалено патологическое содержимое, в области среднего носового хода слева расширено соустье с ВЧП, вскрыта левая ВЧП, в просвете отделяемое с включениями в виде «гроздьев винограда». Аналогичная процедура выполнена справа. Взят материал на микробиологическое исследование и цитологию. Гемостаз осуществлен гемостатической губкой, кровопотеря в ходе операции 400 мл.

При наблюдении после операции – незначительное кровотечение из левого носового хода. В течение 2-х суток после операции отмечалось нарастание отека и уплотнения левой щеки.

При цитогенетическом исследовании и иммунофенотипировании слизистой оболочки ВЧП и пунктата образования левой щечной области выявлены бластные клетки. Диагностирован экстрамедуллярный рецидив острого биклонального лейкоза с поражением ОНП. С 29.11.2012 с циторедуктивной целью начато суточное введение малых доз химиотерапевтических препаратов.

Представленный клинический случай демонстрирует сочетание поражения ОНП, как экстрамедуллярный рецидив острого лейкоза, и инфекционный процесс.

Эндоскопический подход является методом выбора при проведении хирургических вмешательств на ОНП у пациентов с целью диагностики и лечения поражения ОНП на фоне нарушения свертывающей системы крови в виду своей хорошей визуализации и малой инвазивности.

## **5.5. Сроки выздоровления и длительность лечения пациентов с синуситом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток**

### **5.5.1. Оценки эффективности и длительности лечения пациентов с синуситом после алло-ТГСК.**

Для оценки эффективности и длительности лечения пациентов с синуситом после алло-ТГСК мы исключили из исследования пациентов без выздоровления в связи с летальным исходом от других причин. В оценку течения синусита включены 62 пациента. Критериями выздоровления от синусита, которыми мы руководствовались, были: отсутствие жалоб пациентов, восстановление объема ОНП, нормализация риноскопической картины.

Средняя длительность лечения синусита у всех пациентов после алло-ТГСК в нашем исследовании составила 53 дня (15 – 240 дней), медиана дня выздоровления – 39 дней. Средняя длительность лечения синусита у пациентов после ауто-ТГСК в исследовании составила 19 дней (14 – 30 дней), медиана дня выздоровления – 15 дней. Пациенты с синуситом после ауто-ТГСК выздоравливали быстрее, чем пациенты с синуситом после алло-ТГСК ( $p = 0,016$ ).

Лечение по поводу синусита до 12 недель получили 52/62 (83,8%) пациента, более 12 недель – 10/62 (16,2%) пациентов ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о преобладании острого процесса в ОНП над хроническим.

При оценке длительности лечения синусита в группах «дети» и «подростки» также отмечено преобладание острого процесса в ОНП по сравнению с хроническим ( $p < 0,001$ ) (рисунок 41).

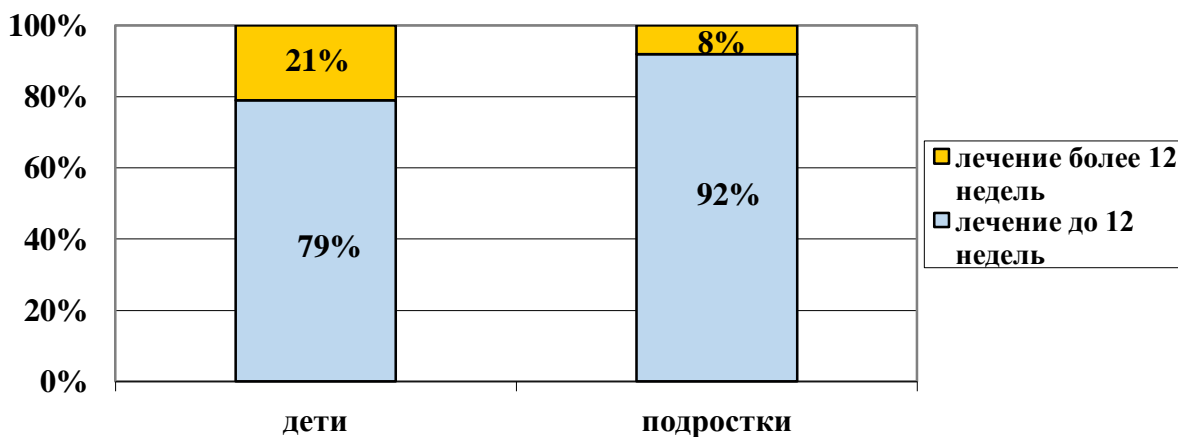


Рисунок 41. Длительность лечения синусита в группах «дети» и «подростки».

В группе «дети» лечение до 12 недель получили 30/38 (79%) пациентов, более 12 недель – 8/38 (21%) пациентов. В группе «подростки» лечение до 12 недель получили 22/24 (92%) пациента, более 12 недель – 2/24 (8%). У 5 детей и 11 подростков выздоровление не наступило в связи с летальным исходом от причин, не связанных с синуситом (прогрессия основного заболевания, сепсис).

### 5.5.2. Средняя длительность лечения синусита в группах «дети» и «подростки».

В нашем исследовании средняя длительность лечения синусита в группе «дети» составила 61 день (20 – 240 дней), медиана дня выздоровления – 58 дней, у 4 (10,5%) пациентов длительность течения синусита составила более 100 дней. Средняя длительность лечения синусита в группе «подростки» в нашем исследовании составила 40 дней (15 – 92 дня), медиана дня выздоровления – 30 дней. При сравнении сроков выздоровления между 2-мя группами обнаружена достоверная разница в более длительном лечении в группе «дети» ( $p = 0,010$ ).

### 5.5.3. Средняя длительность лечения синусита.

В нашем исследовании средняя длительность лечения синусита с использованием противомикробной терапии в сочетании с пункционным методом у 29 пациентов составила 44 дня (15 – 120 дней), медиана дня выздоровления – 30 дней. Средняя длительность лечения синусита с использованием системной противомикробной терапии у 33 пациентов в нашем исследовании составила 61 день (20 – 240 дней), медиана дня выздоровления – 61 день. Лечение синусита с использованием противомикробной терапии было более длительным по сравнению с пациентами, получавшими противомикробную терапию в сочетании с пункционным методом ( $p = 0,024$ ).

### 5.5.4. Длительность течения синусита в группах «дети» и «подростки» в зависимости от методов лечения поражения ОНП.

Различия в длительности течения синусита в группе «дети» и в группе «подростки» в зависимости от методов лечения поражения ОНП представлены в таблице 18.

Таблица 18. Сравнение длительности лечения синусита в группах в зависимости от выбранного метода терапии поражения ОНП.

Метод лечения	Сроки выздоровления, Ме, дни		<i>p</i>
	Дети	Подростки	
Системная противомикробная терапия (СПМТ)	44 дня (20 – 240 дней)	33 дня (28 – 92 дня)	0,396
СПМТ+ пункционное лечение	49 дней (30 – 120 дней)	29 дней (15 – 90 дней)	0,040*

Примечание \* - значимость различий достоверны при  $p < 0,05$ , U – тест Манна – Уитни.

Сроки выздоровления в группе «дети» и в группе «подростки» в зависимости от методов лечения, в целом, существенно не отличались.



Применение пункционного метода в дополнение к противомикробной терапии синусита в группе «подростки» способствовало более быстрому разрешению синусита по сравнению с группой «дети» с аналогичным подходом к лечению ( $p = 0,040$ )

#### **5.5.5. Длительность течения синусита у всех пациентов в зависимости от тяжести изменений ОНП при КТ и МРТ исследовании.**

Нами проанализированы средние сроки выздоровления пациентов в зависимости от проводимого лечения и тяжелыми изменениями ОНП при КТ и МРТ исследовании. Системную противомикробную терапию в сочетании с пункционным лечением получили 11/19 (57,8%) пациентов, у которых наблюдались тяжелые изменения ОНП, медиана длительности лечения составила 30 дней (27 – 90 дней); 8/19 (42,2%) пациентов с аналогичными изменениями ОНП получали только системную противомикробную терапию, медиана длительности лечения составила 61 день (30 – 183 дня). Отмечена достоверная разница в длительности лечения в зависимости от метода терапии; пациенты с тяжелыми изменениями на КТ и МРТ, получавшие системную противомикробную терапию, выздоравливали дольше, чем пациенты, получавшие пункционное лечение в сочетании с противомикробной терапией ( $p = 0,015$ ).

Проведено сравнение средних сроков выздоровления пациентов в зависимости от проводимого лечения и легкими/средне-тяжелыми изменениями ОНП при КТ и МРТ исследовании. Системную противомикробную терапию в сочетании с пункционным лечением получили 8/20 (40%) пациентов, медиана длительности лечения составила 59 дней (15 – 120 дней); 12/20 (60%) пациента с аналогичными изменениями ОНП получали только системную противомикробную терапию, медиана длительности лечения составила 37 дней (28 – 240 дней). Достоверной разницы в длительности лечения в зависимости от метода терапии не выявлено ( $p = 0,969$ ).

### 5.5.6. Длительность течения синусита в группах «дети» и «подростки» в зависимости от тяжести изменений ОНП при КТ исследовании.

Проведено сравнение сроков выздоровления пациентов в группах «дети» и «подростки» в зависимости от тяжести изменений ОНП при КТ-исследовании и методов лечения синусита. Данные представлены в таблицах 19 и 20.

Таблица 19. Сроки выздоровления в 2-х группах при легких/средне - тяжелых изменениях ОНП при КТ и МРТ исследовании.

Изменения на Rg или КТ легкой/средне-тяжелой степени	Сроки выздоровления в зависимости от методов лечения, Ме		<i>p</i>
	СПМТ + пункционное лечение	СПМТ	
«Дети», n,	60 дней (36 – 120)	61 день (28 – 240)	0,775
«Подростки», n	19 дней (15 – 24)	30 дней (28 – 61)	0,200
<i>p</i>	0,030*	0,209	

Примечание \* - значимость различий достоверны при  $p < 0,05$ , U – тест Манна – Уитни.

Применение системной противомикробной терапии в сочетании с пункционным лечение при легких/средне-тяжелых изменениях ОНП при КТ исследовании в группе «подростки» дало более быстрое наступление выздоровления по сравнению с группой «дети» ( $p=0,030$ ). Сроки выздоровления при использовании только консервативного лечения в группах не различались.

Таблица 20. Сроки выздоровления в 2-х группах при тяжелых изменениях ОНП при КТ и МРТ исследовании.

Изменения на Rg или КТ тяжелой степени	Сроки выздоровления в зависимости от методов лечения, Ме		<i>p</i>
	СПМТ + пункционное лечение	СПМТ	
«Дети», n,	30 дней (29 – 34)	61 день (30 – 183)	0,010*
«Подростки», n	37 дней (27 – 90)	–	
<i>p</i>	0,329		

Примечание \* - значимость различий достоверны при  $p < 0,05$ , U – тест Манна – Уитни.

Применение системной противомикробной терапии в сочетании с пункционным лечение при тяжелых изменениях ОНП при КТ и МРТ исследовании в группе «дети» дало более быстрое наступление выздоровления по сравнению с детьми той же группы, которые получали только консервативное лечение ( $p=0,010$ ). Сроки выздоровления в группах «дети» и «подростки» существенно не различались.

Медиана дня выздоровления пациентов с синуситом до 100 дня после алло-ТГСК составила 45 дней (15 – 92), медиана дня выздоровления пациентов с синуситом после 100 дня после алло-ТГСК составила 44 дня (20 – 240). Разницы в длительности течения синусита у пациентов в различные периоды после алло – ТГСК не выявлено ( $p = 0,612$ )

### **5.6. Особенности клинических проявлений и диагностики синусита в 2-х группах в различные периоды после алло-ТГСК**

Показатели крови, лечебные мероприятия при синусите в группах «дети» и «подростки» в зависимости от периода после алло-ТГСК представлены в таблице 21.

Таблица 21. Сравнение показателей крови и методов ведения пациентов в группах «дети» и «подростки» в зависимости от периода после алло-ТГСК.

