

Нервно-мышечные осложнения при терапии острого миелобластного лейкоза

Е.А.Политова^{1,2}, А.Г.Румянцев^{1,2}, Н.Н.Заваденко², М.А.Масчан¹,
О.А.Сердюк¹, Д.Н.Балашов¹, В.М.Делягин¹, С.П.Хомякова¹

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация

Цель. Оценка частоты, степени и клинической картины нервно-мышечных осложнений при остром миелобластном лейкозе в педиатрической практике.

Пациенты и методы. Обследовано 63 пациента в возрасте от 9 мес до 23 лет с диагнозом «Острый миелобластный лейкоз». 50 пациентам проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Терапия включала пуриновые аналоги, ингибиторы кальциневрина, этопозид, бортезомиб и глюкокортикоиды. Электронейромиография проведена 6 пациентам после трансплантации.

Результаты. Лекарственная полинейропатия зафиксирована у 39 (61,9%) пациентов, стероидная миопатия – у 22 (34,9%). Полинейропатия 1-й степени отмечена у 25 (64%) больных, 2-й – у 9 (23%), 3-й – у 5 (13%). По данным электронейромиографии, у пациентов после трансплантации имеет место смешанное поражение периферических нервов.

Заключение. Лекарственная полинейропатия и стероидная миопатия могут развиваться у пациентов с острым миелобластным лейкозом, главным образом, на фоне применения бортезомиба, ингибиторов кальциневрина и глюкокортикоидов.

Ключевые слова: аксональные нарушения, бортезомиб, глюкокортикоиды, острый миелобластный лейкоз, полинейропатия, стероидная миопатия

Neuromuscular complications in therapy of acute myeloid leukaemia

E.A.Politova^{1,2}, A.G.Rumyantsev¹, N.N.Zavadenko², M.A.Maschan¹,
O.A.Serdyuk¹, D.N.Balashov¹, V.M.Delyagin¹, S.P.Khomyakova¹

¹Dmitri Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The objective. Assessment of the incidence, severity and clinical picture of neuromuscular complications in acute myeloid leukaemia in paediatric practice.

Patients and methods. 63 patients aged 9 months to 23 years diagnosed with acute myeloid leukaemia were examined. 50 patients underwent transplantation of haemopoietic stem cells. Therapy included purine analogues, calcineurin inhibitors, etoposide, bortezomib and glucocorticoids. Electroneuromyography was performed in 6 patients after transplantation.

Results. Drug-induced polyneuropathy was found in 39 (61.9%) patients, steroid myopathy – in 22 (34.9%). Polyneuropathy grade 1 was noted in 25 (64%) patients, grade 2 in 9(23%), 3 – in 5 (13%). According to findings of electroneuromyography after transplantation, patients have mixed lesion.

Conclusion. Drug-induced polyneuropathy and steroid myopathy might develop in patients with acute myeloid leukaemia, mainly against the background of intake of bortezomib, calcineurin inhibitors and glucocorticoids.

Key words: axonal disorders, bortezomib, glucocorticoids, acute myeloid leukaemia, polyneuropathy, steroid myopathy

Для корреспонденции:

Политова Екатерина Алексеевна, врач-невролог Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570 (доб. 1780)

Статья поступила 29.10.2014 г., принята к печати 28.08.2015 г.

По сравнению с острым лимфобластным лейкозом, побочное действие химиопрепаратов, применяемых при терапии острого миелобластного лейкоза, изучено недостаточно.

В терапии миелобластного лейкоза используют препараты, некоторые из которых обладают нейротоксическими свойствами.

Известно, что пациентам с миелобластным лейкозом не назначают винкристин, вызывающий полинейропатию прак-

тически в 100% случаев при лимфобластном лейкозе. Основным препаратом в лечении миелобластного лейкоза, является цитарабин; в последнее время при резистентном варианте этого заболевания применяют бортезомиб. Иммуносупрессивную терапию после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток преимущественно проводят глюкокортикоидами, ингибиторами кальциневрина (такролимус и циклоспорин А) и бортезомибом.

Пуриновые аналоги (цитарабин, флударабин, кладрибин, клофарабин), ингибиторы кальциневрина и этопозид вызывают преимущественно сенсорную полинейропатию при низких дозах препаратов и сенсомоторную – при высоких. Описаны случаи острых аксональных моторных и демиелинизирующих полинейропатий [1–5]. Применение бортезомиба при миелобластном лейкозе в 53% случаев приводит к развитию полинейропатии [6].

