

ТЕЗИСЫ

19–20
ДЕКАБРЯ'24



ШКОЛА

**«ИНФЕКЦИОННЫЕ
ОСЛОЖНЕНИЯ В ДЕТСКОЙ
ОНКОЛОГИИ, ГЕМАТОЛОГИИ
И ИММУНОЛОГИИ. ПРОБЛЕМЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ»**

Случай диссеминированного мукормикоза у пациента с острым лимфобластным лейкозом

А.О. Верещагина, М.С. Васильева, Л.А. Хачатрян, Г.Г. Солопова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Введение. Инвазивный мукормикоз (ММ) вызывается грибами порядка *Mucorales* и характеризуется крайне агрессивным течением, в первую очередь у иммунокомпрометированных пациентов. Особенностью грибов рода *Mucorales* является ангиотропность и способность к гематогенной диссеминации в различные органы и ткани. Для ММ характерно поражение придаточных пазух носа (ППН), орбит, головного мозга, легких, желудочно-кишечного тракта, кожи и мягких тканей, а также развитие диссеминированной формы. У пациентов с гемобластомами наиболее часто встречаются рино-орбитальная и легочная формы заболевания. По данным публикаций описаны единичные случаи поражения таких органов, как щитовидная железа, сердце, паренхиматозные органы.

Цель. Демонстрация случая диссеминированного ММ с поражением легких, щитовидной железы, печени, селезенки и почек у пациента с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

Материалы и методы. У пациента 1 года жизни был установлен диагноз ОЛЛ, В-II иммуновариант, гиперплоидный клон, ЦНС I и начата терапия по протоколу ALL-MB 2015. На этапе индукции отмечалось развитие фебрильной нейтропении, энтероколита и правосторонней пневмонии. В связи с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой на фоне антибактериальной терапии широкого спектра действия и развитием тотального поражения правого легкого ребенок был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При поступлении и уточнении эпидемиологического анамнеза было установлено наличие плесени по месту проживания ребенка. В связи с подозрением на развитие инвазивного микоза пациенту была назначена комбинированная противогрибковая терапия липосомальной формой амфотерицина В (7 мг/кг/сут) и изавуконазолом (нагрузочная 30 мг/кг/сут, далее 10 мг/кг/сут).

Результаты и обсуждение. При проведении компьютерной томографии (КТ) грудной и брюшной полости с контрастом выявлены очаги в печени, селезенке, почках, правой доле щитовидной железы, а также воспалительные изменения в левом легком, на фоне тотальной инфильтрации правого легкого с вовлечением сосудисто-бронхиального дерева, формированием абсцесса в средней доле. С диагностической целью была выполнена бронхоскопия, по данным которой выявлено сужение главного бронха справа за

счет отека и фибринозных наложений. В связи с обнаружением несептированного мицелия при микроскопии бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) с калькофлюором белым (КФБ) был установлен диагноз вероятного ММ. По жизненным показаниям было проведено хирургическое вмешательство – правосторонняя пульмонэктомия, перикардия. При исследовании резецированных тканей перикарда и легкого в гистологических препаратах с окраской по Grocott, PAS и при микроскопии с КФБ выявлен широкий лентовидный мицелий, ветвящийся под прямым углом. При секвенировании по Сэнгеру жидкости БАЛ и крови обнаружена *Lichtheimia* spp. Таким образом, пациенту был установлен диагноз доказанный ММ правого легкого с вероятной диссеминацией в щитовидную железу, печень, селезенку и почки, а также распространение на левое легкое. На фоне проведения комбинированной антибактериальной и противогрибковой терапии через 2 мес отмечалась стабилизация клинического состояния пациента, по данным КТ сохранение ранее выявленных очагов в паренхиматозных органах, нивелирование очагов в левом легком.

Заключение. ММ относится к редким формам инвазивных микозов с характерным прогрессирующим течением. Знание факторов риска и особенностей клиническо-рентгенологической картины, в том числе возможность поражения ММ любых органов и тканей важно для ранней диагностики и своевременного начала терапии. Данный клинический случай демонстрирует необходимость раннего проведения визуализации не только типичных органов поражения (легких, ППН), но и паренхиматозных, включая органы брюшной полости и щитовидную железу. Для своевременной диагностики ММ помимо визуализации необходимо проведение инвазивных манипуляций (бронхоскопии, биопсии) с последующей микроскопией с КФБ и микробиологическим исследованием субстратов. В дополнение могут быть рекомендованы молекулярные методы исследования идентификации грибов. Наиболее эффективными препаратами для лечения ММ являются липосомальная/липидная формы амфотерицина В в дозе не менее 5 мг/кг/сут с одновременным или последующим назначением изавуконазола или позаконазола. Для достижения наибольшего эффекта при лечении ММ помимо противогрибковой терапии рекомендовано проведение хирургического вмешательства с максимально допустимым иссечением пораженных тканей.

Случай менингоэнцефалита, вызванного *Listeria monocytogenes*, у пациентки с глиобластомой с мультифокальным поражением

И.Г. Вилесова, Н.В. Суворова, Е.А. Сальникова, А.В. Артемов, Е.В. Розанцева, Ж.В. Маркова, Л.И. Папуша, Г.Г. Солопова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Введение. Инфекции, вызванные *Listeria monocytogenes* диагностируются преимущественно у новорожденных и иммунокомпрометированных лиц. Клиническая картина может варьировать от бессимптомного носительства до системных инфекций, включая сепсис, менингоэнцефалит, абсцессы головного мозга, ромбовидный энцефалит. Инфекции, вызванные *Listeria monocytogenes*, характеризуются высокой смертностью, несмотря на проводимую антибактериальную терапию.