Признак	День < 100	День > 100
Количество случаев синусита	34	44
Синусит Д+	40,5 (1 – 96)	209,5 (102 – 1091)
Возраст пациентов	14 (2 – 20)	12,5 (4 – 21)
Пункция ВЧП	19 (56%)	22 (50%)
Осложнения пункций ВЧП	1 (3%)	1 (4%)
Гемоглобин, г/л	85,5 (66 – 134)	95,5 (59 – 160)
Эритроциты, $10^{12}$ /л	2,9 (2,1 – 4,14)	3,05 (1,74 – 5,01)
Лейкоциты, $10^9$ /л	2,1 (0,1 – 24,3)*	3,4 (0,1 – 18,8)*
Нейтрофилы, $10^9$ /л	1,03 (0– 22,4)	1,75 (0 – 10,5)
Лимфоциты, $10^9$ /л	0,38 (0 – 2,41)*	0,99 (0 – 11,1)*
Тромбоциты, $10^9$ /л	62 (8 – 232)	88 (4 – 446)
СРБ, мг/л	12,25 (0 – 378,4)	6,65 (0 – 266,9)
Установка катетера в ВЧП	7 (37%)	4 (17%)
Эндоскопическая полисинусотомия	0	4
Осложнения синусита	4 (11,7%)	3 (6,8%)

Примечание \* - значимость различий достоверны при  $p < 0,05$ , U – тест Манна – Уитни.

Уровень лейкоцитов на момент диагностики синусита в период после 100 дня алло-ТГКС выше, чем до 100 дня ( $p = 0,002$ ). Уровень лимфоцитов на момент диагностики синусита ниже до 100 дня после алло-ТГСК ( $p = 0,001$ ). Различия в уровне нейтрофилов в разные периоды после алло-ТГСК не выявлены ( $p = 0,108$ ).

Количество лечебно-диагностических пункций сохраняет пропорциональное отношение к числу синуситов в различные периоды после алло-ТГСК (рисунок 42)

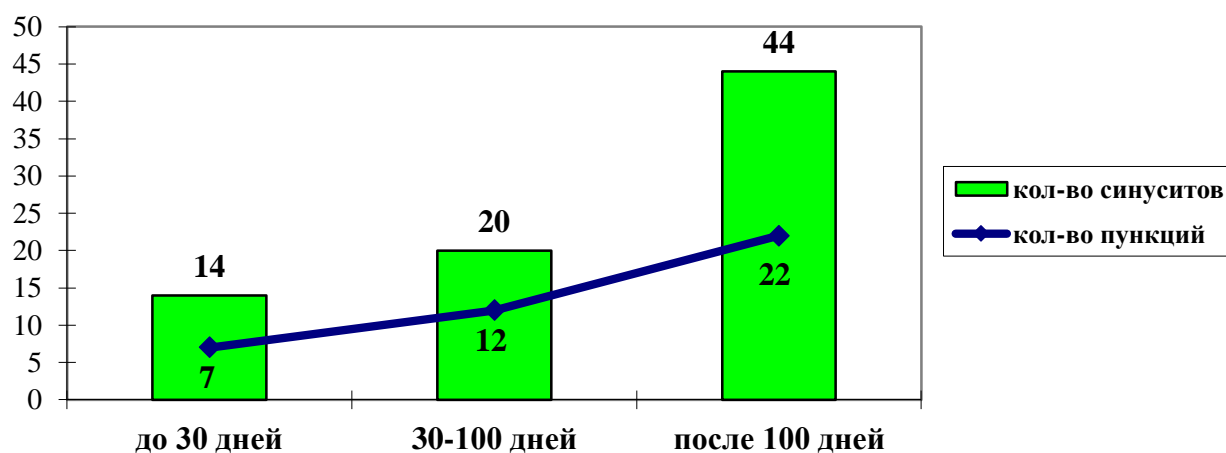


Рисунок 42. Количество выполненных лечебно-диагностических пункций в различные периоды после алло-ТГСК.

До Д+30 после алло-ТГСК пункция ВЧП выполнена в 50% случаев (7/14), с Д+30 до Д+100 – в 60% (12/20), после 100 дней от алло-ТГСК – в 50% (22/44).

Изменение клинических симптомов синусита в зависимости от периода приживления трансплантата (рисунок 43). С увеличением срока после алло-ТГСК количество жалоб и клинических симптомов поражения ОНП уменьшается, наблюдается тенденция в преобладании легкой степени течения синусита по ВАШ ( $p = 0,032$ ).

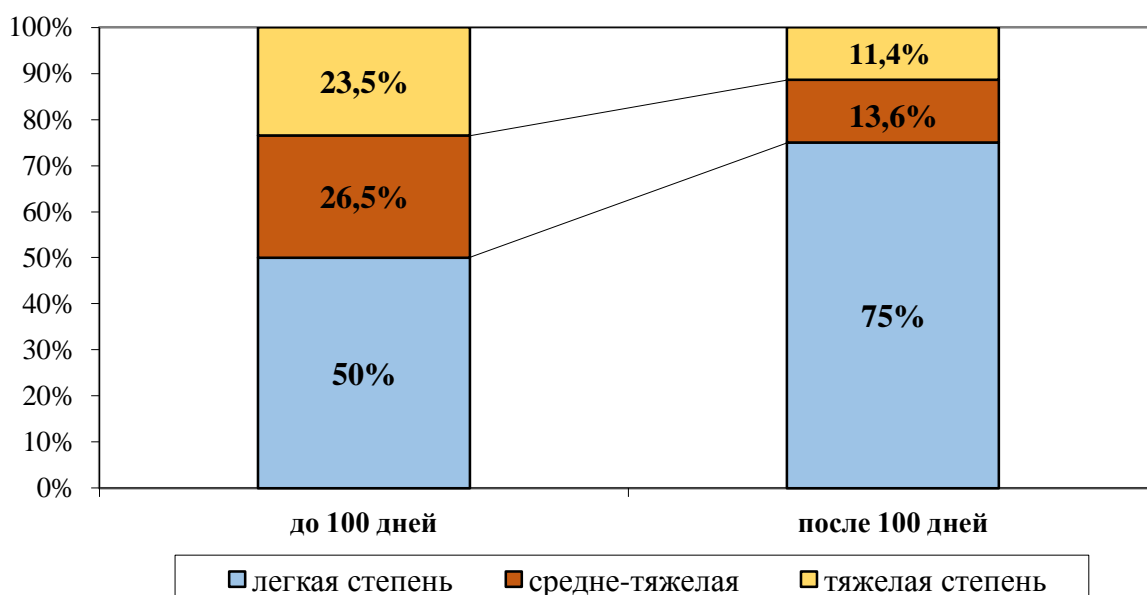


Рисунок 43. Динамика клинических симптомов по ВАШ в зависимости от периода после алло-ТГСК.

У пациентов до 100 дней количество симптомов синусита от 3 и более было чаще 28/34 (83%), чем 0 – 2 симптома 6/34 (17%) ( $p < 0,001$ ). У пациентов после 100 дней количество симптомов синусита от 0 до 2 отмечалось чаще 21/44 (48%), чем у пациентов до 100 дня 6/34 (17%) ( $p = 0,008$ ).

Отмечается тенденция изменения показателей по рентгенологическим исследованиям в зависимости от периода после алло-ТГСК. Изменения тяжелой степени на КТ и МРТ ОНП до 100 дня после алло-ТГСК наблюдались у 4 пациентов (23,5%), после 100 дня после алло-ТГСК – у 20 (64,5%) ( $p = 0,014$ ). Наблюдается уменьшение доли пациентов с изменениями средней и легкой степени выраженности при КТ и МРТ исследовании ОНП после 100 дня от алло-ТГСК в сторону увеличения числа пациентов с тяжелыми изменениями (рисунок 44).

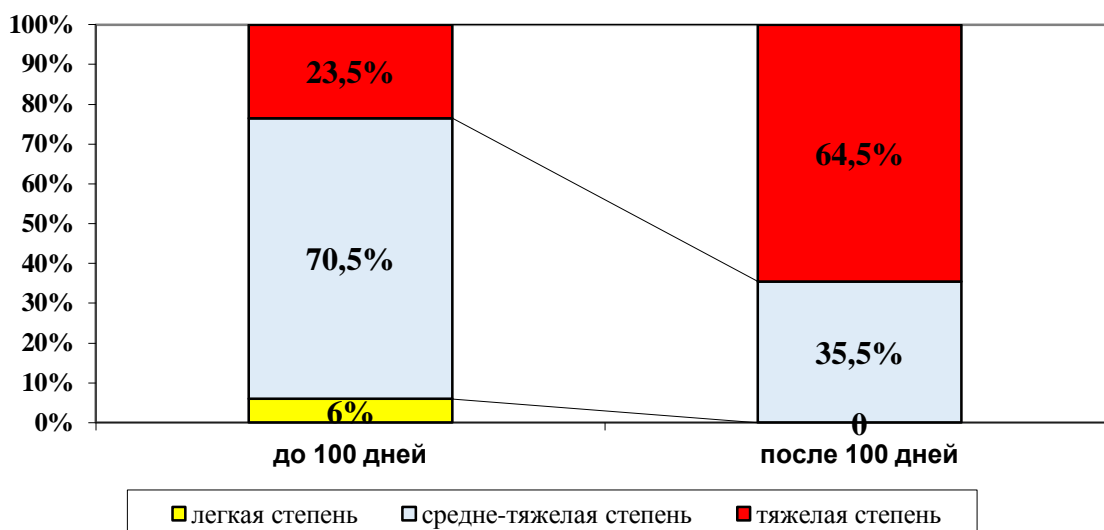


Рисунок 44. Динамика изменений ОНП при КТ и МРТ исследовании в зависимости от периода после алло-ТГСК.

Доля выполненных рентгенографических исследований ОНП уменьшается в зависимости от периода после алло-ТГСК, что связано с расширением режима пациентов в связи с восстановлением показателей крови после приживления трансплантата. Это дает возможность выполнять дополнительные диагностические мероприятия вне палат, нахождение в которых предполагает цитопения после алло-ТГСК. Количество КТ ОНП увеличивается в период после 30 дня алло-ТГСК (рисунок 45).

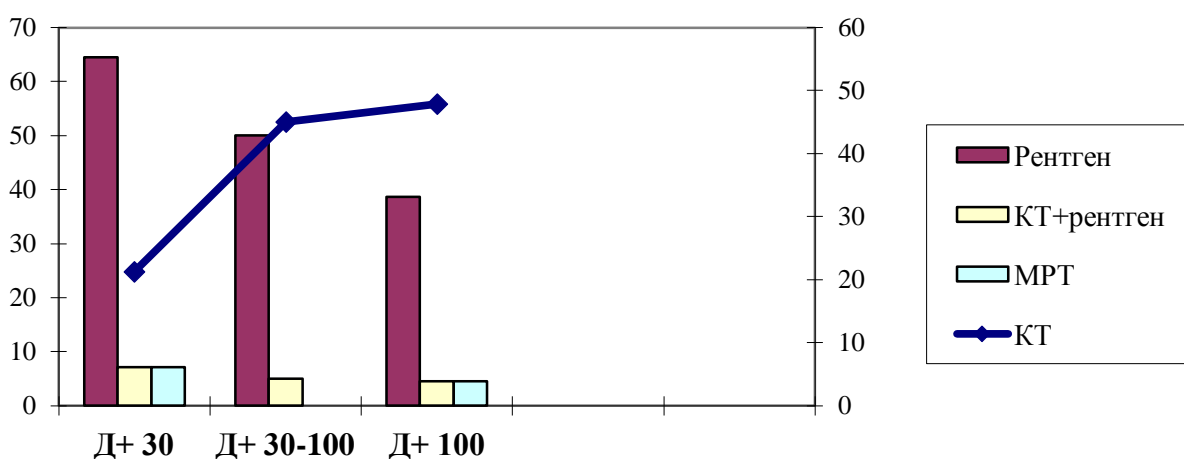


Рисунок 45. Динамика количества рентгенологических исследований в зависимости от показателей лейкоцитов после алло-ТГСК.

Нейтропения I-IV и частота синусита в различные периоды после алло-ТГСК представлена на рисунке 46.