Большинство применяемых препаратов оказывает прямое токсическое воздействие на аксон, а при высоких дозах – на миелиновую оболочку нервных волокон. По данным электронейромиографии (ЭНМГ), преимущественно поражаются аксоны сенсорных волокон, а при применении высоких доз появляются признаки демиелинизации доз [7]. Глюкокортикоиды вызывают стероидную миопатию в 41–60% случаев [8, 9].

Пациенты и методы

Под нашим наблюдением находились 63 пациента. На момент осмотра у всех был установлен диагноз «Острый миелобластный лейкоз»; они получали химио- или иммуносупрессивную терапию после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Из 5 пациентов с диагнозом «Вторичный миелобластный лейкоз» четверо по поводу первичного заболевания ранее получали: циклоспорин А ($n = 1$),

цитарабин ($n = 3$), флударабин ($n = 1$), пульс-терапию метипредом ($n = 1$), азацитидин ($n = 1$). Более подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

58 пациентов с первичным миелобластным лейкозом получали терапию по протоколам: «AML–MM–2006» ($n = 49$), «AML–2002» ($n = 1$), «AML–Ds–2006» ($n = 1$), «AML–BFM–87» ($n = 3$), «AML–BFM–2002» ($n = 1$), схема «7 + 3» ($n = 3$). В случае рецидива или при рефрактерном течении заболевания использовали противорецидивные «блоки» с клофарабином, флударабином, азацитидином и кладрибином.

Пятеро пациентов получали экспериментальные «блоки» с включением бортезомиба. В целом, у всех пациентов из препаратов, оказывающих токсическое действие на нервно-мышечный аппарат, применяли флударабин ($n = 23$), клофарабин ($n = 1$), кладрибин ($n = 5$), этопозид ($n = 58$), цитарабин ($n = 59$), бортезомиб ($n = 5$).

Трансплантация стволовых клеток проведена 50 пациентам, двум из них – повторно. Режимы кондиционирования (или подготовительный режим) включали в себя мелфалан и иммуноглобулин антитимоцитарный в сочетании с флударабином ($n = 37$), кладрибином ($n = 2$), клофарабином ($n = 1$) ритуксимабом ($n = 10$), бусульфаном ($n = 2$), бортезомибом ($n = 11$), циклофосфаном ($n = 2$), этопозидом ($n = 1$), цитарабином ($n = 2$).

Для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» пациенты получали циклоспорин А ($n = 7$), циклоспорин + микрофенолата мофетил ($n = 4$), циклоспорин + метотрексат ($n = 1$), такролимус ($n = 11$), такролимус + метотрексат ($n = 15$), такролимус + микрофенолата мофетил + метилпреднизолон ($n = 1$), бортезомиб ($n = 8$). Трем пациентам не проводили плановой профилактики.

При развитии реакции «трансплантат против хозяина» ($n = 32$) пациенты получали иммуносупрессивную терапию: циклоспорин/такролимус ($n = 4$), высокие дозы глюкокортикоидов ($n = 22$), этанерцепт ($n = 7$), микрофенолата мофетил ($n = 4$), метотрексат ($n = 2$), циклофосфан ($n = 2$), сиролимус ($n = 3$), эндоксан ($n = 1$), интерлейкин-2 ($n = 1$) и фотофорез ($n = 1$). Иммуносупрессивная терапия у 8 пациентов включала одновременный прием 3 компонентов; еще 4 больных получали 4 препарата.

Для профилактики/лечения рецидивов заболевания после трансплантации пациенты получали от 1 до 6 курсов децитабина ($n = 11$), 1–6 курсов бортезомиба (в дозах 1,3–1,5 мг/м² – по 2 введения за курс) в сочетании с азацитидином/децитабином и NK-клетками ($n = 13$), клофарабин + этопозид ($n = 2$) и кладрибин + бортезомиб + флударабин ($n = 1$).

Всем пациентам проводили тщательный неврологический осмотр.

Для определения степени тяжести полинейропатии после применения химиопрепаратов мы выбрали шкалу «СТС NCIC 2.0», в которой каждый из моторных и сенсорных признаков оценивали в баллах (от 0 до 4). Степень тяжести парезов оценивали по стандартной 5-балльной шкале Medical Research Council.