Материалы и методы. У пациентки в возрасте 11 лет был установлен диагноз глиобластома с мультифокальным поражением головного мозга. На фоне проведения комплексного лечения – лучевой терапии (ЛТ) с СОД 45 Гр и иммунотерапии (ниволумаб, пембролизумаб) была достигнута стабилизация состояния. Через 10 мес в связи с прогрессией заболевания пациентке был проведен повторный курс ЛТ (СОД 54 Гр), химиотерапия (бевацизумаб/иринотекан) и длительный курс дексаметазона в связи с развитием постлучевого некроза и отека головного мозга. Через 2 мес отмечено развитие острой неврологической симптоматики (диплопия, атаксия, афазия, нарушение походки) с прогрессией в течение суток до угнетения сознания и необходимостью перевода в ОРИТ. Из эпидемиологического анамнеза известно, что до клинического ухудшения состояния пациентка ела сырые морепродукты (суши). По данным МРТ головного мозга на фоне постлучевого некроза в лобной и теменной долях правого полушария выявлена отрицательная динамика – появление пато-

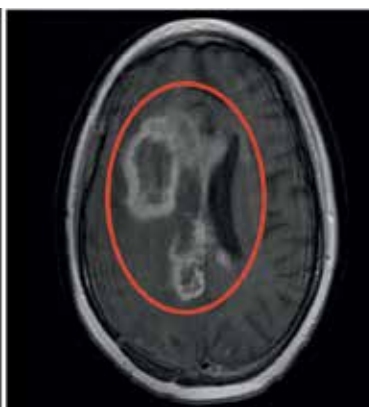
логических изменений правой лобно-теменной области и ствола мозга (рисунок 1). При исследовании спинномозговой жидкости был выявлен цитоз 1290 кл/мкл (84% нейтрофилы), при микробиологическом и молекулярном исследовании идентифицирована *Listeria monocytogenes*, впоследствии была идентифицирована в крови пациентки. По данным антибиотикограммы подтверждена чувствительность к ампициллину, меропенему и сульфаметоксазолу/триметоприму. В дальнейшем на фоне проводимой комбинированной антибактериальной терапии у пациентки отмечалось развитие септического шока и полиорганной недостаточности (ПОН). Через 3 нед антибактериальной терапии отмечалась санация ликвора и кратковременная стабилизация состояния. Однако в последующем на фоне прогрессии ПОН по данным МРТ была зафиксирована прогрессия основного заболевания (рисунок 2). Несмотря на проведение массивной комбинированной противомикробной и сопроводительной терапии через 6 мес пациентка умерла.

Заключение. Диагностика и терапия листериозного менингоэнцефалита у пациентов с опухолевым поражением головного мозга является трудной задачей, требует междисциплинарного взаимодействия детских онкологов с рентгенологами, службой инфекционного контроля, реаниматологами. В связи с тем, что наиболее частый путь инфицирования – алиментарный, необходимо помнить о значимости соблюдения профилактических мер для иммунокомпрометированных пациентов

Рисунок 1



Рисунок 2



Исследование устойчивости к цефидероколу грамотрицательных бактерий *in vitro*

А.Д. Воропаев, Ж.В. Маркова, О.С. Кожушная, А.В. Кондрашова, Г.Г. Солопова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Цель. Определить *in vitro* устойчивость к цефидероколу в выборке штаммов грамотрицательных бактерий для оценки ее распространенности и изучения перспектив применения данного препарата против штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 33 штамма грамотрицательных бактерий: *K. pneumoniae* ($n = 14$), *P. aeruginosa* ($n = 10$), *S. maltophilia* ($n = 4$), *E. coli* ($n = 3$) и *A. baumannii* ($n = 2$), выделенных из крови, бронхоальвеолярного лаважа, спинномозговой жидкости, раневого отделяемого и других диагностически значимых биоматериалов пациентов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с диагностированными бактериальными инфекционными осложнениями. Отбор штаммов для тестирования был основан на выявлении множественной резистентности, в том числе к препаратам резерва – карбапенемам, цефтазидим-авибактаму и цефталозан-тазобактаму. Видовая идентификация производилась при помощи времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI TOF MS). Карбапенемазы выявлялись с помощью различных фенотипических тестов и ПЦР. Устойчивость к антибактериальным препаратам исследовалась с помощью диско-диффузионного метода и определения минимальных подавляющих концентраций (МПК) методом микро-разведений в бульоне. Устойчивость к цефидероколу исследовалась при помощи метода градиентной диффузии и интерпретировалась в соответствии с рекомендациями МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к antimикробным препаратам (2024)».

Результаты и обсуждение. В ходе проведения исследования было установлено, что МПК цефидерокола в группе энтеробактерий была значительно выше, 5 (29%) штаммов – 3 *K. pneumoniae* и 2 *E. coli*

демонстрировали устойчивость к цефидероколу. При этом средняя МПК у *E. coli* была выше, чем у *K. pneumoniae*: 7 и 1 мг/л соответственно. Все устойчивые к цефидероколу штаммы продуцировали карбапенемазу NDM и, соответственно, проявляли устойчивость к цефтазидиму-авибактаму. В то же время в отношении данных штаммов наблюдался синергизм цефтазидима-авибактама и азтреонама, а также не выявлялась устойчивость к полимиксинам. Среди прочих микроорганизмов не было выявлено устойчивых к цефидероколу штаммов, а средние МПК были значительно ниже: *A. baumannii* – 0,4 мг/л, *P. aeruginosa* – 0,2 мг/л, *S. maltophilia* – 0,05 мг/л. Штаммы *K. pneumoniae* ($n = 1$) и *P. aeruginosa* ($n = 6$), в отношении которых не выявлен синергизм комбинации цефтазидима-авибактама и азтреонама, были чувствительны к цефидероколу. Результаты соотносимы с данными литературы: наибольший уровень устойчивости к цефидероколу наблюдается среди штаммов *Enterobacterales*, устойчивых к карбапенемам, цефтазидиму-авибактаму и продуцирующих карбапенемазу NDM. В то же время среди штаммов *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* также встречается устойчивость и более подробно изучены возможные модификации транспортеров железа, приводящие к такой устойчивости, но в нашей выборке на данный момент подобные штаммы не выявлены.