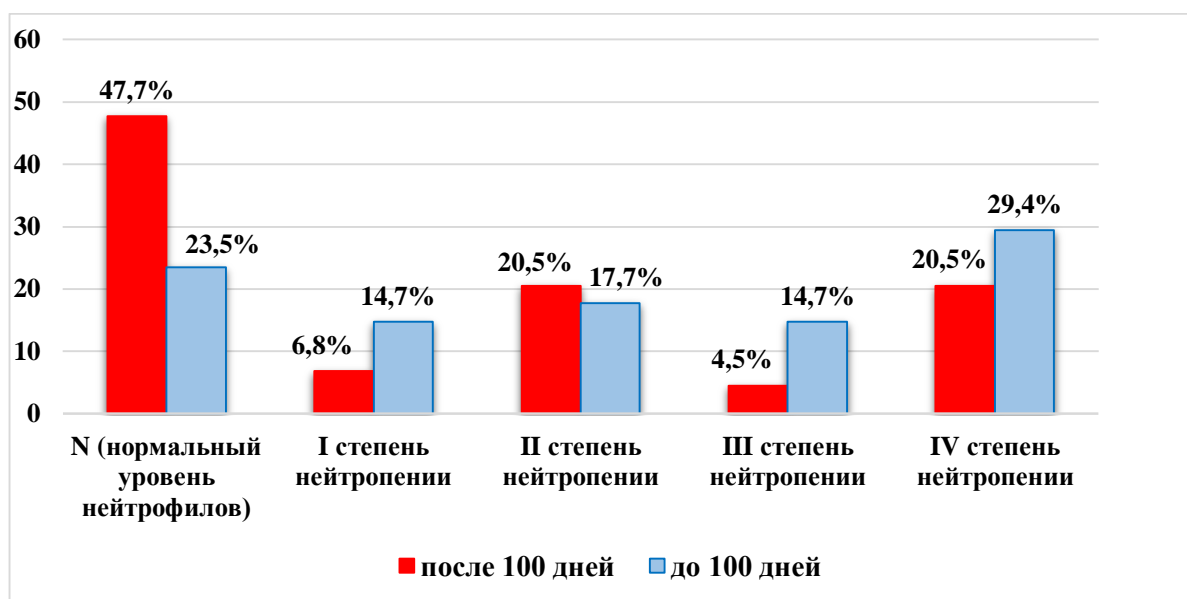


Рисунок 46. Число случаев синусита в различные периоды после алло-ТГСК и степени нейтропении.

До 100 дня от алло-ТГСК у 23,5% пациентов (8/34) уровень нейтрофилов на момент диагностики синусита находился на нормальном уровне, после 100 дней после алло-ТГСК нормальный уровень нейтрофилов при синусите отмечен у 47,7% пациентов (21/44) ( $p=0,035$ ).

На момент диагностики синусита число пациентов с нейтропенией I – IV степени наблюдалось больше (62,8%,49/78), чем без нее (37,2%,29/78) ( $p=0,001$ ). Распределение симптомов синусита в зависимости от степени нейтропении после алло-ТГСК: пациенты с нейтропенией I – IV степени – в 48,5% (17/35) случаев имели температуру выше 38,0°, у пациентов без нейтропении – в 16,6% (3/18) случаев ( $p = 0,035$ ). При диагностике тяжелой степени изменений на КТ и МРТ ОНП нейтропения I – IV степени наблюдалась в 67% (16/24) случаев, нормальное значение нейтрофилов – в 33% (8/24) ( $p = 0,018$ ).



Некоторые изменения слизистой оболочки полости носа и ВЧП при различной этиологии синусита у пациентов после алло-ТГСК (рисунках 47, 48, 49).

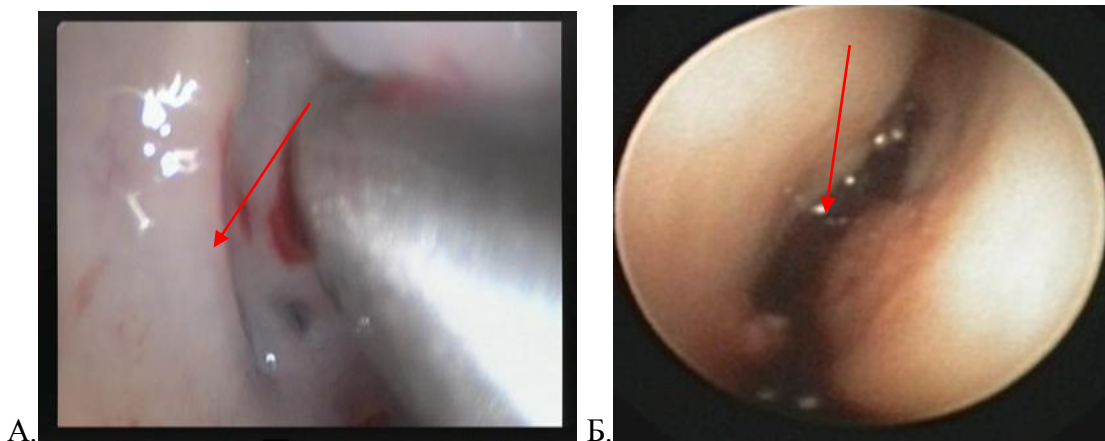


Рисунок 47. А – бледная и отечная слизистая оболочка полости носа при ОС у пациента после алло-ТГСК, правый носовой ход. Б – бледная слизистая оболочка полости носа с некрозом в области среднего носового хода слева (инвазивный микоз).

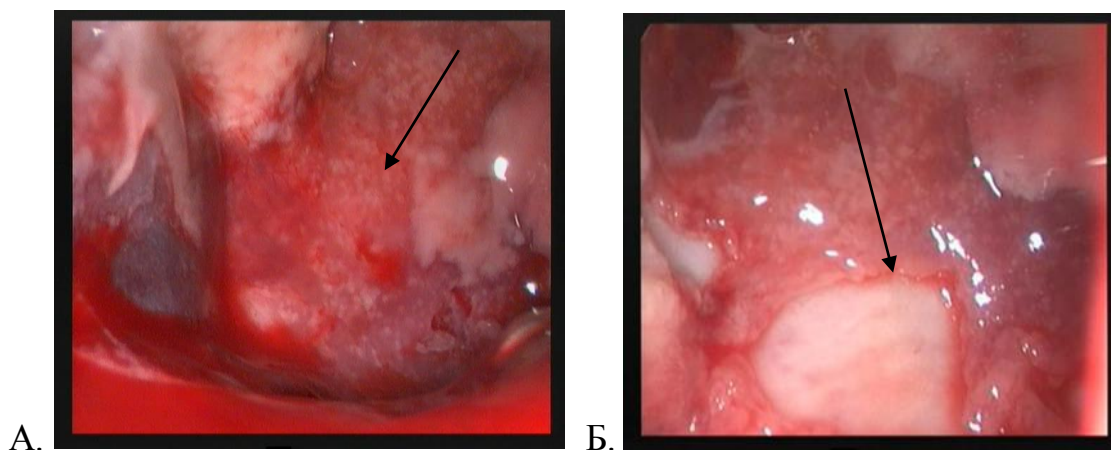


Рисунок 48. А – слизистая оболочка верхнечелюстной пазухи, пораженная грибком. Б – слизистая оболочка пазухи при инвазивном микозе легко отделяется от костных стенок аспиратором (инвазивный микоз).

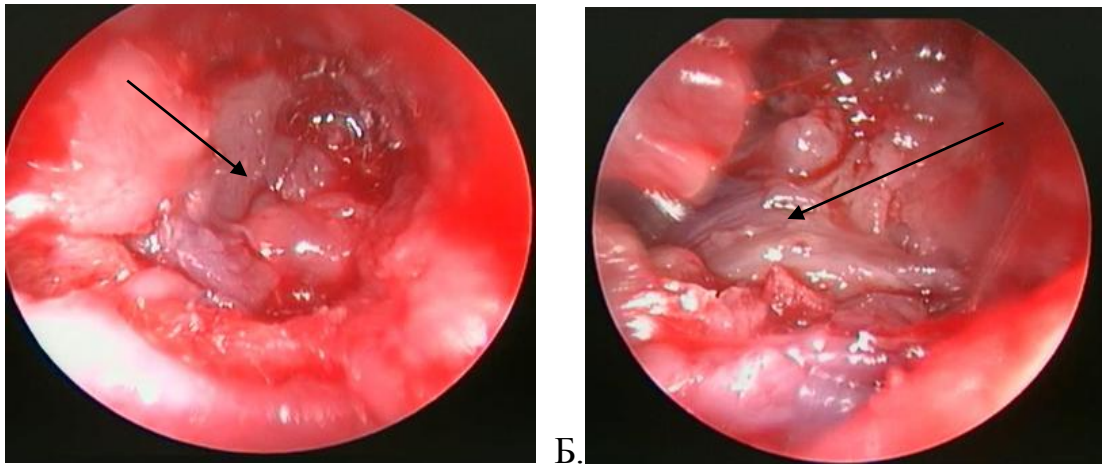


Рисунок 49. А – поражение слизистой оболочки ВЧП при экстрамедуллярном рецидиве лейкоза. Б – изменение слизистой оболочки ВЧП при бактериальном синусите в сочетании с экстрамедуллярным рецидивом лейкоза.

**Заключение.** Реципиенты алло-ТГСК с диагнозом «синусит» из симптомов поражения околоносовых пазух отмечали наличие лихорадки, кашля и заложенность носа. До 100 дня после алло-ТГСК количество пациентов с повышением температуры тела при синусите было больше, чем после 100 дня. Количество жалоб у пациентов в зависимости от периода после алло-ТГСК меняется в сторону уменьшения после 100 дней. При синусите у пациентов после алло-ТГСК преобладало поражение 2-х и более пар ОНП. Изменения тяжелой и средне-тяжелой степени при КТ и МРТ ОНП наблюдались чаще, чем минимальные.

Характерные эндоскопические признаки синусита у пациентов после алло-ТГСК слабо выражены. В большинстве случаев отмечена бледность слизистой оболочки полости носа.

Лечение синусита было длительным. Средние сроки терапии составили от 15 до 100 дней. Лечение по поводу синусита до 12 недель получили 87,2% пациентов, более 12 недель – 12,8% пациентов. Пациенты с синуситом после ауто-ТГСК выздоравливали быстрее, чем пациенты с поражением околоносовых пазух после алло-ТГСК.

Из особенностей синусита у пациентов после алло-ТГСК следует отметить, что уровень лейкоцитов и лимфоцитов на момент диагностики поражения околоносовых пазух до 100 дня после алло-ТГСК был ниже, чем после 100 дня. Изменения тяжелой степени при КТ и МРТ исследовании преобладали у пациентов после 100 дня от алло-ТГСК и нейтропения I-IV степени при таких изменениях ОНП была чаще, чем с нормальным уровнем нейтрофилов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на достижение значительных результатов в области проведения трансплантаций, проблема сопроводительной терапии у больных, перенесших ТГСК, остается актуальной. Уровень летальности от инфекционных осложнений после алло-ТГСК достигает 11% (Thomas E.D., 1999; Bostrom L. et al., 2000; Leather H.L. et al., 2001; Dykewicz C.A. et al., 2001; Einsele H. et al., 2003; Gratwohl A. et al., 2005).

Рост числа пациентов, перенесших трансплантацию, обусловлен открытием новых центров и расширением показаний к ТГСК, как эффективного метода лечения онкологических и гематологических заболеваний даже при их неблагоприятном прогнозе (Зубаровская Л.С., 2007, Gratwohl A. et al., 2010, Bento L.R. et al., 2014). Пациенты, перенесшие любой вид трансплантации, остаются иммуноскомпрометированными в течение длительного времени после ТГСК, и такое состояние требует немедленных мероприятий, направленных на восстановление защитной функции организма (Berlinger N.T., 1985; Deutsch J.H. et al., 1995; Savage D.G. et al., 1997; Thompson A.M. et al., 2002).

Целью нашей работы являлось изучение частоты, этиологии, сроков возникновения, факторов риска и особенностей клинических проявлений синусита у детей и подростков после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для усовершенствования диагностики и лечения. По информации зарубежных источников, частота синусита у взрослых пациентов после алло-ТГСК колеблется от 11 до 51% (Berlinger N.T., 1985; Meyers J.D., 1986; Shaw G.Y. et al., 1991; Yee S. et al., 1994; Shibuya T.Y. et al., 1995; Savage D.G. et al., 1997; Thompson A.M. et al., 2002; Moeller C.W. et al., 2011; Arulrajah S. et al., 2012). В литературе данные о частоте синусита у детей и подростков после алло-ТГСК не представлены. В исследованной нами группе пациентов частота синусита после алло-ТГСК составила 22,2%. За последние годы количество выполненных алло-ТГСК возросло, а частота

синусита после алло-ТГСК значительно снизилась: в группах «дети» и «подростки» после алло-ТГСК снижение составило по сравнению с 2010 годом 25,7% ( $p = 0,018$ ) и 30% ( $p = 0,026$ ), соответственно. В нашем исследовании также обнаружено, что частота синусита после алло-ТГСК выше, чем после ауто-ТГСК ( $p < 0,001$ ), что совпадает с зарубежными данными (Savage D.G. et al., 1997; Thompson A.M. et al., 2002; Won Y.W. et al., 2011).