Функциональное состояние периферических нервов у 6 пациентов после трансплантации оценивали с помощью ЭНМГ, проводимой на аппарате Viking Quest (Nicolet Biomedical). Определяли характеристики суммарного мышечного потенциала (M-ответ), сенсорного ответа, F-волны,

Характеристика		Число пациентов, абс.
Всего пациентов		63
Пол	мужской	41
	женский	22
Возраст пациентов, Me (min–max)		10,6 лет (9 месяцев–23 года)
Пациенты	синдром Дауна	1
	церебральный паралич, двойная гемиплегия	1
	нейрофиброматоз I типа	1
	туберкулез	1
	Первичный миелобластный лейкоз ювенильный	58
Вторичный миелобластный лейкоз, трансформация из:	миеломоноцитарный лейкоз	1
	анемия Фанкони	1
	миелодиспластический синдром	3
Основное заболевание	Дебют основного заболевания	инициальный нейролейкоз 12
		инициальный гиперлейкоцитоз 5
	Рецидивирующее течение	нейрорецидивы без нейрорецидивов 6 12
	Рефрактерное течение	11
	Рецидив заболевания после трансплантации	4

а также скорость проведения возбуждения по чувствительным и двигательным нервам (больше- и малоберцовый, икроножный, срединный и локтевой нервы).

Результаты исследования и их обсуждение

Среди 63 пациентов, обследованных до трансплантации, 7 пациентов имели лекарственную полинейропатию 1-й ($n = 5$) и 2-й степени ($n = 2$). Признаками полинейропатии являлись угнетение ахилловых рефлексов ($n = 6$), гиперестезия стоп ($n = 4$), снижение мышечной силы в стопах до 4–4,5 баллов ($n = 3$). Никто из пациентов не имел парестезий, нейропатического болевого синдрома.

Полинейропатия 1-й степени выявлена после приема цитарабина и этопозиды ($n = 2$), цитарабина в сочетании с флударабином, кладрибином и этопозидом ($n = 1$), экспериментальных «блоков» с бортезомибом в кумулятивной дозе, равной 2,6 мг/м² ($n = 2$).

Полинейропатия 2-й степени с парезом стоп отмечена у 2 пациентов, один из которых получал цитарабин и этопозид, а второй – сочетание цитарабина, кладрибина и этопозиды.

После трансплантации стволовых клеток лекарственная полинейропатия выявлена у 35 пациентов из 50, стероидная миопатия – у 22 пациентов.

Три пациента до трансплантации имели полинейропатию 1–2-й степени; у одного из них патологические изменения прогрессировали до 2-й степени, еще у 2 – до 3-й после приема бортезомиба ($n = 2$) и такролимуса ($n = 1$).

Несмотря на прием нейротоксических препаратов (бортезомиб – 3 пациента, такролимус/циклоsporин – 12), у 14 больных без полинейропатии и у одного с полинейропатией 2-й степени после трансплантации изменений в неврологическом статусе обнаружено не было.

Из 32 пациентов, у которых развилась полинейропатия *de novo* (табл. 2), 1-я степень зафиксирована у 22 (68,75%), 2-я – у 6 (18,75%), 3-я – у 4 (12,5%).

Полинейропатия 1-й степени развивалась после приема бортезомиба ($n = 14$), циклоспорина А ($n = 4$), такролимуса ($n = 4$). Среди пациентов с полинейропатией 2-й степени 4 получали бортезомиб, 2 – циклоспорин А. Пациенты с полинейропатией 3-й степени ранее получали бортезомиб ($n = 3$) и циклоспорин А ($n = 1$).

Среди пациентов с полинейропатией, возникшей на фоне приема бортезомиба ($n = 21$), полинейропатия 3-й степени развилась после 6–10 введений при кумулятивной дозе препарата, равной 7,8–13 мг/м². Признаки полинейропатии (снижение ахилловых рефлексов) у 4 пациентов из 5 появились уже после 2-го введения (1 «блок») препарата.

Наиболее частые жалобы, предъявляемые пациентами с полинейропатией, – нарушения чувствительности и болевой синдром. Парезы стоп развились у 7 пациентов, парезы кистей и стоп – у 5 пациентов. Угнетение сухожильных рефлексов выявлено у 25 (81%) больных; у 6(9%) пациентов с полинейропатией 1–3-й степени зафиксированы высокие сухожильные рефлексы нижних конечностей вплоть до клонидов. Патологические стопные знаки выявлены у 30 (93,75%) пациентов.