Заключение. По результатам исследования и данным литературы устойчивость к цефидероколу находится на достаточно низком уровне, что делает перспективным его применение в отношении микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью. В нашей выборке не выявлено штаммов, одновременно устойчивых к цефидероколу и комбинации цефтазидима-авибактама и азтреонама.

Диссеминированная БЦЖ-инфекция у пациента с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

М.О. Голощапова, О.А. Слесарчук, А.Л. Лаберко, Е.Н. Долгушина, П.В. Шевелева, А.А. Осипова, Т.А. Быкова, Л.С. Зубаровская

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель. Диссеминированная БЦЖ-инфекция значительно ухудшает прогноз пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН), несмотря на выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Целью данной работы является демонстрация клинического случая проведения алло-ТГСК пациенту с ТКИН на фоне диссеминированной БЦЖ-инфекции.

Материалы и методы. Доношенный, полноценный ребенок, не проходивший неонатальный скрининг на первичные иммунодефициты (2022 г.), был вакцинирован БЦЖ в роддоме. Спустя 4 мес в области вакцинации наблюдалось развитие инфильтрата, в дальнейшем – формирование холодного абсцесса с периодическим нагноением и образованием язвенного дефекта, проводилась местная терапия. В возрасте 6 месяцев у ребенка диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония (исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) не проводилось). С 9 месяцев наблюдалось появление множественных очагов панникулита, выявлена гепатоспленомегалия. В возрасте 9 месяцев был верифицирован диагноз ТКИН (дефицит IL2RG), заподозрена диссеминированная БЦЖ-инфекция. Была назначена антимикобактериальная терапия: изониазид, рифампицин, левофлоксацин, амикацин, линезолид. Для выполнения алло-ТГСК ребенок госпитализирован в трансплантационный центр. На фоне антимикобактериальной терапии наблюдалось появление множественных диссеминированных инфильтратов подкожно-жировой клетчатки, были выявлены очаги в селезенке. При исследовании БАЛ методом люминесцентной микроскопии были выявлены микобактерии

с дальнейшей идентификацией *M. Bovis* при микробиологическом исследовании. В возрасте 10 месяцев ребенку была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. В посттрансплантационном периоде отмечалось развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета, сопровождавшегося рецидивирующей лихорадкой на фоне диссеминации микобактериальной инфекции с поражением костей, мягких тканей (абсцесс левого бедра), очаговых изменений головного мозга, в связи с чем проводилась терапия антагонистами рецептора интерлейкина-6, и добавлен этамбутол. Несмотря на проводимую терапию, наблюдалось появление новых множественных очаговых изменений головного мозга, появление очаговых изменений в печени. В возрасте 1 года 6 месяцев, спустя 7,5 мес после алло-ТГСК, констатирован летальный исход.

Результаты и обсуждение. У пациента с ТКИН после алло-ТГСК на фоне воспалительного синдрома восстановления иммунитета, несмотря на проведение массивной антимикобактериальной терапии, отмечалось рефрактерное течение БЦЖ-инфекции с развитием дальнейшей прогрессии и летального исхода. Данный клинический пример демонстрирует позднее проведение диагностики и терапии как БЦЖ-инфекции, так и ТКИН, и как следствие, позднее выполнение алло-ТГСК.

Заключение. Своевременная диагностика ТКИН, ставшая возможной благодаря включению первичных иммунодефицитов в неонатальный скрининг, раннее назначение антимикобактериальной профилактики у БЦЖ-вакцинированных пациентов, а также раннее выполнение алло-ТГСК может значительно улучшить прогноз пациентов.

Клинический случай хирургического лечения инвазивного микоза легких у пациента с апластической анемией после повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Е.Е. Захаров, О.А. Слесарчук, Е.Н. Долгушина, П.В. Шевелева, А.А. Осипова, Н.Н. Гургенидзе, А.Н. Швецов, А.Л. Акопов, М.О. Попова, Т.А. Быкова, Л.С. Зубаровская, А.Д. Кулагин

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель. Пациенты с заболеваниями системы крови, сопровождающимися длительным периодом агранулоцитоза и иммуносупрессии, подвержены высокому риску заболевания инвазивными микозами (ИМ). В ряде случаев помимо антимикотической терапии необходимо проведение хирургических методов лечения. Целью данной работы является демонстрация клинического случая комбинированной терапии ИМ легких у пациента после повторной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Материалы и методы. Пациенту в возрасте 4 лет был установлен диагноз: приобретенная идиопатическая апластическая анемия, сверхтяжелая форма (АА). В связи с неэффективностью 2 курсов иммуносупрессивной терапии в возрасте 8 лет была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. В посттрансплантационном периоде на фоне противогрибковой профилактики препаратом из группы эхинокандинов был диагностирован вероятный аспергиллез легких на основании следующих результатов исследований: очагово-инфильтративные изменения в обоих легких, положительный галактотоманн (ГМ) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). В соответствии с международными рекомендациями была назначена терапия препаратами из группы триазолов (вориконазол, изавуконазол). В связи с неприживлением трансплантата пациенту была выполнена повторная алло-ТГСК, однако приживления вновь достигнуто не было. Учитывая сохранение очагово-инфильтративных