По данным зарубежной литературы, наибольшая частота инфекционных осложнений у реципиентов ГСК, связанных с поражением ОНП, приходится на период до 100 дней после алло-ТГСК (Deutsch J.H. et al., 1995; Imamura R. et al., 1999), а по отечественным данным – не зависят от периода после ТГСК (Аверьянова М.Ю., 2015). В нашем исследовании частота синусита была выше после 100 дня от алло-ТГСК ( $p = 0,006$ ). Отмечена разница в сроках возникновения синусита в зависимости от типа ТГСК: синусит после ауто-ТГСК развивался раньше, чем после алло-ТГСК ( $p = 0,043$ ).

В значительной части зарубежных работ отмечено, что факторами риска развития синусита после ТГСК является наличие острой или хронической РТПХ (Savage D.G. et al., 1997, Ortiz E. et al., 2014). В нашем исследовании обнаружена корреляция между этими факторами и возникновением синусита. Наличие у пациентов острой ( $p = 0,022$ ) или хронической «реакции трансплантат против хозяина» ( $p < 0,001$ ) достоверно повышает риск развития патологии околоносовых пазух после алло-ТГСК.

Согласно Европейскому документу по синуситу и назальному полипозу от 2012 года (EPOS), обязательными симптомами синусита являются затруднение носового дыхания и/или наличие выделений из носа или стекание по задней стенке глотки, а дополнительными признаками – давление или боль в области лица и кашель (Fokkens W.J. et al., 2012). В нашем исследовании основные жалобы пациентов с синуситом были на кашель ( $p < 0,001$ ), лихорадку ( $p < 0,001$ ) и заложенность носа ( $p = 0,012$ ). Количество пациентов с повышением температуры тела при синусите до 100 дней отмечено больше,

чем после 100 дня от алло-ТГСК ( $p = 0,014$ ). При сравнении групп пациенты подросткового возраста чаще отмечали наличие отделяемого из носа ( $p = 0,003$ ) и кашель ( $p = 0,01$ ).

В результате исследования установлены некоторые особенности синусита после алло-ТГСК: вовлечение в воспалительный процесс 2-х и более пар ОНП отмечено в 67% случаев (52/78,  $p < 0,001$ ), частота пациентов с изменениями тяжелой степени при КТ и МРТ ОНП при синусите после алло-ТГСК составила 50%, и чаще такие изменения ОНП наблюдались после 100 дня от алло-ТГСК ( $p = 0,014$ ). После 100 дня от алло-ТГСК наблюдается уменьшение количества клинических симптомов синусита ( $p = 0,008$ ), и увеличение случаев легкой степени течения синусита по ВАШ ( $p = 0,032$ ). У значительной части пациентов с синуситом после алло-ТГСК наблюдалась нейтропения I-IV степени ( $p = 0,0014$ ). У пациентов с нейтропенией I-IV степени чаще отмечены тяжелые изменения ОНП при КТ и МРТ исследовании ( $p = 0,018$ ) и повышение температуры тела выше 38,0 ( $p = 0,035$ ).

Осмотр полости носа с применением эндоскопов является дополнительным методом для ранней диагностики синусита (Носуля Е.В., 2011, Berlinger N.T., 1985; Mirza N. et al., 2000; Ortiz E. et al., 2006; Bento L.R. et al., 2014). Несмотря на высокую специфичность, эндоскопия полости носа имеет низкую степень чувствительности. Отделяемое в области среднего носового хода у пациентов с синуситом удается выявить в 25% – 40% случаев (Lund V.J. et al., 1993; Geiss H.K., 1999; Skoulas I.G. et al., 2003; Kortbus M. J. et al., 2004; Anselmo-Lima W.T. et al., 2015). В нашем исследовании наиболее часто встречающаяся эндоскопическая картина при синусите у пациентов после алло-ТГСК – бледность слизистой оболочки полости носа ( $p < 0,001$ ).

У лиц с иммунодефицитом (нейтропения, реципиенты ГСК, ВИЧ-инфекция) при нозокомиальном инфицировании отмечены грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter*) (Imamura R. et al., 1999; Marlene D., 1999; Le Moal G. et al., 1999; Souweine B. et al., 2000;

Kountakis S.E. et al., 2002; Stein M. et al., 2005; Balsalobre Filho L.L. et al., 2011; Mendes Neto J.A. et al., 2012; Aggarwal S.K. et al., 2013), а также грамположительные бактерии, такие как *Staphylococcus aureus* (15,3%) (Mendes Neto J.A. et al., 2012), *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (Marlene D., 1999; Le Moal G. et al., 1999; Souweine B. et al., 2000; Kountakis S.E. et al., 2002; Stein M. et al., 2005).

В результате нашего исследования установлено, что основными возбудителями синусита у реципиентов алло-ТГСК являлись грамположительные бактерии *Staphylococcus epidermidis* (30%), *Streptococcus viridans* (30%), грамотрицательные бактерии *Klebsiella pneumoniae* (17,5%). Обнаружено, что доля посевов отделяемого из синусов с отсутствием роста выше после 100 дня от алло-ТГСК ( $p = 0,022$ ). Необходимо отметить, что монокультура бактерий преобладала до 100 дня от алло-ТГСК ( $p = 0,011$ ). У пациентов подросткового возраста чаще наблюдалось несколько возбудителей синусита по сравнению с группой «дети» ( $p = 0,042$ ).

По данным литературы, грибковое поражение ОНП после алло-ТГСК встречается от 0,5% до 12,8% (Kennedy C.A. et al., 1997; Moeller C.W. et al., 2011, Siok-Ying Lee et al. 2011). В нашем исследовании доля грибкового синусита после алло-ТГСК составила 5%, ассоциация бактерий и грибов наблюдалась в 20% случаев. Основной возбудитель грибкового синусита – грибы рода *Aspergillus* – 80%.

Лечебно-диагностическая пункция ВЧП, как метод лечения синусита, в России является одним из эффективных (Богомильский М. Р. и соавт., 1999; Абдулкеримов Х.Т. и соавт., 2014). Зарубежные коллеги также не исключают применение этого метода при тяжелом течении заболевания и у ослабленных пациентов (Souweine B. et al., 2000; Van Zanten A.R. et al., 2005). При использовании пункционного метода лечения, уменьшение симптомов и нормализация температуры тела наблюдается от 58,8% до 83% случаев (Ramadan H.H. et al., 2004). В нашем исследовании лечебно-диагностические пункции в группе «подростки» выполнялись чаще, чем в группе «дети» ( $p <$

0,01), при этом, уровень тромбоцитов на момент выполнения процедуры в группе «подростки» ниже, чем в группе «дети» ( $p < 0,01$ ). Осложнения после манипуляции составили 4,8%. Мы не установили зависимости между частотой развития кровотечений после процедуры и уровнем тромбоцитов ( $p = 0,935$ ).

При оценке длительности лечения синусита отмечено, что пациенты после ауто-ТГСК выздоравливали быстрее, чем пациенты после алло-ТГСК ( $p = 0,007$ ). Вероятно, этот факт связан с более быстрым восстановлением защитных механизмов организма после ауто-ТГСК, а также отсутствием иммуносупрессивной терапии. В нашем исследовании у 5% пациентов после алло-ТГСК выздоровление от синусита наступило в течение 15 дней, 92,5% пациентов получали терапию в течение 30 дней и более, у 2,5% пациентов срок лечения достигал более 100 дней. Применение пункций ВЧП в сочетании с противомикробной терапией существенно сокращает сроки лечения синусита ( $p = 0,024$ ), особенно при тяжелой степени изменений околоносовых пазух на КТ и МРТ ( $p = 0,035$ ). У пациентов детского возраста лечение синусита было более длительным, чем в группе «подростки» ( $p = 0,018$ ).



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о высокой частоте возникновения поражения околоносовых пазух у детей и подростков после алло-ТГСК. В условиях отсутствия ярко выраженных клинических проявлений, установление диагноза «синусит» представляет собой сложную задачу. Однако, выявленные в ходе исследования факторы риска, особенности течения синусита после алло-ТГСК помогают определить направление для диагностического поиска и решить проблему выбора лечебной тактики. Учитывая снижение частоты развития синусита у пациентов после алло-ТГСК в течение последних лет, можно предположить, что сопроводительная терапия после алло-ТГСК, ранняя диагностика и лечение воспалительных поражений околоносовых пазух эффективны. Тем не менее, не всегда удается быстро стабилизировать воспалительный процесс в околоносовых пазухах, и перед нами стоит задача по дальнейшему изучению и разработке оптимальной лечебно-диагностической тактики. В результате исследования выявлены наиболее значимые клинические признаки поражения ОНП для успешной диагностики синусита на ранней стадии, и они не являются классическими. В своем исследовании хотим обратить внимание на группу пациентов, находящихся в условиях ятрогенного иммунодефицита, вызванного процедурой алло-ТГСК, к которым не следует подходить со стандартными мерками. Особое внимание целесообразно уделить обследованию пациентов – кандидатов на проведение алло-ТГСК. В работе представлены методы диагностики, отражен подход к консервативному и оперативному лечению пациентов с патологией околоносовых пазух с учетом особенностей течения основного заболевания и его терапии.

## ВЫВОДЫ

1. Синусит после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток возникает в 22,2% случаев с более высокой частотой после 100 дня от алло-ТГСК, чем до 100 дней ( $p = 0,006$ ).
2. Основными факторами риска возникновения синусита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток являлись: синусит до алло-ТГСК ( $p < 0,001$ ), длительность нейтропении более 10 дней ( $p = 0,054$ ), наличие у пациентов острой ( $p = 0,022$ ) или хронической «реакции трансплантат против хозяина» ( $p < 0,001$ ).
3. Основными возбудителями острых синуситов у реципиентов алло-ТГСК в исследовании являлись грамположительные бактерии *Staphylococcus epidermidis* (30%), *Streptococcus viridans* (30%), грамотрицательные бактерии *Klebsiella pneumoniae* (17,5%). Монокультура бактерий преобладала до 100 дня от алло-ТГСК ( $p = 0,011$ ).
4. У пациентов подросткового возраста чаще наблюдался полиэтиологичный характер возбудителей синусита по сравнению с группой «дети».
5. Количество клинических симптомов синусита ( $p = 0,008$ ) меньше, а также течение синусита в легкой степени по ВАШ ( $p = 0,032$ ) выше после 100 дня от алло-ТГСК.
6. Применение пункций верхнечелюстных пазух в сочетании с противомикробной терапией сокращает сроки лечения синусита ( $p = 0,024$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии лихорадки и кашля у детей и подростков после алло-ТГСК, синусит должен быть одним из факторов при проведении дифференциальной диагностики, при этом типичные симптомы поражения ОНП могут отсутствовать либо быть слабо выражены.
2. Лечение синусита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток должно быть комплексным, состоящим из антибактериальной и противомикотической терапии с учетом чувствительности выделенного возбудителя и пункционного метода.
3. Наличие тромбоцитопении у детей и подростков с синуситом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток не является противопоказанием к проведению лечебно-диагностических пункций.
4. При необходимости хирургического вмешательства эндоскопический подход является методом выбора при проведении хирургического лечения на околоносовых пазухах у пациентов в условиях тромбоцитопении и с нарушениями свертывающей системы крови ввиду своей малой инвазивности и хорошей визуализации.
5. Изучение факторов риска, особенностей диагностики и терапии воспалительных поражений ОНП у детей и подростков является необходимым условием профилактики инфекционных осложнений после ТГСК и, в конечном итоге, успешности её проведения.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛЛО-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

АЧТВ – активированное частичное протромбластиновое время

АУТО-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ВЧП – верхнечелюстная пазуха