Из 22 пациентов, длительно получавших высокие дозы глюкокортикоидов, все пациенты имели признаки стероид-

ной миопатии; у 3 из них отсутствовали признаки полинейропатии.

Наиболее характерным признаком миопатии (в 100% случаев) являлась мышечная слабость в проксимальных отделах конечностях различной степени выраженности; слабость в проксимальных отделах верхних конечностей и мышц плечевого пояса зафиксирована у 8 (36%) больных. Практически все пациенты со стероидной миопатией испытывали затруднения при подъеме по лестнице и при вставании со стула. Симптом Кушинга развился у 11 пациентов.

Пациенты также предъявляли жалобы на дистонические атаки и крампи на фоне приема метилпреднизолона ($n = 1$), бортезомиба ($n = 2$), циклоспорина и такролимуса ($n = 3$). Миалгия развилась у 2 пациентов во время терапии преднизолоном ($n = 1$) и ингибиторами кальциневрина ($n = 2$).

В табл. 3 приведены подробные характеристики нервно-мышечных нарушений (по данным ЭНМГ) у пациентов после трансплантации с возникшей *de novo* полинейропатией и миопатией.

Как видно из таблицы, у всех 6 пациентов выявлено смешанное, преимущественно аксональное поражение нервов,

Таблица 2. Характеристика полинейропатии и миопатии у пациентов с миелобластным лейкозом после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ($n = 32$)

Признак	Число пациентов, абс.	
Сухожильные рефлексы	ахилловы с нижних конечностей с нижних конечностей, корпорадальные арефлексия	12
	Угнетение сухожильных рефлексов	9
	Оживление ахилловых рефлексов	4
	Клонусы/клоноиды	1
	Нейропатический болевой синдром	6
	Парестезии	8
Нарушения чувствительности	Онемение	3
	Гиперестезия конечностей	10
	Гипестезия конечностей	5
	Нарушение глубокой чувствительности	2
	Нарушение походки	18
	Невозможность самостоятельной ходьбы	4
Парезы конечностей, баллы	Стопы	4
	–	3
	–	2
	Кисти	4
	–	3
	Бедра, тазовый пояс	4
Мышечные нарушения	–	3
	–	4
	Плечи, плечевой пояс	5
	–	3
	Дистонические атаки	3
	Крампи	5
Миалгия	3	

Таблица 3. Результаты электронейромиографии пациентов с миелобластным лейкозом после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (n = 6)

Параметры ЭНМГ	Исследуемый нерв, число исследований	Пациенты с измененными показателями, абс.	Me (min–max)	Норма
Дистальная латентность М-ответа, мс	Большеберцовый нерв (n = 5)	1	3,65 (2,8–5,2)	≤4,0
	Малоберцовый нерв (n = 5)	1	5,25 (3,0–9,8)	≤4,0
	Срединный нерв (n = 3)	–	3,2 (2,8–3,8)	≤3,5
	Локтевой нерв (n = 3)	–	2,55 (2,3–2,9)	≤3,5
Амплитуда М-ответа в дистальных отделах, мкВ	Большеберцовый нерв (n = 5)	1	9,52 (1,9–6,7)	≥3,5
	Малоберцовый нерв (n = 5)	5	1,87 (0,2–0,3)	≥3,5
	Срединный нерв (n = 3)	–	6,7 (4,3–9,5)	≥3,5
	Локтевой нерв (n = 3)	1	6,1 (3,8–10,4)	≥6,0
Скорость распространения возбуждения по моторным нервам, м/с	Большеберцовый нерв (n = 5)	–	47,9 (44–62)	≥40
	Малоберцовый нерв (n = 5)	3	44,1 (38–51)	≥40
	Срединный нерв (n = 3)	1	48,5 (45–53)	≥50
	Локтевой нерв (n = 3)	2	47,6 (40–58)	≥50
F-волна, min латентность, мс	Большеберцовый (n = 5)	–	49,6 (46–53,4)	≤55
	Малоберцовый (n = 4)	2	50 (43,9–56,7)	≤55
	Срединный (n = 2)	–	31,2 (28,4–34,1)	≤35
	Локтевой (n = 2)	1	31,2 (27,4–35,4)	≤35
Скорость распространения возбуждения по сенсорным нервам/волокам, м/с	Икроножный нерв (n = 5)	1	45,3 (33–52)	>40
	Срединный нерв (n = 3)	–	51,8 (49–54)	>50
	Локтевой нерв (n = 3)	1	51 (37–61)	>50
	Икроножный нерв (n = 5)	2	18,28 (4–34)	>6–8
Амплитуда сенсорного ответа, мкВ	Срединный нерв (n = 3)	–	35 (25–61)	≥15
	Локтевой нерв (n = 3)	–	29 (15–59)	≥15

*Учитывая, что возраст обследуемых был старше 12 лет, за нормативы взяты нормы, приближенные к Гехт Б.М и соавторы, 1990.