изменений в легких, терапия была модифицирована на комбинацию амфотерицина В с эхинокандином. После проведения 3-й алло-ТГСК было достигнуто приживление трансплантата, восстановление гемопоэза и иммунная реконституция. Несмотря на проведение трехкомпонентной комбинированной противогрибковой терапии (триазол, полиен, эхинокандин) отмечалась дальнейшая отрицательная динамика – появление массивной инфильтрации верхней доли левого легкого с образованием полостей распада; в жидкости БАЛ – рост *Aspergillus fumigatus*. В связи с отсутствием эффекта через 17 месяцев терапии была выполнена операция – удаление верхней доли левого легкого. В тканях резецированного легкого был выявлен септированный мицелий с морфологическими характеристиками, соответствующими грибам рода *Aspergillus*. На фоне продолжения противогрибковой терапии триазолами отмечался регресс инфильтративных изменений в обоих легких.

Результаты и обсуждение. Длительный период агранулоцитоза (более 4,7 года) у пациента с АА и выполнение повторных алло-ТГСК осложнились развитием инвазивного аспергиллеза легких. Неэффективность консервативной терапии потребовала мультидисциплинарного подхода и проведения хирургического лечения.

Заключение. В случаях неэффективности противогрибковой терапии ИМ у пациентов с заболеваниями системы крови, в том числе после алло-ТГСК, хирургическая тактика является значимой стратегией для уточнения диагноза и улучшения результатов терапии.

Мицелиальные грибы, идентифицированные методами молекулярной биологии у иммунокомпрометированных детей НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

О.С. Кожушная, Ж.В. Маркова, А.Д. Воропаев, Н.В. Суворова, А.В. Верещагина, Г.А. Новичкова, Г.Г. Солопова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Введение. Инвазивные микозы (ИМ), ассоциированные с мицелиальными грибами, являются значимой причиной заболеваемости и летальности иммунокомпрометированных пациентов. В эпидемиологической структуре наиболее широко распространенным является аспергиллез, однако в течение последнего десятилетия все чаще выявляются более редкие формы ИМ, в том числе вызванные нетипичными, неклиническими видами грибов.

Цель. Представить разнообразие возбудителей плесневых грибов, идентифицированных у иммунокомпрометированных пациентов в клиническом материале при диагностике грибковых инфекций методами молекулярной биологии (ПЦР, секвенирование) в бактериологической лаборатории НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Материалы и методы. Проспективно-ретроспективное исследование было проведено за 5-летний период (2020–2024 гг.). Проведение молекулярно-генетической диагностики было необходимо при отсутствии микробиологической идентификации патогена у пациента с вероятным/доказанным в соответствии с критериями EORTC ИМ либо при невозможности идентификации полученной культуры грибов. Для идентификации отдельных видов либо комплексов видов плесневых грибов использовались пан-грибковые праймеры к ITS локусам, праймеры и специфичные TaqMan зонды к 18S субъединице РНК.

Результаты. За период с 2020–2024 гг. в результате молекулярной диагностики возбудителей грибковых инфекций у иммунокомпрометированных пациентов были выявлены около 20 видов мицелиальных грибов: *Oxyporus corticola* (1), *Schizophyllum commune* (1), *Rhizopus oryzae* (3), *Rhizopus microspores* (1), *Rhizopus arrhizus* (2), *Rhizomucor pussilus/miehei* (10), *Mucor racemosus* (1), *Mucor indicus* (1), *Mucor circinelloides* (1), *Microsporium canis* (1), *Microascus cirrosus* (2), *Lichtheimia* sp. (7),

Fusarium sp. (2), *Gymnascella hyalinospora* (1), *Aspergillus flavus* (6), *Aspergillus fumigatus* (11), *Aspergillus lentulus* (1), *Aspergillus ustus* (2), *Aspergillus pseudoglacus* (1), *Aspergillus niger* (1), *Purpureocillium lilacinum* (1).

Заключение. Исследован видовой состав плесневых грибов, выделенных из различного клинического материала при диагностике грибковых инфекций легких и других внутренних органов у иммунокомпрометированных пациентов. Наиболее распространенными видами при инвазивных микозах являлись виды рода *Aspergillus* (39%), *Rhizomucor* (18%), *Lichtheimia* (13%), *Rhizopus* (11%) и *Mucor* (5%). Другие виды вызывали менее 5% случаев инвазивных микозов, среди которых были выявлены такие нетипичные, как *Schizophyllum commune*, *Oxyporus corticola*, *Gymnascella hyalinospora*. Данные виды встречаются в природе: *Schizophyllum commune* произрастает преимущественно с осени до весны на мертвой древесине в хвойных и лиственных лесах, *Oxyporus corticola* растет на мертвой древесине лиственных пород, часто на осине и вызывает светлую трухляво-волокистую гниль. Описаны случаи заражения собак данными видами. *Gymnascella hyalinospora* принадлежит к группе грибов, которые обитают в почве, на растительных субстратах, на экскрементах животных. Для этого вида описаны случаи заражения иммунокомпрометированных пациентов с миелобластным лейкозом и после пересадки сердца. *Purpureocillium lilacinum* – почвенный гриб, редко вызывающий ИМ.

Заключение. Внедрение новых молекулярных видов исследований, таких как ПЦР и секвенирование, играет значимую роль как в возможности проведения диагностики конкретному пациенту, так и формировании знаний по актуальной эпидемиологии ИМ и планировании стратегии противогрибковой терапии.

Опыт выявления мутаций резистентности цитомегаловируса к ганцикловиру

О.С. Кожушная, Г.Г. Солопова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Цель. Диагностика мутаций резистентности к ганцикловиру (ГЦВ) у иммунокомпрометированных детей с доказанной цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией.