ГСК – гемопоэтические стволовые клетки

ДИ – доверительный интервал

Д+ – день после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

ИГС – инвазивный грибковый синусит

ИКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

КМ – костный мозг

КОЕ – колониеобразующая единица (количественная характеристика микробной обсемененности)

КТ – компьютерная томография

ЛП – лобная пазуха

ЛХ – лимфома Ходжкина

МАК – миелоаблативный режим кондиционирования

МДС – миелодиспластический синдром

Me – медиана

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно – резонансная томография

неМАК – немиелоаблативный режим кондиционирования

НХЛ – неходжкинская лимфома

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ОМЛ – острый миелобластный лейкоз

ОНП – околоносовые пазухи

ОП – основная пазуха  
oРТПХ – острая реакция «трансплантат против хозяина»  
ОС – острый синусит  
ОШ – отношение шансов  
ПСКК – периферические стволовые клетки крови  
РИК – режим кондиционирования сниженной интенсивности доз  
РП – решетчатая пазуха  
РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»  
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток  
ЦП – целевая переменная  
ХМЛ – хронический миелолейкоз  
хрРТПХ – хроническая реакция «трансплантат против хозяина»  
ХС – хронический синусит  
EPOS – The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкеримов, Х.Т. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: метод. рекомендации / Х.Т. Абдулкеримов [и др.] – М.; СПб., 2014. – 37 с.
2. Аверьянова, М.Ю. Бактериальные инфекции после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов детского и подросткового возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21 / Аверьянова Мария Юрьевна. – СПб, 2015. – 21 с.
3. Антибактериальная терапия синусита / Л.С. Страчунский [и др.] // Клинич. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 1999. – № 1. – С. 83-88.
4. Аравийский, Р.А. Диагностика микозов / Р.А. Аравийский, Н.Н. Климко, Н.В. Васильева. – СПб., 2004. – 185 с.
5. Афанасьев, Б.В. Гематология: Руководство для врачей / Б.В. Афанасьев, О.Я. Волкова, А.А. Ганапиев. – СПб.: Спец. лит., 2008. – 238 с.
6. Афанасьев, Б.В. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии взрослых больных острыми лейкозами / Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская // Онкогематология. – 2006. – № 1 – 2. – С. 70-85.
7. Афанасьев, Б.В. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток / Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская // Детская онкология / Под ред. М.Б. Белогуровой. – СПб., 2002. – С. 90-108.
8. Бактериальный риносинусит и антибиотики / С.З. Пискунов [и др.] // Рос. ринология. – 2011. – № 1. – С. 36-41.
9. Бактериофаги в комплексном лечении острого бактериального риносинусита / А.Н. Славский [и др.] // Рус. мед. журн. – 2014. – № 26. – С. 1925-1928.
10. Балясинская, Г.Л. Опыт применения комбинированных препаратов при лечении ринитов и синуситов у детей / Г.Л. Балясинская, М.Р. Богомильский // Лечащий врач. – 2002. – № 1-2. – С. 37-42.

- 11.Блоцкий, А.А. Грибковые заболевания ЛОР-органов / А.А. Блоцкий, С.А. Карпищенко, Е.Б. Катинас. – СПб.; Благовещенск: Диалог, 2010. – 138 с.
- 12.Богомильский, М.Р. Детская оториноларингология / М.Р. Богомильский, В.Р. Чистякова. – М., 2005. – 345 с.
- 13.Богомильский, М.Р. К вопросу о диагностике и лечении синуситов / М.Р. Богомильский, В.М. Фейгина // Лечащий врач. – 1999. – № 2-3. – С. 29-35.
- 14.Богомильский, М.Р. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокорректора со свойствами вакцин ИРС-19 в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей / М.Р. Богомильский, Т.И. Гаращенко // Детский доктор. – 2000. – № 2. – С. 11-14.
- 15.Богомильский, М.Р. Основные принципы лечения синуситов у детей / М.Р. Богомильский, В.М. Фейгина // Лечащий врач. – 2001. – № 8. – С. 80-83.
- 16.Вильямс, Д. Резистентность к бета-лактамам препаратам / Д. Вильямс // Антибиотики и химиотерапия. – 1997. – № 42 (10). – С. 5-9.
- 17.Влияние эффективного лечения бактериального риносинусита на течение сопутствующей бронхиальной астмы / А.Ю. Овчинников [и др.] // Лечащий врач. – 2007. – № 8. – С. 150-156.
- 18.Возбудители острого бактериального риносинусита. Результаты многоцентрового микробиологического исследования SSSR / Л.С. Страчунский [и др.] // Клинич. микробиология и антимикроб. химиотерапия – 2005. – 7(4). – С. 337 – 349.
- 19.Восстановление лимфоцитов периферической крови у пациентов с гематологическими заболеваниями после аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Б.В. Афанасьев [и др.] // Терапевтич. арх. – 2007. – № 7. – С. 47.
- 20.Гучев, И.А. Рациональная антибактериальная терапия острой инфекции верхних дыхательных путей (риносинусит) / И.А. Гучев, А.А. Колосов // Лечащий врач. – 2007. – № 9. – С. 24-27.

21. Дерюгина, О.В. Орбитальные и внутричерепные осложнения воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух у взрослых и детей / О.В. Дерюгина, Ф.И. Чумаков. – М.: МОНИКИ, 2001. – 116 с.
22. Зубаровская, Л.С. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах / Л.С. Зубаровская, Л.М. Фрегатова, Б.В. Афанасьев // Клиническая онкогематология / Под ред. Волковой М. А. – М.: Медицина, 2007. – 1120 с.
23. Иванченко, О.А. Антибиотикотерапия при остром и хроническом риносинусите: тенденции последнего десятилетия / О.А. Иванченко, А.С. Лопатин // Рос. ринология. – 2012. – № 4. – С. 35-39.
24. Иванченко, О.А. Хронический риносинусит: эпидемиология, классификация, этиология, патогенез. Современный взгляд на проблему / О.А. Иванченко, А.С. Лопатин // Вестн. оториноларингологии. – 2012. – № 2. – С. 91-96.
25. Карюк, Ю.А. К рентгенологической диагностике патологии околоносовых пазух / Ю.А. Карюк // Вестн. оториноларингологии. – 2009. – № 3. – С. 47-50.
26. Кеннеди, В. Руководство по лечению хронического синусита / В. Кеннеди, Р. Янгс // Лечащий врач. – 1999. – № 2-3. – С. 56-60.
27. Кишковский, А.Н. Атлас укладок при рентгенологических исследованиях / А.Н. Кишковский, Л.А. Тютин, Г.Н. Есиновская. – Л.: Медицина, 1987. – 520 с.
28. Косяков, С.Я. Современная диагностика и лечение отитов и риносинуситов согласно международным стандартам: учеб. пособие для врачей / С.Я. Косяков, Г.З. Пискунов, А.Г. Атанесян. – М., 2007. – 33 с.
29. Котова, Е.Н. Возрастные этапы пневматизации клиновидной пазухи у детей по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии / Е.Н. Котова, М.Р. Богомилский // Вестн. оториноларингологии. – 2011. – № 1. – С. 48-51.



- 30.Крюков, А.И. Терапия острого бактериального верхнечелюстного синусита: исследование эффективности и безопасности амоксициллина/клавуланата / А.И. Крюков, А.А. Сединкин // Справочник поликлинического врача. – 2006. – Т. 4, № 8. – С. 66-72.
- 31.Кунельская, В.Я. Современное состояние вопроса диагностики и лечения грибковых заболеваний ЛОР органов / В.Я. Кунельская // Вестн. оториноларингологии. – 2009. – № 4. – С. 75-78.
- 32.Лазаревич, И.Л. Острый риносинусит: диагностика, лечение / И.Л. Лазаревич, В.С. Козлов // Вестн. оториноларингологии. – 2013. – № 5. – С. 88-92.
- 33.Лечебная тактика при риногенных орбитальных осложнениях / С.З. Пискунов [и др.] // Рос. ринология. – 1995. – № 2. – С. 48-49.
- 34.Лопатин, А.С. Грибковые заболевания полости носа и околоносовых пазух: современное состояние проблемы / А.С. Лопатин // Актуальные проблемы современной ринологии. – М., 1997. – С. 39-48.
- 35.Лопатин, А.С. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа: Руководство для врачей / А.С. Лопатин, И.А. Александрова, В.П. Гамов. – М.: Литера, 2011. – С. 48-64.
- 36.Маркелов, О.А. Алгоритм построения моделей логистической регрессии при малом объеме данных / О.А. Маркелов, Б.И. Смирнов // Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ». Спец. вып. – 2010. – Вып. 1. – С. 32-36.
- 37.Медицинские стандарты амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи в оториноларингологии / В.Т. Пальчун [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2005. – № 3. – Р. 4-9.
- 38.Микробный пейзаж верхнечелюстных пазух и среднего носового хода при хроническом риносинусите / А.С. Лопатин [и др.] // Рос. ринология. – 2013. – № 4. – С. 4-8.
- 39.Михайлов, И.Б. Рациональная антибактериальная терапия детей и взрослых в амбулаторной практике и стационаре: Метод. пособие для врачей / И.Б. Михайлов, И.М. Косенко. – СПб., 2008. – 48 с.

40. Носуля, Е.В. Клинические аспекты антибиотикотерапии острого синусита / Е.В. Носуля // Лечащий врач. – 2011. – № 9. – С. 102-108.
41. Огородникова, Е.В. Международные требования к лечебным подразделениям, проводящим лечение онкогематологических больных / Е.В. Огородникова // Проблемы раннего постцитостатического периода. – М., 2002.
42. Основные принципы иммунокорректирующей терапии в оториноларингологии / М.С. Плужников [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2008. – № 4. – С. 7-12.
43. Особенности антибактериальной терапии бактериального риносинусита / В.Ф. Антонив [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2012. – № 6. – С. 63-66.
44. Особенности формирования хронического воспаления в верхнечелюстной пазухе / В.Т. Пальчун [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2011. – № 2. – С. 5-7.
45. Острый бактериальный риносинусит у военнослужащих: этиология, чувствительность к антибиотикам и эффективность антимикробной терапии / А.В. Колосов [и др.] // Клинич. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2009. – № 11 (1). – С. 14-21.
46. Острый бактериальный риносинусит: современные подходы к диагностике и антибактериальной терапии в амбулаторных условиях / А.А. Тарасов [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2003. – № 2. – С. 41-45.
47. Пальчун, В.Т. Оториноларингология / В.Т. Пальчун, А.И. Крюков. – М.: Медицина, 2001. – 615 с.
48. Пальчун, В.Т. Целесообразность и эффективность антибактериальной терапии в ЛОР-практике / В.Т. Пальчун, Л.А. Лучихин // Вестн. оториноларингологии. – 2006. – № 3. – С. 27-30.
49. Пискунов, Г.З. Клиническая ринология / Г.З. Пискунов, С.З. Пискунов. – М.: Миклош, 2002. – 400 с.

50. Проблема госпитальной инфекции в условиях ЛОР-стационара / В.Т. Пальчун [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2005. – № 6. – С. 4-7.
51. Профилактические режимы ведения больных и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга / С.Н. Абдусаламов [и др.] // Клинич. онкогематология. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 21-29.
52. Птушкин, В.В. Современные возможности лечения фебрильной нейтропении / В.В. Птушкин, М.А. Волкова // Рус. мед. журн. – 1998. – Т. 6, № 22. – С. 12-18.
53. Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом: достигим ли консенсус? / В.М. Свистушкин [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 11. – С. 2-7.
54. Риносинусогенные орбитальные осложнения: распространенность и принципы лечения / А.О. Гюсан [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2010. – № 4. – С. 64-67.
55. Румянцев, А.Г. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях: Руководство для врачей / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, Е.В. Самочатова. – М.: Медпрактика, 2006. – 504 с.
56. Румянцев, А.Г. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан. – М.: МИА, 2003. – 910 с.
57. Рязанцев, С.В. Острые синуситы / С.В. Рязанцев // Оториноларингология. Нац. руководство / под ред. Пальчуна В.Т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 734 с.
58. Рязанцев, С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов / С.В. Рязанцев, Н.Н. Науменко, Г.П. Захарова. – СПб.: 2005. – 38 с.
59. Синуситы: современный взгляд на проблему лечения / В.С. Козлов [и др.] // Справочник поликлинического врача. – 2004. – Т. 4, № 2. – С. 78-81.
60. Состояние проблемы трансплантации гемопоэтических клеток в России / Л.П. Менделеева [и др.] // Онкогематология. – 2007. – № 3. – С. 38-45.