включавшее снижение амплитуды М-ответа и сенсорного в дистальных отделах, угнетение М- и сенсорного ответа (n = 2); с признаками умеренной вторичной демиелинизации в виде уменьшения скорости распространения возбуждения и удлинения латентности F-волн.

Таким образом, лекарственная полинейропатия у пациентов до трансплантации обнаружена в 7 случаях, после трансплантации – в 35 случаях, из них 32 случая – выявленная *de novo*. Общее количество пациентов с лекарственной полинейропатией, таким образом, составило 39 (61,9%).

Полинейропатия 1-й степени отмечена у 25 (64%) пациентов, 2-й – у 9 (23%), 3-й – 5 (13%).

Развитие полинейропатии до трансплантации у 5 пациентов было связано с приемом пуриновых аналогов (цитарабин, кладрибин, флударабин) + этопозид и у 2 – с приемом бортезомиба. После трансплантации полинейропатию чаще вызывало применение бортезомиба (n = 21), реже – ингибиторов кальциневрина (n = 11).

В клинической картине доминировали нарушения чувствительности и слабость в дистальных отделах конечностей; ни у одного из пациентов не были зафиксированы полинейропатия 4-й степени и нарушения функций тазовых органов.

В отличие от винкристиновой полинейропатии, для которой характерно угнетение ахилловых рефлексов, угнетение сухожильных рефлексов при миелобластном лейкозе не является облигатным признаком. У 7 наших пациентов отмечено оживление ахилловых рефлексов вплоть до клоноидов стоп. При исследовании проведения по двигательным и чувствительным нервам у пациентов отмечено смешанное, преимущественно аксональное поражение.

Стероидная миопатия развилась у 22 (34,9%) пациентов, длительное время получавших глюкокортикоиды.

По результатам обследования можно сделать вывод, что у пациентов с миелобластным лейкозом лекарственная полинейропатия развивается реже, чем при лимфобластном лейкозе.

Наибольшее число случаев полинейропатии отмечено после трансплантации стволовых клеток на фоне приема бортезомиба и ингибиторов кальциневрина.

Поскольку пациенты с миелобластным лейкозом до и после трансплантации получают потенциально нейро- и миотоксические препараты, следует помнить о возможности развития полинейропатий и миопатии у этой категории больных.

Литература/References

1. Johnson PW, Fearnley J, Domizio P, Goldin J, Nagendran K, Gawler J. Neurological illness following treatment with fludarabine. *Brit J Cancer*. 1994;70:966-8.
2. Osborne WL, Holyoake TL, McQuaker IG, Parker AN. Fatal peripheral neuropathy following FLA chemotherapy. *Clinical & Laboratory Haematology*. 2004; 26(4):295-6.
3. Vahdat L, Wong ET, Wile MJ, Rosenblum M, Foley KM, Warrell RP Jr. Therapeutic and neurotoxic effects of 2-chlorodeoxyadenosine in Adults with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1994;84(10):3429-34.
4. Imrie KR, Couture F, Turner CC, Sutcliffe SB, Keating A. Peripheral neuropathy following high-dose etoposide and autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1994;13(1):77-9.
5. Boukriche Y, Brugière O, Castier Y, Stocco J, Mal H, Fournier M. Severe axonal polyneuropathy after a FK506 overdosage in a lung transplant recipient. *Transplantation*. 2001;72(11):1849-50.
6. Sarlo C, Buccisano F, Maurillo L, Cefalo M, Di Caprio L, Cicconi L, et al. Phase II Study of Bortezomib as a Single Agent in Patients with Previously Untreated or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Intensive Therapy. *Leukemia Research and Treatment*. 2013; Article ID 705714.
7. Richardson PG, Bruna J, Amato AA, et al. Bortezomib-associated peripheral neuropathy: Relationship between clinical neurophysiologic evidence in previously untreated multiple myeloma patients and preclinical characterization in a mouse model. Available at: http://myeloma.org/pdfs/ASH2009_Richardson-Navarro_3860.pdf.
8. Batchelor TT, Taylor LP, Thaler HT, Posner JB, DeAngelis LM. Steroid myopathy in cancer patients. *Neurology*. 1997;48(5):1234-8.
9. Lee HJ, Oran B, Saliba RM, Couriel DM, Shin K, Massey P, et al. Steroid myopathy in patients with acute graft-versus-host disease treated with high-dose steroid therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(4):299-303.