Материалы и методы. В проспективно-ретроспективное исследование были включены пациенты с доказанной ЦМВ инфекцией. Выделение нуклеиновых кислот ЦМВ проводили с помощью набора Магно-Сорб (ЦНИИ эпидемиологии) из следующего клинического материала: венозная кровь, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), глазная жидкость. Вирусную нагрузку ЦМВ определяли с использованием набора реагентов «АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Наличие мутаций в гене *UL97* ЦМВ, приводящих к резистентности к действию ГЦВ, определяли с помощью секвенирования по Сенгеру. После получения результатов секвенирования проводили сравнение нуклеотидных последовательностей ЦМВ с референсной последовательностью штамма Merlin на платформе MRA Ульмского университета (Германия) и выдавали результат в виде файла с выявленной мутацией в белковой цепи pUL97.

Результаты и обсуждение. За период 2020–2024 гг. у 119 пациентов была проведена молекулярная диагностика мутаций резистентности ЦМВ к ГЦВ. Значимые мутации резистентности были выявлены у 26 пациентов: A594V (9), L595S (6), H520Q (3), A591V (1), C592G (1), C592S (1), C607F

(1), C607Y (1), C603W (1), L595F (1), L595S+M460V (1). Обнаружение данных вариантов мутаций свидетельствует о снижении/отсутствии чувствительности ЦМВ к ГЦВ и требует модификации противовирусной терапии – назначения высоких доз ГЦВ либо замены его на другой препарат, в том числе сидофовир или фоскавир. По результатам нашего исследования, развитие резистентности ЦМВ преимущественно регистрируется через 1–3 мес от начала терапии ГНЦ, в единичных случаях – раньше. В соответствии с результатами NGS исследований, есть предположение о существовании у одного пациента ЦМВ с генетическим разнообразием и преобладании резистентного штамма вследствие активации «подходящего» генотипа, а не вновь возникшей мутации ЦМВ.

Заключение. ЦМВ-инфекция является значимым инфекционным осложнением у иммунокомпрометированных детей, в первую очередь после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Препаратами профилактики и терапии первой линии ЦМВ является ГЦВ и его пролекарство – валганцикловир. Однако в результате длительного лечения ЦМВ-инфекции может сформироваться резистентность вируса к действию данных препаратов. Проведение исследований по диагностике мутаций резистентности к ГЦВ является актуальным, позволяет своевременно выявить мутации, ассоциированные с резистентностью ЦМВ, и назначить пациентам альтернативную противовирусную терапию.

Статистический анализ катетер-ассоциированных инфекций кровотока у иммунокомпрометированных пациентов за 5 лет

А.В. Кондрашова, А.Д. Воропаев, Ж.В. Маркова, А.В. Сацук, Г.Г. Солопова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Введение. Инфекции кровотока (ИК) являются значимой причиной заболеваемости и смертности пациентов онкологического и онкогематологического профилей. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК) относятся к группе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и при внедрении грамотных профилактических мер в подавляющем большинстве случаев могут быть предотвращены. Данные по аналитическому учету КАИК у иммунокомпрометированных пациентов в России не представлены.

Цель. Определить частоту выявления КАИК и плотность инцидентности (ПИ) у иммунокомпрометированных пациентов.

Материалы и методы. Проспективное исследование было выполнено за период с 01.2019 по 12.2023 в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Центр). В исследование включено 664 пациента (1893 образцов крови) с идентификацией положительной гемокультуры. В соответствии с международной классификацией выделяют следующие виды подтвержденной ИК: вторичная - при диссеминации из первичного очага инфекции; КАИК - при нарушении техники использования центрального венозного катетера (ЦВК); транслокация - при попадании эндогенной флоры в кровоток в связи с нарушением слизистых барьеров у пациентов с агра-

нулоцитозом или у реципиентов стволовых клеток при развитии кишечной формы реакции «трансплантат против хозяина» III–IV степени или тяжелой диареи вне зависимости от уровня гранулоцитов в крови. Необходимо помнить о возможности развития ложной бактериемии вследствие нарушения техники асептики и контаминации флакона для гемокультивирования комменсалами кожных покровов, преимущественно - коагулазо-негативными стафилококками.

Результаты и обсуждение. В ходе 5-летнего наблюдения за ИК на фоне введения алгоритмов работы с ЦВК отмечалось снижение всех показателей: количество эпизодов ИК в год снизилось с 257 до 159, число уникальных пациентов - с 195 до 128, а ПИ - с 0,91 до 0,2 эпизодов на 1000 катетер-дней ($p < 0,05$) (рисунок). При этом по данным международных публикаций уровень ПИ варьирует от 0,5 до 5.

Превалирующими микроорганизмами остаются грамположительные кокки (*Staphylococcus* spp. *Enterococcus faecium*), и грамотрицательные микроорганизмы (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Enterobacter* spp.).

Закключение. По результатам исследования отмечается существенное снижение ПИ, что демонстрирует важность соблюдения правил асептики и антисептики при работе с ЦВК.

Рисунок

Динамика снижения абсолютного числа эпизодов и ПИ (число эпизодов: 1000 катетер-дней) КАИК



Роль генетического типирования микроорганизмов при проведении эпидемиологического расследования

О.П. Лебедеенко, О.С. Кожушная, Ж.В. Маркова, Д.А. Воропаев, Ю.Л. Щемелинская, Г.Г. Солопова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Цель. Определить роль генетического типирования микроорганизмов при проведении эпидемиологического расследования.