61. Страчунский, Л.С. Антибактериальная терапия синусита у детей / Л.С. Страчунский, М.Р. Богомильский // Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста в фармакотерапии болезней ЛОР-органов. – М.: Медицина, 2001. – С. 17-21.
62. Сыртланов, А.Р. Хирургические методы лечения риногенных орбитальных осложнений у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Сыртланов Айрат Раисович. – Самара, 2002. – 21 с.
63. Тец, В.В. Инфекции в оториноларингологии / В.В. Тец, Г.В. Тец. – СПб: Мир науки, 2013. – 195 с.
64. Украинцев, Ю.Г. Информационные технологии лучевой диагностики для первичного звена здравоохранения / Ю.Г. Украинцев, А.П. Борисенко, К.Г. Кармакулов // Радиология 2006: Материалы VII Всерос. науч. форума. – М., 2006. – С. 240-241.
65. Шеврыгин, Б.В. Справочник по оториноларингологии / Б.В. Шеврыгин. – М.: Кронпресс, 1998. – 471 с.
66. Эффективность бактериофагов при лечении внутрибольничных инфекций у больных с ожогами / Е.Б. Лазарева [и др.] // Стерилизация и госпитальные инфекции. – 2007. – № 2. – С. 4850.
67. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis / R.D. DeShazo [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1997. – Vol. 123, № 11. – P. 1181-1188.
68. A randomized study assessing the systematic search of maxillary sinusitis in mechanically ventilated patients / L. Holzapfel [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 159, № 3. – P. 695-701.
69. A rational approach to the evaluation and treatment of the infected patient in the intensive care unit / J.F. Avecillas [et al.] // Clin. Chest Med. – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 645-669.
70. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians / D.Y. Wang [et al.] // Rhinology. – 2011. – Vol. 49, № 3. – P. 264-271.

71. Acquired ciliary abnormalities of nasal mucosa in marrow recipients / C. Cordonnier [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 1996. – Vol. 17, № 4. – P. 611-616.
72. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi / D. Diekema [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41, № 8. – P. 3623-3626.
73. Activity of ceftaroline against recent emerging serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the United States / M.R. Jacobs [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, № 6. – P. 2716-2719.
74. Acute invasive fungal rhinosinusitis: our experience with 19 patients / A.E. Suslu [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2009. – Vol. 266, № 1. – P. 77-82.
75. Acute optic nerve infarction demonstrated by diffusion-weighted imaging in a case of rhinocerebral mucormycosis / S. Mathur [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2007. – Vol. 28, № 3. – P. 489-490.
76. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group / E.O. Meltzer [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 106, № 4. – P. 630-637.
77. Adelson, R.T. Fungal rhinosinusitis: state-of-art diagnosis and treatment / R.T. Adelson, B.F. Marple // *J. Otolaryngol.* – 2005. – Vol. 34, Suppl. 1. – P. 18-23.
78. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology / M.S. Benninger [et al.] // *Otolaryngology.* – 2003. – Vol. 129, № 3. – P. 1-32.
79. Advantages of treatment with bromhexine in acute sinus inflammation in children. Randomized double-blind study versus placebo / V. Tarantino [et al.] // *Minerva Pediatr.* – 1988. – Vol. 40, № 11. – P. 649-652.
80. Ah-See, K.W. Sinusitis and its management / K.W. Ah-See, A.S. Evans // *BMJ.* – 2007. – Vol. 334, № 7589. – P. 358-361.
81. 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. – Vol. 37, № 5. – P. 439-449.
82. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) the American Academy of Otolaryngic Allergy (AAOA) the American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery (AAO-HNS) the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) the American Rhinologic Society (ARS) Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care / E. O. Meltzer [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 114, Suppl. 6. – P. 155-212.
83. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update / R.G. Slavin [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116, Suppl. 6. – P. 13-47.
84. An approach to fulminant invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised host / M.B. Gillespie [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1998. – Vol. 124, № 5. – P. 520-526.
85. Anselmo-Lima, W.T. Complications of rhinosinusitis / W.T. Anselmo-Lima, A.A. Velasco e Cruz // *Otorhinolaryngology: principles and practice.* – Artmed, 2006. – P. 673-679.
86. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis / E. Robenshtok [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, № 34. – P. 5471-5489.
87. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis / J.B. Anon [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2004. – Vol. 130, № 1. – P. 1-45.
88. Antin, J. *Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation* / J. Antin, D. Yolín Raley. – Cambridge Univ. Press, 2009. – P. 100-114.
89. Appelbaum, F.R. Hematopoietic-cell transplantation at 50 / F.R. Appelbaum // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 15. – P. 1472-1475.

90. Are antibiotics beneficial for patients with sinusitis complaints? A randomized double-blind clinical trial / D.J. Merenstein [et al.] // *Fam. Pract.* – 2005. – Vol. 54, № 2. – P. 144-151.
91. Aydogdu, H. Airborne fungi in child day care centers in Edirne City, Turkey / H. Aydogdu, A. Asan // *Environ. Monit. Assess.* – 2008. – Vol. 147, № 1-4. – P. 423-444.
92. Bacigalupo, A. Second EBMT Workshop on reduced intensity allogeneic hemopoietic stem cell transplants (RIHSCT) / A. Bacigalupo // *Bone Marrow Transplant.* – 2002. – Vol. 29, № 3. – P. 191-195.
93. Bartlett, J.G. IDCP guidelines: management of upper respiratory tract infections / J.G. Bartlett // *Infect. Dis. Clin. Practice.* – 1997. – Vol. 6, № 4. – P. 212-220.
94. Berlinger, N.T. Sinusitis in immunodeficient and immunosuppressed patients / N.T. Berlinger // *Laryngoscope.* – 1985. – Vol. 95, № 1. – P. 29-33.
95. Bhattacharyya, N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis / N. Bhattacharyya // *Laryngoscope.* – 2006. – Vol. 116, № 1. – P. 1-22.
96. Blood hematopoietic stem cells biology and transplantation / E. Gluckman [et al.] // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 1999. – P. 1-14.
97. Bostrom, L. Viral infections. Major transplant related problems / L. Bostrom, O. Ringden // *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation.* – Cambridge Univ. Press, 2000. – P. 758-782.
98. British Society for Allergy and Clinical Immunology BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis / G.K. Scadding [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2008. – Vol. 38, № 2. – P. 260-275.
99. Brook, I. Current issues in the management of acute bacterial sinusitis in children / I. Brook // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2007. – Vol. 71, № 11. – P. 1653-1661.
100. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in early leukaemias: An EBMT 148 analysis of lethal infectious complications and

- changes over calendar time / A. Gratwohl [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2005. – Vol. 36, № 9. – P. 757-769.
101. Change in stem cell source for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe: a report of the EBMT activity survey 2003 / A. Gratwohl [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2005. – Vol. 36, № 7. – P. 575-590.
102. Characterization of Regulatory Dendritic Cells That Mitigate Acute Graft-versus-Host Disease in Older Mice Following Allogeneic Bone Marrow Transplantation / S.M. Scroggins [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 9. – P. 751-758.
103. Childs, R.W. Nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem-cell transplantation as immunotherapy for malignant diseases / R.W. Childs // *Cancer J.* – 2000. – Vol. 6, № 3. – P. 179-187.
104. Chronic Graft Versus Host Disease (GVHD) in Children / K. Baird [et al.] // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2010. – Vol. 57, № 1. – P. 297-322.
105. Chronic GVHD: predictive factor for rhinosinusitis in bone marrow transplantation / E. Ortiz [et al.] // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* – 2006. – Vol. 72, № 3. – P. 328-332.
106. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA(2)LEN study / D. Hastan [et al.] // *Allergy.* – 2011. – Vol. 66, № 9. – P. 1216-1223.
107. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years / E.R. Wald [et al.] // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 132, № 1. – P. 262-280.
108. Clinical practice guideline: adult sinusitis / R.M. Rosenfeld [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2007. – Vol. 137, Suppl. 3. – P. 1-31.
109. Clinical spectrum of acute rhinosinusitis among atopic and nonatopic children in Taiwan / S.W. Lin [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2012. – Vol. 76, № 1. – P. 70-75.
110. Clinical study and literature review of nasal irrigation / L.T. Tomooka [et al.] // *Laryngoscope.* – 2000. – Vol. 110, № 7. – P. 1189-1193.



111. Clinical utility of computed tomography screening of chest, abdomen, and sinuses before hematopoietic stem cell transplantation: the St. Jude experience / K.A. Kasow [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2009. – Vol. 15, № 4. – P. 490-495.
112. Clinicalradiologic correlation in chronic sinusitis / A.M. Vargas-Aguayo [et al.] // *Cir. Cir.* – 2003. – Vol. 71, № 5. – P. 359-362.
113. Combination of polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis / C. Reed [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 47, № 3. – P. 364-371.
114. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials / M.E. Falagas [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 8, № 9. – P. 543-552.
115. Comparison of cefuroxime with or without intra-nasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial / R.J. Dolor [et al.] // *JAMA.* – 2001. – Vol. 286. – P. 3097-3105.
116. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands / F.S. Hansen [et al.] // *Fam. Pract.* – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 147-153.
117. Complications of rhinosinusitis / M. Neves [et al.] // *Rhinology and Endoscopic Surgery of the Paranasal Sinuses.* – 2006. – P. 243-255.
118. Computed tomographic findings in patients with invasive fungal sinusitis / J.M. DelGaudio [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2003. – Vol. 129, № 2. – P. 236-240.
119. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis / E.R. Groppo [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2011. – Vol. 137, № 10. – P. 1005-1010.
120. Conrad, D.A. Management of acute bacterial rhinosinusitis / D.A. Conrad, H.B. Jenson // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2002. – Vol. 14, № 1. – P. 86-90.
121. Conservative treatment in rhinosinusitis orbital complications in children aged 2 years and younger / E. Eviatar [et al.] // *Rhinology.* – 2008. – Vol. 46, № 4. – P. 334-337.

122. Considering multidrug resistant nosocomial sinusitis in intensive care unit patients as a cause of pyrexia / S.K. Aggarwal [et al.] // Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci. – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 163.
123. Copelan, E.A. Haematopoietic stem-cell transplantation / E.A. Copelan // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354, № 17. – P. 1813-1826.
124. Culturable airborne fungi in outdoor environments in Beijing, China / Z.G. Fang [et al.] // Sci. Total Environ. – 2005. – Vol. 350, № 1. – P. 47-58.
125. Decongestant effects of nasal xylometazoline and mometasone furoate in persistent allergic rhinitis / M.L. Barnes [et al.] // Rhinology. – 2005. – Vol. 43, № 4. – P. 291-295.
126. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis / G. Chamilos [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 47, № 4. – P. 503-509.
127. DelGaudio, J.M. An early detection protocol for invasive fungal sinusitis in neutropenic patients successfully reduces extent of disease at presentation and long term morbidity / J.M. DelGaudio, L.A. Clemson // Laryngoscope. – 2009. – Vol. 119, № 1. – P. 180-183.
128. Density and molecular epidemiology of *Aspergillus* in air and relationship to outbreaks of *Aspergillus* infection / A. Leenders [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1999. – Vol. 37, № 6. – P. 1752-1757.
129. DeShazo, R.D. Fungal sinusitis / R.D. DeShazo, K. Chapin, R.E. Swain // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337, № 4. – P. 254-259.
130. DeShazo, R.D. Syndromes of invasive fungal sinusitis / R.D. DeShazo // Med. Mycol. – 2009. – Vol. 47, Suppl. 1. – P 309-314.
131. Devillier, P. Pharmacologie des anti-inflammatoires non-steroidiens et pathologies ORL / P. Devillier // Presse Med. – 2001. – Vol. 30, № 1. – P. 70-79.
132. Diagnosis and management of chronic rhinosinusitis in adults / B. F. Marple [et al.] // Postgrad. Med. – 2009. – Vol. 121, № 6. – P. 121-139.
133. Diagnosis and treatment of uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis: summary of the Agency for Health Care Policy and Research evidence-based

- report / M.S. Benninger [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2000. – Vol. 122, № 1. – P. 1-7.
134. Early infectious complications in autologous bone marrow transplantation: a review of 219 patients / S.B. Mossad [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 1996. – Vol. 18, № 2. – P. 265-271.
135. Eccles, R. Efficacy and safety of single and multiple doses of pseudoephedrine in the treatment of nasal congestion associated with common cold / R. Eccles, M.S. Jawad // *Am. J. Rhinol.* – 2005. – Vol. 19, № 1. – P. 25-31.
136. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis / A.S. Nayak [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2002. – Vol. 89, № 3. – P. 271-278.
137. Effectiveness of antibiotics for acute sinusitis in real-life medical practice / P. Blin [et al.] // *Br. J. Clin. Pharm.* – 2010. – Vol. 70, № 3. – P. 418-428.
138. Effectiveness of erdosteine, a second generation mucolytic agent, in children with acute rhinosinusitis: a randomized, placebo controlled, double-blinded clinical study / E. Unuvar [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2010. – Vol. 99, № 4. – P. 585-589.
139. Eggimann, P. Infection control in the ICU / P. Eggimann, D. Pittet // *Chest.* – 2001. – Vol. 120, № 6. – P. 2059-2093.
140. Endonasal treatment of acute invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised pediatric hematology-oncology patients / O. Tarkan [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2012. – Vol. 76, № 10. – P. 1458-1464.
141. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis / G. Petrikos [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 54, Suppl. 1. – P. 23-34.
142. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases / M.M. Roden [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41, № 5. – P. 634-653.
143. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections / J. Kriengkauykiat [et al.] // *Clin. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 3. – P. 175-191.