Информация о соавторах:

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 221-6640

Заваденко Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117519, Москва, Ленинский проспект, 117, корп. 2
Телефон: (495) 936-9452

Масчан Михаил Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделом интенсивной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №1 Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7538

Сердюк Ольга Александровна, врач функциональной диагностики Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 4816

Балашов Дмитрий Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом интенсивной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6534

Делягин Василий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинической физиологии, заведующий отделением функциональной диагностики Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 4809

Хомякова Светлана Прокофьевна, кандидат медицинских наук, врач-невролог Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, улица Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 1117

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Колонизация резистентными к ципрофлоксацину штаммами *Escherichia coli* – нередкое явление в здоровых семьях

Несмотря на многочисленные исследования, проведенные в последние годы, источник распространения патогенных штаммов *Escherichia coli*, устойчивых к ципрофлоксацину, в большинстве случаев остается неизвестным.

Исследователи из штата Миссури (США) провели проспективное когортное исследование с участием 80 здоровых близнецов и их матерей с целью определения частоты выделения с калом резистентных к ципрофлоксацину потенциально патогенных штаммов *E. coli*. Результаты работы были опубликованы в журнале *Journal of Infectious Diseases*.

Наблюдение за участниками исследования было достаточно продолжительным – все матери наблюдались еще до момента рождения детей, а затем и матери и дети отслеживались на протяжении примерно 2,5 лет. У многих матерей и детей не было анамнестических данных применения антибиотиков.

Как оказалось, в кале 15 детей (19%) и 8 матерей (20%) по меньшей мере однократно были обнаружены устойчивые к ципрофлоксацину изоляты *E. coli*. В целом в 33% из 40 семей был хотя бы один член семьи, у которого в кале были обнаружены ципрофлоксацинорезистентные штаммы кишечной палочки за какой-либо из периодов исследования. В случаях, когда из кала выделялись такие микроорганизмы, в 57 образцах (2,8%) были обнаружены клоны ST131-N30 и ST405 в 52 и 5 положительных образцах кала, соответственно.

Длительность нахождения в стационаре после рождения ($p = 0,002$) и колонизация матери ($p = 0,0001$) влияли на последующую колонизацию детей ципрофлоксацинорезистентными штаммами *E. coli*. В то же время использование антибиотиков, подавление кислотности желудочного сока, пол, тип родоразрешения и перинатальное применение антибиотиков у матери не влияли на частоту выделения такого рода изолятов.

Ципрофлоксацинорезистентные штаммы кишечной палочки были, как правило, устойчивы и к другим классам антибиотиков, и у всех изолятов выявлялись генотипы вирулентности, типичные для внекишечных патогенных штаммов *E. coli*.

Фторхинолоны применяются уже в течение около 50 лет и являются наиболее распространенными препаратами для лечения внебольничных инфекций, вызванных микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе и *E. coli*. Энтеробактерии остаются чувствительными к фторхинолонам в течение десятилетий. В то же время в последнее время все большее беспокойство вызывает рост резистентности различных патогенов (в том числе и *Enterobacteriaceae spp.*) к фторхинолонам, что уже продемонстрировано во многих исследованиях. Некоторые эксперты полагают, что растущая резистентность – это результат прямого воздействия антибиотиков на каждого отдельно взятого пациента, но данное исследование продемонстрировало, что возможна колонизация устойчивыми штаммами *E. coli* даже в отсутствие прямого воздействия антибиотиков.

Таким образом, здоровые дети и их матери в высоком проценте случаев являются источником распространения ципрофлоксацинорезистентных штаммов *E. coli* с патогенным потенциалом, несмотря на отсутствие прямого давления от назначенных ранее антибиотиков.

Gurnee EA, Ndao IM, Johnson JR, Johnston BD, Gonzalez MD, Burnham CA, et al.
Gut colonization of healthy children and their mothers with pathogenic ciprofloxacin-resistant Escherichia coli.
J Infect Dis. Published online May 12, 2015.
Источник: *antibiotic.ru*