Материалы и методы. Исследование было проведено на культурах *Staphylococcus aureus*, полученных из крови пациентов, центрального венозного катетера (ЦВК) и мазка из верхних дыхательных путей медицинского персонала. Показания для гемокультивирования были определены в соответствии с утвержденным в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России протоколом по «Фебрильной нейтропении», инкубацию проводили с использованием аэробных флаконов для гемокультур (БАСТЕКС, США). ДНК *Staph.aureus* выделяли с помощью набора реагентов МАГНО-сорб (Ампли-сенс, Россия). В реакции ПЦР брали по 50нг ДНК, по 10рmol соответствующего RAPD-прайма (RAPD1 acggccgacc, RAPD3 gcccgagcgg, RAPD6 ccgggcaagc, RAPD9 gaggtggcggttct), 1x смеси ScreenMix-HS (Евроген, Россия) и dH2O до объема реакции 25 мкл. Температурный режим амплификации ДНК: 95 – 3мин, 35 циклов: 95° – 15 с, 45° – 4 с, 72° – 60 с, 72° – 5 мин. Электрофорез ПЦР-продуктов проводили в 1% агарозном геле при режиме 130 V. Визуализацию полос осуществляли с помощью трансиллюминатора (Россия).

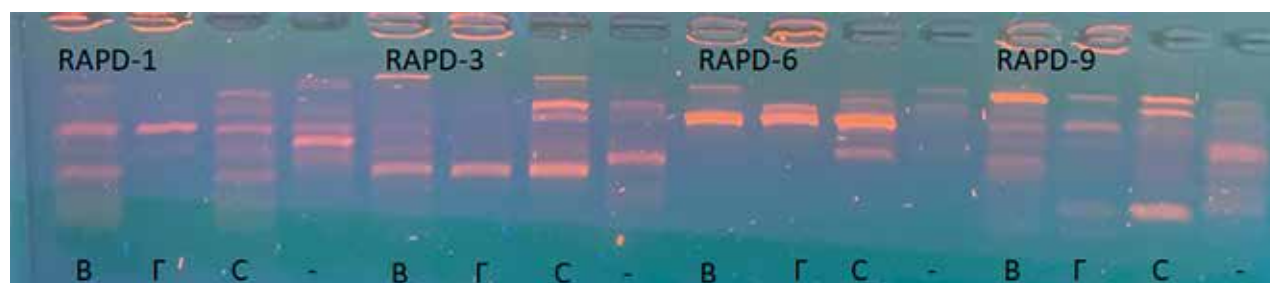
Результаты и обсуждение. В данном исследовании продемонстрированы результаты эпидемиологического расследования, проведенного в связи

с идентификацией из крови двух пациентов *Staph. aureus*. При проведении расследования у пациентов был выявлен потенциальный путь инфицирования – постановка ЦВК, другие общие факторы передачи возбудителя отсутствовали. Постановка ЦВК обоим пациентам выполнялась одним врачом-анестезиологом, при обследовании которого в микробиологическом мазке из носовых ходов был идентифицирован *Staph.aureus*. В связи с подозрением на развитие внутрибольничного инфицирования было проведено секвенирование штаммов для установления их генетического родства. При анализе электрофореграммы продуктов амплификации с праймерами RAPD-1, RAPD-3, RAPD-6 и RAPD-9 было выявлено, что генетические паттерны штаммов *Staph. aureus* как у пациентов, так и у врача отличаются друг от друга (рисунки). Таким образом, в результате исследования было подтверждено отсутствие связи эпизодов бактериемии у двух пациентов с колонизацией *Staph. aureus* врача анестезиолога.

Заключение. Микробиологическая идентификация микроорганизмов, даже в случае их идентичной чувствительности к антибиотикам, не является критерием достоверности при проведении эпидемиологического расследования. Применение методов генетического типирования позволяет с достоверной точностью подтвердить либо опровергнуть родство микроорганизмов, выявить источник, а также пути инфицирования и факторы передачи возбудителя.

Рисунок

Паттерны амплификации *Staph. aureus* обозначены: В – пациент 1, Г – врач, С – пациент 2



Лабораторная диагностика инвазивного микоза, вызванного редким возбудителем *Gymnascella hyalinospora*. Случай из практики

Ж.В. Маркова, А.Д. Воропаев, О.С. Кожушная, Г.Г. Солопова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Введение. Лабораторная диагностика инвазивных микозов у иммунокомпрометированных детей по-прежнему является сложной задачей, в том числе в связи с изменением эпидемиологии и появлением большего количества редких возбудителей. Характеристики таких мицелиальных грибов, как *Aspergillus*, *Mucorales*, *Fusarium*, на сегодняшний день хорошо изучены и в большинстве случаев их диагностика успешна. Однако редко (менее чем в 5% случаев) в реальной клинической практике возникает необходимость диагностики редких грибов.

Цель. Идентифицировать дифференциально-диагностические признаки редкого возбудителя для возможности быстрой диагностики в дальнейшем.

Материалы и методы. При исследовании биоптата легкого проводили флуоресцентную микроскопию с окраской калькофлюором белым (КФБ) на микроскопе Leica DM6 B с программным обеспечением LEICA LAS X. Рост колоний грибов был получен в результате культивирования на питательных средах Сабуро и Чапека-Докса при 37°C. Идентификация выделенной культуры проведена методом время-пролетной масс-спектрометрии (MALDI TOF MS), подтверждение видовой идентификации – ПЦР и секвенирование фрагментов ITS по Сэнгеру на генетическом анализаторе AB 3500.