144. Epidemiology of nosocomial fungal infections: Invasive aspergillosis and the environment / V. Bergh [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 34, № 3. – P. 221-227.
145. Epstein, V.A. Invasive fungal sinusitis and complications of rhinosinusitis / V.A. Epstein, R. Kern // *Otolaryngol. Clin. North Am.* – 2008. – Vol. 41, № 3. – P. 497-524.
146. 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. – Vol. 37, № 5. – P. 439-449.
147. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps / W.J. Fokkens [et al.] // *Rhinology.* – 2007. – Vol. 45, № 20. – P. 1-139.
148. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 / W.J. Fokkens [et al.] // *Rhinology.* – 2012. – Vol. 50, Suppl. 23. – P. 1-329.
149. Evaluation of sinusitis in the intensive care unit patient / I.G. Skoulas [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2003. – Vol. 128, № 4. – P. 503-509.
150. Factors affecting thymic function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / K. Weinberg [et al.] // *Blood.* – 2001. – Vol. 97, № 5. – P. 1458-1466.
151. Forty years of haematopoietic stem cell transplantation: a review of the Basel experience / A. O'Meara [et al.] // *Swiss Med. Wkly.* – 2014. – Vol. 144. – w13928.
152. Fungal rhinosinusitis and imaging modalities / I.R. Gorovoy [et al.] // *J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 26, № 4. – P. 419-426.
153. Fungal Rhinosinusitis: A Retrospective Microbiologic and Pathologic Review of 400 Patients at a Single University Medical Center / K.T. Montone [et al.] // *Int. J. Otolaryngol.* – 2012. – 684835. – doi: 10.1155/2012/684835.
154. Geiss, H.K. Nosocomial sinusitis / H.K. Geiss // *Intensive Care Med.* – 1999. – Vol. 25, № 10. – P. 1037-1039.

155. Giralt, S. Principles and overview of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / S. Giralt, M.R. Bishop // *Cancer Treat Res.* – 2009. – Vol. 144, № 1. – P. 1-21.
156. Gratwohl, A. EBMT Survey On Transplant Activity / A. Gratwohl, H. Baldomero. – Basel, 2010.
157. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients / C.A. Dykewicz [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2001. – Vol. 7, № 1. – P. 19-22.
158. Hadley, J.A. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis / J.A. Hadley, M.A. Pfaller // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 57, Suppl. 3. – P. 47S-54S.
159. Hematopoietic stem cell transplantation A Global Perspective / A. Gratwohl [et al.] // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303, № 16. – P. 1617-1624.
160. Histological features of the nasal mucosa in hematopoietic stem cell transplantation / E. Ortiz [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy.* – 2011. – Vol. 25, № 5. – P. 191-195.
161. Horowitz, M.M. Uses and growth of haematopoietic cell transplantation / M.M. Horowitz // *Haematopoietic Cell Transplantation.* – 3<sup>rd</sup> ed. – Oxford: Wiley-Blackwell, 2003. – P. 9-15.
162. Hospital-acquired sinusitis is a common cause of fever of unknown origin in orotracheally intubated critically ill patients / A.R. Van Zanten [et al.] // *Crit. Care.* – 2005. – Vol. 9, № 5. – P. 583-590.
163. Hosseini, S.M. Rhinocerebral mucormycosis: pathways of spread / S.M. Hosseini, P. Borghei // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2005. – Vol. 262, № 11. – P. 932-938.
164. Howells, R.C. Usefulness of computed tomography and magnetic resonance in fulminant invasive fungal rhinosinusitis / R.C. Howells, H.H. Ramadan // *Am. J. Rhinol.* – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 255-261.

165. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults / A.W. Chow [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 54, № 8. – P. 72-112.
166. Imamura, R. Microbiology of sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation / R. Imamura, R. Voegels, F. Sperandio // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1999. – Vol. 120, № 2. – P. 279-282.
167. Impact of surgical treatment on paranasal fungal infection in bone marrow transplant patients / C.A. Kennedy [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1997. – Vol. 116, № 6, Pt.1. – P. 610-616.
168. In vitro activities of voriconazole, fluconazole, and itraconazole against 566 clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* from the United States and Africa / M.A. Pfaller [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 1999. – Vol. 43, № 1. – P. 169-170.
169. Incidental sinusitis in a pediatric intensive care unit / M. Brooke [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 13, № 2. – P. 10.
170. Infection control and prevention in bone marrow transplant patients / T.M. Perl [et al.] // Hospital Epidemiology and Infection Control. – 2<sup>nd</sup> ed. – Philadelphia, 1999. – P. 803-844.
171. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO) / H. Einsele [et al.] // Ann Hematol. – 2003. – Vol. 82, Suppl. 2. – P. 175-185.
172. Intercurrent infectious diseases in post-stem cell transplant patients: paranasal sinusitis / C. Mortellaro [et al.] // J. Craniofac. Surg. – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 153-157.
173. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management / E. Bayonne [et al.] // Rhinology. – 2009. – Vol. 47, № 1. – P. 59-65.

174. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children / G. Yilmaz [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2000. – Vol. 257, № 5. – P. 256-259.
175. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children / I.B. Barlan [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 1997. – Vol. 78, № 6. – P. 598-601.
176. Intranasal corticosteroid use is associated with lower rates of bacterial recover in chronic Rhinosinusitis / M. Desrosiers [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2007. – Vol. 136, № 4. – P. 605-609.
177. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotics therapy for sinusitis / E. O. Meltzer [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1993. – Vol. 92, № 6. – P. 812-823.
178. Invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised patients / W.T. Anselmo-Lima [et al.] // *Rhinology.* – 2004. – Vol. 42, № 3. – P. 141-144.
179. Invasive fungal sinusitis in patients with hematological malignancy: 15 years experience in a single university hospital in Taiwan / C.Y. Chen [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2011. – Vol. 11. – P. 250-259.
180. Invasive fungal sinusitis of isolated sphenoid sinus in immunocompetent subjects / H. Chopra [et al.] // *Mycoses.* – 2006. – Vol. 49, № 1. – P 30-36.
181. Invasive fungal sinusitis: a 15-year review from a single institution / S.L. Parikh [et al.] // *Am. J. Rhinol.* – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 75-81.
182. Judicious antibiotic use and intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis / C.B. Small [et al.] // *Am. J. Med.* – 2007. – Vol. 120, № 4. – P. 289-294.
183. Kalyoncu, F. Relationship between airborne fungal allergens and meteorological factors in Manisa City, Turkey / F. Kalyoncu // *Environ. Monit. Assess.* – 2010. – Vol. 165, № 1-4. – P. 553-558.
184. Kennedy, D.W. Acute and chronic sinusitis: etiology, management, and outcomes / D.W. Kennedy, E.R. Thaler // *Infec. Dis. Clin. Pract.* – 1997. – Vol. 6, № 1. – P. 49-58.

185. Klossek, J.M. Update on treatment guidelines for acute bacterial sinusitis / J.M. Klossek, P. Federspil // *Int. J. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 59, № 2. – P. 230-238.
186. Kortbus, M.J. Sinusitis and fever of unknown origin / M.J. Kortbus, K.C. Lee // *Otolaryngol. Clin. North Am.* – 2004. – Vol. 37, № 2. – P. 339-346.
187. Kountakis, S.E. Middle meatal vs antral lavage cultures in intensive care unit patients / S.E. Kountakis, I.G. Skoulas // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2002. – Vol. 126, № 4. – P. 377-381.
188. Lanza, D.C. Adult rhinosinusitis defined / D.C. Lanza, D.W. Kennedy // *Otolaryngol. Head Neck. Surg.* – 1997. – Vol. 117, № 1. – P. 1-7.
189. Le Annie, V. Making the call: the diagnosis of acute community-acquired bacterial sinusitis / V. Le Annie, R.A. Simon // *Am. J. Rhinol.* – 2006. – Vol. 20, № 6. – P. 658-661.
190. Leather, H.L. Infections following hematopoietic stem cell transplantation / H.L. Leather, J.R. Wingard // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2001. – Vol. 15, № 2. – P. 483-520.
191. Longitudinal analysis of antibody response to immunization in paediatric survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation / H. Inaba [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2012. – Vol. 156, № 1. – P. 109-117.
192. Lund, V.J. Staging for chronic rhinosinusitis / V.J. Lund, D.W. Kennedy // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1997. – Vol. 117, № 1. – P. 35-40.
193. Lund, V.J. Staging in Rhinosinusitis / V.J. Lund, I.S. Mackay // *Rhinology.* – 1993. – Vol. 31, № 4. – P. 183-184.
194. Marlene, D. Intravenous antibiotics in sinusitis / D. Marlene // *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1999. – Vol. 7, № 1. – P. 7-11.
195. Martino, R. Invasive fungal infections in hematology: new trends / R. Martino, M. Subira // *Ann. Hematol.* – 2002. – Vol. 81, № 5. – P. 233-243.
196. Meng, L. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China: where we are and where to go / L. Meng, X.J. Huang // *J. Hematol. Oncol.* – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 10.



197. Meyers, J.D. Infection in bone marrow transplant recipients / J.D. Meyers // *Am. J. Med.* – 1986. – Vol. 81, № 1. – P. 27-38.
198. Microbiology of the maxillary and ethmoid sinuses in patients with chronic rhinosinusitis submitted to functional endoscopic sinus surgery / J.F. Nigro [et al.] // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* – 2006. – Vol. 72, № 2. – P. 217-222.
199. Mirza, N. Diagnosis and management of rhinosinusitis before schedule immunosuppression / N. Mirza, D.C. Lanza // *Otolaryngol. Clin. North Am.* – 2000. – Vol. 33, № 2. – P. 313-321.
200. Mucormycosis in hematologic malignancies: an emerging fungal infection / A. Nosari [et al.] // *Haematologica.* – 2000. – Vol. 85, № 10. – P. 1068-1071.
201. Mucormycosis in the Eastern Mediterranean: A seasonal disease / M. R. Al-Ajam [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2006. – Vol. 134, № 2 – P. 341-346.
202. Mycological profile of fungal sinusitis: An audit of specimens over a 7-year period in a tertiary care hospital in Tamil Nadu / R.C. Michael [et al.] // *Ind. J. Pathol. Microbiol.* – 2008. – Vol. 51, № 4. – P. 493-496.
203. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report / M.H. Jagasia [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 389-401.
204. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report / H.M. Shulman [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 589-603.
205. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2014 Biomarker Working Group Report / S. Paczesny [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 21, № 5. – P.780-792.
206. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary

- Therapy and Supportive Care Working Group Report / P.A. Carpenter [et al.] // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2015. – Vol. 21, № 7. – P.1167-1187.
207. National Trends in Visit Rates and Antibiotic Prescribing for Children With Acute Sinusitis / J. Daniel [et al.] // *Hersh Pediatrics*. – 2011. – Vol. 127, № 1. – P. 28-34.
208. Nichols, R.L. Management of bacterial complications in critically ill patients / R.L. Nichols, I.I. Raad // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 33, № 3. – P. 121-130.
209. Nosocomial sinusitis in an intensive care unit: a microbiological study / L.L. Balsalobre Filho [et al.] // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* – 2011. – Vol. 77, № 1. – P. 102-106.
210. Nosocomial sinusitis with isolation of anaerobic bacteria in ICU patients / G. Le Moal [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1999. – Vol. 25, № 10. – P. 1066-1071.
211. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management / B. Spellberg [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2005. – Vol. 18, № 3. – P. 556-569.
212. Orbital complications of rhinosinusitis / J. Stojanovic [et al.] // *Acta Chir. Iugosl.* – 2009. – Vol. 56, № 3. – P. 121-125.
213. Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Hematological Malignancies / M.F. Zahid [et al.] // *Int. J. Hematol. Oncol. Stem Cell Res.* – 2014. – Vol. 8, № 4. – P. 30-38.
214. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis / S. L. Spector [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1998. – Vol. 102, № 6, Pt.2. – P. 107-144.
215. Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging / A. Kristo [et al.] // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 111, № 5, Pt. 1. – P. 586-589.
216. Paranasal sinuses of patients with acute graft-versus-host disease / J.H. Deutsch [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 1995. – Vol. 16, № 6. – P. 1287-1291.