Результаты и обсуждение. При микроскопии биоптата легкого с КФБ выявлен септированный мицелий шириной 5 мкм с шаровидными расширениями на одном конце клетки и ветвлением под разными углами (рисунк 1). Микроскопические характеристики выявленного мицелия (ширина, вид

Рисунок 1

Септированный мицелий при микроскопии биоптата легкого с КФБ



мицелия, наличие септирования, угол ветвления) не соответствовали основным возбудителям инвазивных микозов. Через 4 сут на питательной среде появился рост плоских и гладких колоний грибов, в последующем сформировавших мицелий желтоватого цвета и оранжево-коричневую окраску реверзума. Идентификация культуры на масс-спектрометре была невозможна в связи с отсутствием масс-спектров в базе данных Bruker "Fungi Library". С целью идентификации было проведено секвенирование фрагментов рибосомных генов грибов в биоптате легкого и чистой культуре, в результате которого было установлено, что полученные нуклеотидные последовательности на 99% принадлежат виду *Gymnascella hyalinospora*. Наличие чистой культуры и результатов секвенирования ITS позволило добавить *Gymnascella hyalinospora* в библиотеку масс-спектров (рисунк 2).

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует развитие инвазивного микоза, вызванного редким возбудителем – *Gymnascella hyalinospora*. Комплексный подход в диагностике инвазивных микозов безусловно остается актуальным и необходимым. На всех этапах микологических исследований могут быть получены данные, указывающие на редких возбудителей, что может радикальным образом влиять на подходы в лечении пациентов.

Рисунок 2

Занесение выявленных масс-спектров *Gymnascella hyalinospora* в библиотеку масс-спектрометра



Апластический криз, ассоциированный с парвовирусной инфекцией у ребенка с α -талассемией: клинический случай

М.О. Паршина, Н.Н. Коцкая, Н.С. Сметанина, А.В. Пшонкин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Цель. Представление клинического случая развития апластического криза, ассоциированного с парвовирусной инфекцией B19, у пациентки с α -талассемией.

Материалы и методы. В октябре 2018 г. девочке в возрасте 2,5 месяцев на основании клинико-лабораторных данных (гемоглобин 72 г/л, эритроциты $2,78 \times 10^{12}/л$, ретикулоциты 8,3%, гипербилирубинемия, умеренная субиктеричность склер) был впервые установлен диагноз несфероцитарной гемолитической анемии. В терапии проводились трансфузии эритроцитарной массы (за 5,5 лет суммарно 14 гемотрансфузий). В июне 2024 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции констатируется снижение гемоглобина и эритроцитов (гемоглобин 62 г/л, эритроциты $2,2 \times 10^{12}/л$); клинико-лабораторных данных, свидетельствующих в пользу гемолитического процесса – спленомегалии, ретикулоцитоза и повышения непрямого фракции билирубина, выявлено не было. Для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения ребенок был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Результаты и обсуждение. В ходе диагностического поиска исключены пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ-клон не выявлен), аутоиммунная гемолитическая анемия (антиэритроцитарные антитела не выявлены, прямая проба Кумбса отрицательная), апластическая анемия (по данным миелограммы – костный мозг нормоклеточный, по данным МРТ костной ткани – среднее содержание жира не повышено, по данным гистологического исследования трепанобиоптата – картина реактивных изменений гемопоэза), лимфопролиферативные заболевания (отсутствие лимфаденопатии, гепато-

спленомегалии, бластоа в периферической крови и костном мозге). При исследовании костного мозга методом ПЦР выявлен Parvovirus B19 в количестве 20 222 копий/мл. По данным эритроцитарной формулы эллиптоидные эритроциты составили 14,4%. Определялись признаки внесосудистого гемолиза (повышенное количество ретикулоцитов, повышенная концентрация лактатдегидрогеназы, непрямого билирубина).

По данным молекулярно-генетического обследования (MLPA) обнаружена протяженная делеция -a3.7 в гетерозиготном состоянии локуса α -глобиновых генов. Фракции гемоглобинов по данным электрофореза гемоглобинов в норме, аномальных гемоглобинов не выявлено, осмотическая резистентность эритроцитов не повышена, что соответствует гетерозиготной форме α -талассемии. Таким образом, у пациентки верифицирован диагноз « α -талассемия, гетерозиготная форма (del-a3.7). Апластический криз, ассоциированный с парвовирусной инфекцией B19».

В терапии проводилась инфузия высокодозного внутривенного иммуноглобулина в курсовой дозе 2 г/кг в течение 4 дней.

Заключение. Данный клинический случай наглядно иллюстрирует особенности первичного инфицирования парвовирусом B19 у пациентки с α -талассемией. У больной наблюдалось длительное течение хронического внутриклеточного гемолиза с минимальными клиническими проявлениями, однако инфицирование парвовирусом B19 на фоне гемолитической анемии с укорочением продолжительности жизни эритроцитов привело к развитию апластического криза.

Случай выявления инвазивного микоза, обусловленного *Trichosporon asahii*

О.Н. Пинегина, О.С. Кожушная, Ж.В. Маркова, А.Д. Воропаев, Н.В. Суворова, А.В. Верещагина, Г.А. Новичкова, Г.Г. Солопова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Цель. Представить описание лабораторной диагностики инвазивного микоза, вызванного *T. asahii* у пациента с диагнозом острый лимфобластный лейкоз.

Материалы и методы. Для установления этиологии возбудителя инфекционного заболевания у пациента с факторами риска инвазивного микоза в микробиологическую лабораторию были направлены следующие биологические субстраты: жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), содержимое абсцесса щитовидной железы, образцы кала и ректальные мазки. Микроскопию БАЛ и содержимого абсцесса проводили с использованием красителя калькофлюора белого (КФБ) на микроскопе LeicaDM6 B с программным обеспечением LEICA LAS X. Культивирование всех биологических образцов осуществляли на питательном агаре Сабуро с добавлением хлорамфеникола при 37°C. Идентификацию выделенной культуры проводили с помощью время-пролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF) при прямом нанесении клеток на мишень с использованием HCCA матрицы и анализом с помощью программного обеспечения MALDI Biotyper. Определение чувствительности к антимикотикам осуществляли с помощью Е-тестов (Liofilchem). Молекулярно-генетическую идентификацию проводили согласно рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, 2008) из образцов БАЛ и содержимого абсцесса щитовидной железы. Идентификация основывалась на определении нуклеотидных последовательностей ITS фрагментов и рибосомных генов по методу Сенгера на генетическом анализаторе AB 3500. Полученные путем секвенирования последовательности сравнивались с базой данных GenBank при помощи алгоритма BLAST.