217. Paranasal sinusitis following allogenic bone marrow transplant / D. G. Savage [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 1997. – Vol. 19, № 1. – P. 55-59.
218. Pasquini, M. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: part I – CIBMTR Summary Slides, 2007 / M. Pasquini, L. Schneider // *CIBMTR Newsletter.* – 2007. – Vol. 13, № 1. – P. 5-9.
219. Piatt, J.H. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study / J.H. Piatt // *J. Neurosurg. Pediatr.* – 2011. – Vol. 7, № 6. – P. 567-574.
220. Prevalence of invasive fungal disease in hematological patients at a tertiary university hospital in Singapore / S.Y. Lee [et al.] // *BMC Res. Notes.* – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 42-46.
221. Prevalence of serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* among isolates from U.S. children in 2005-2006 and activity of faropenem / I.A. Critchley [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52, № 7. – P. 2639-2643.
222. Prevention of nosocomial maxillary sinusitis in the ICU: the effects of topically applied alpha-adrenergic agonists and corticosteroids / I. Pneumatikos [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2006. – Vol. 32, № 4. – P. 532-537.
223. Prognostic value of sinus CT scan in hematopoietic stem cell transplantation / E. Ortiz [et al.] // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* – 2010. – Vol. 76, № 5. – P. 618-622.
224. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001 – 2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database / D. P. Kontoyiannis [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 50, № 8. – P. 1091-1100.
225. Quantitative and qualitative differences in use and trends of hematopoietic stem cell transplantation: a Global Observational Study / A. Gratwohl [et al.] // *Haematologica.* – 2013. – Vol. 98, № 8. – P. 1282-1290.
226. Ramadan, H.H. An update on otolaryngology in critical care / H.H. Ramadan, A.A. El Solh // *Am. J. Respir. Crit. Care.* – 2004. – Vol. 169, № 12. – P. 1273-1277.

227. Relationship between clinical sinusitis symptoms and sinus CT severity in pediatric post bone marrow transplant and immunocompetent patients / S. Arulrajah [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 171, № 2. – P. 375-381.
228. Relationship between environmental fungal contamination and the incidence of invasive aspergillosis in haematology patients / C. Alberti [et al.] // *J. Hosp. Infect.* – 2001. – Vol. 48, № 3. – P. 198-206.
229. Relationship between indoor and outdoor airborne fungal spores, pollen, and (1 $\alpha$ 3)-b-d-glucan in homes without visible mold growth / T. Lee [et al.] // *Aerobiologia.* – 2006. – Vol. 22. – P. 227-236.
230. Response of 443 Patients to Steroids as Primary Therapy for Acute Graft-versus-Host Disease: Comparison of Grading Systems / M.L. MacMillan [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2002. – Vol. 8, № 7. – P.387-394.
231. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation; focus on increasing use of unrelated donors / A. Gratwohl [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2007. – Vol. 37, № 2. – P. 71-87.
232. Retrospective analysis of paranasal sinusitis in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation / Y.W. Won [et al.] // *Int. J. Hematol.* – 2011. – Vol. 93, № 3. – P. 383-388.
233. Rhinocerebral mucormycosis complicated by internal carotid artery thrombosis in a pediatric patient with type 1 diabetes mellitus: a case report and review of the literature / J.H. Simmons [et al.] // *Pediatr. Diabetes.* – 2005. – Vol. 6, № 4. – P. 234-238.
234. Rhino-cerebral zygomycosis after allogeneic transplant: case report and literature review / A. Tănase [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 715-718.
235. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis with different cerebral involvements: infarct, hemorrhage, and ophthalmoplegia / Z. Koc [et al.] // *Int. J. Neurosci.* – 2007. – Vol. 117, № 12. – P. 1677-1690.

236. Rhinosinusitis Initiative Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials / E.O. Meltzer [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 118, Suppl. 5. – P. 17-61.
237. Rhinosinusitis: evidence and experience / W.T. Anselmo-Lima [et al.] // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* – 2015. – Vol. 81, № 1. – P. 1-49.
238. Risk factors for post-stem cell transplant sinusitis / A.M. Thompson [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2002. – Vol. 29, № 3. – P. 257-261.
239. Risk factors in the development of acute sinusitis in immunocompromised patient / G.Y. Shaw [et al.] // *Am. J. Rhinol.* – 1991. – Vol. 5. – P. 103-108.
240. Role of middle turbinate biopsy in the diagnosis of fulminant invasive fungal rhinosinusitis / M.B. Gillespie [et al.] // *Laryngoscope.* – 2000. – Vol. 100, № 11. – P. 1832-1836.
241. Rosenfeld, R.M. Clinical practice guideline: adult sinusitis / R.M. Rosenfeld // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2007. – Vol. 137, Suppl. 3. – P. 365-377.
242. Schied, D.C. Acute Bacterial Rhinosinusitis in Adults: part I. Evaluation / D.C. Schied, R.M. Hamm // *Am. Fam. Physician.* – 2004. – Vol. 70, № 9. – P. 1685-1692.
243. Screening sinus CT scans in pediatric bone marrow transplant patients / K.R. Billings [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2000. – Vol. 52, № 3. – P. 253-260.
244. Seasonal variations in rhino-cerebral mucor infections / T. Shpitzer [et al.] // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2005. – Vol. 114, № 9. – P. 695-698.
245. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as treatment for leukemia, relapsing following a first transplant / I. Blau [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. – Vol. 25, № 1. – P. 41-45.
246. Shahid, S.K. Rhinosinusitis in Children / S.K. Shahid // *ISRN Otolaryngol.* – 2012. – P. 831-851. – doi:10.5402/2012/851831.
247. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults / P. Gehanno [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 32, № 6. – P. 679-684.

248. Shubert, M.S. Fungal rhinosinusitis: Diagnosis and therapy / M.S. Shubert // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2001. – Vol. 1. – P. 268-276.
249. Sinonasal aspergillosis in immunocompetent Indian children: An eight-year experience / A.K. Gupta [et al.] // Mycoses. – 2003. – Vol. 46, № 11-12. – P. 455-461.
250. Sinonasal disorders in hematopoietic stem cell transplantation / L.R. Bento [et al.] // Braz. J. Otorhinolaryngol. – 2014. – Vol. 80, № 4. – P. 285-289.
251. Sinonasal evaluation preceding hematopoietic transplantation / C.W. Moeller [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2011. – Vol. 144, № 5. – P. 796-801.
252. Sinonasal risk factors for the development of invasive fungal sinusitis in hematological patients: Are they important? / J. Ignacio Fernandez [et al.] // Allergy Rhinol. – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 6-11.
253. Sinus disease in the bone marrow transplant population: incidence, risk factors, and complications / T.Y. Shibuya [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1995. – Vol. 113, № 6. – P. 705-711.
254. Sinus surgery combined with antifungal therapy is effective in the treatment of invasive *Aspergillus* sinusitis in neutropenic patients with cancer / R.Y. Hachem [et al.] // Infection. – 2008. – Vol. 36, № 6. – P. 539-542.
255. Sinusitis in bone marrow transplantation / S. Yee [et al.] // South Med. J. – 1994. – Vol. 87, № 4. – P. 522-524.
256. Spatiotemporal distribution of airborne mould spores in apartments / O. Herbarth [et al.] // Mycol. Res. – 2003. – Vol. 107, № 11. – P. 1361-1371
257. Stein, M. Nosocomial sinusitis: a unique subset of sinusitis / M. Stein, E.S. Caplan // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 18, № 2. – P. 147-150.
258. Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation / M. Dettenkofer [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2003. – Vol. 31, № 9. – P. 795-801.
259. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 US

- surveillance study / M. R. Jacobs [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1999. – Vol. 43, № 8. – P. 1901-1908.
260. Tan, R. Pediatric sinusitis / R. Tan, S. Spector // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2007. – Vol. 7, № 6. – P. 421-426.
261. The BMT Data Book / R. Munker [et al.]. – 2<sup>nd</sup> ed. – Cambridge Univ. Press, 2009. – P. 357-378.
262. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study / L. Pagano [et al.] // *Haematologica.* – 2006. – Vol. 91, № 8. – P. 1068-1075.
263. The paranasal sinuses in CT-imaging: development from birth to age 25 / J. Spaeth [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 1997. – Vol. 39, № 1. – P. 25-40.
264. The paranasal sinuses of patients with acute graft-versus-host disease / J.H. Deutsch [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 1995. – Vol. 16, № 6. – P. 1287-1291.
265. The relation between fungal propagules in indoor air and home characteristics / P. Ren [et al.] // *Allergy.* – 2001. – Vol. 56, № 5. – P. 419-424.
266. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis / M. Lim [et al.] // *Rhinology.* – 2007. – Vol. 45, № 2. – P. 144-147.
267. The role of Chlamydia pneumoniae infection in children with chronic sinusitis / A. Cultrara [et al.] // *Arch. Otolaryngol.* – 2003. – Vol. 129, № 10. – P. 1094-1097.
268. The role of maxillary sinus puncture on the diagnosis and treatment of patients with hospital-acquired rhinosinusitis / J.A. Mendes Neto [et al.] // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* – 2012. – Vol. 78, № 4. – P. 35-41.
269. Thomas, E.D. Bone marrow transplantation: a review / E.D. Thomas // *Semin Haematol.* – 1999. – Vol. 36, № 4, Suppl. 7. – P. 95-103.
270. Traitement des signes fonctionnels des rhinosinusites maxillaires aiguës de l'adulte. Efficacité et tolérance de la prednisone administrée par voie orale

- pendant 3 jours / J.M. Klossek [et al.] // Presse Med. – 2004. – Vol. 33, № 5. – P. 303-309.
271. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory or intolerant to conventional therapy: an externally controlled trial / T.J. Walsh [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44, № 1. – P. 2-12.
272. Two years of a fungal aerobiocontamination survey in a Florentine haematology ward / G. Pini [et al.] // Eur. J. Epidemiol. – 2004. – Vol. 19, № 7. – P. 693-698.
273. Ventilator-associated sinusitis microbiological results of sinus aspirates in patients on antibiotics / B. Souweine [et al.] // Anesthesiology. – 2000. – Vol. 93, № 5. – P. 1255-1260.
274. Volumetric study in the development of paranasal sinuses by CT imaging in Asian: a pilot study / I.H. Park [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2010. – Vol. 74, № 12. – P. 1347-1350.
275. Wald, E.R. Beginning antibiotics for acute rhinosinusitis and choosing the right treatment / E.R. Wald // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2006. – Vol. 30, № 3. – P. 143-152.
276. WBMT, 1 millionth blood stem cell transplant marks major medical milestone [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: <https://bmdp.org/1-millionth-blood-stem-cell-transplant-marks-major-medical-milestone/>
277. Worrall, G. Acute sinusitis / G. Worrall // Can. Fam. Physician. – 2008. – Vol. 54, № 1. – P. 82-83.
278. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center / D.P. Kontoyiannis [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 30, № 6. – P. 851-856.