Результаты. В образце содержимого абсцесса щитовидной железы при микроскопии с КФБ были обнаружены дрожжевые почкующиеся клетки, артро-споровый мицелий, артроспоры (рисунк). В БАЛ и содержимом абсцесса молекулярно-генетическим методом был выявлен *Trichosporon asahii*. На чашках был получен рост культуры гриба *Trichosporon asahii*. При определении чувствительности гриба к антимикотикам были получены следующие значения минимальных ингибирующих концентраций: 0,5 мкг/мл (амфотерицин В), 0,032 мкг/мл (вориконазол).

Обсуждение *Trichosporon* spp. – базидиомицетовые дрожжи, являющиеся частью микробиоты кожи, могут быть выделены в почве и воде. У иммунокомпromетированных пациентов, несмотря на проводимую противогрибковую терапию, могут вызывать диссеминированные жизнеугрожающие инфекции. В последние годы таксономия данного рода была значительно пересмотрена: *T. cutaneum*, *T. dermatis*, *T. jirovecii* и *T. mucoides* перенесены в новый род *Cutaneotrichosporon*, тогда как *T. domesticum*, *T. loubieri* и *T. mycotoxinovorans* теперь включены в переопределенный род *Apiotrichum*. Виды *T. asahii*, *T. asteroides*, *T. inkin* и *T. ovoides* являются наиболее распространенными клиническими изолятами, при этом на долю *T. asahii* приходится 75% случаев. Грибы *T. asahii* обычно хорошо растут на питательных средах и формируют матовые приподнятые колонии на 2-3 сутки инкубации. Однако на фоне лечения антимикотиками получить рост возбудителя в культуре удается не всегда. Известно, что все виды рода *Trichosporon* spp. являются устойчивыми к эхинокандинам. Поэтому важным аспектом микробиологической диагностики является микроскопия биоматериала с использованием КФБ, а также включение молекулярно-биологических методов в диагностический поиск.

Выводы. Для диагностики редких возбудителей инвазивных микозов необходимо использовать комплексную лабораторную диагностику, включающую традиционные микробиологические методы (микроскопия, посев), а также молекулярно-генетические методы идентификации.

Рисунок

Тканевая форма *T. asahii* из образца содержимого абсцесса щитовидной железы при окрашивании КФБ, ×400



Туберкулез у детей и подростков с онкологическими заболеваниями: особенности течения, лабораторной и инструментальной диагностики

В.А. Романенко¹, Н.И. Клевно¹, Е.А. Сокольская¹, А.В. Казаков¹, Н.В. Суворова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Цель. Изучить клинические особенности течения туберкулеза, информативность иммунодиагностических тестов и рентгенологических методов обследования у детей с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы. За период 2018–2024 гг. проанализирована медицинская документация 52 детей в возрасте 1–17 лет с туберкулезом и онкологическими заболеваниями. Проведена оценка клинических, рентгенологических, иммунодиагностических данных. Для иммунодиагностики использовались внутрикожные тесты (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным-АТР) и IGRA-тесты (T-SPOT.TB и QuantiFERON).

Результаты и обсуждение. Из 52 детей у 32 (62%) диагностированы гемобласты, у 20 (38%) – злокачественные новообразования паренхиматозных органов. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, локальные ограниченные формы туберкулеза органов дыхания диагностированы у 15% детей. У 85% детей зарегистрированы двусторонние туберкулезные процессы с бронхолегочными и внелегочными осложнениями,

в 44% – с поражением печени, почек и селезенки, в 6% – с развитием менингоэнцефалита. При проведении туберкулиновой диагностики у подавляющего большинства пациентов (79%) проба с АТР и IGRA-тесты были положительными, тогда как у 11 (21%) пациентов с лимфомой Ходжкина, неходжкинской лимфомой, острым лимфобластным лейкозом и остеосаркомой – отрицательными.

Заключение. Дети и подростки с онкологическими заболеваниями подвержены высокому риску развития туберкулеза. Течение туберкулеза у данной категории пациентов характеризуется склонностью к генерализации процесса и развитию осложнений. Для предотвращения развития туберкулеза у детей с онкологической патологией должен проводиться систематический скрининг, в том числе до проведения иммуносупрессивной/химиотерапии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и солидных органов. Детям с признаками туберкулезного инфицирования необходимо назначать превентивное лечение для предупреждения развития локальных форм туберкулеза.

Диссеминированный фузариоз у пациента с острым лимфобластным лейкозом

Г.Г. Солопова¹, М.Е. Прокофьев¹, Н.В. Суворова¹, А.О. Верещагина¹, Е.А. Друй¹, Е.А. Раймулла², Г.У. Рахимова¹, Ж.В. Маркова¹, Г.А. Новичкова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Цель. Описание клинического случая пациента со злокачественным гематологическим заболеванием и диссеминированной формой редкого инвазивного микоза.

Материалы и методы. Пациент 16 лет с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), VII-иммуновариант с ко-экспрессией CD15 начал получать терапию по протоколу ALL-MB 2015. Из особенностей эпидемиологического анамнеза обращало внимание курение с 13 лет, работа на лесозаготовительном предприятии и, как следствие, выраженный травматизм кожных покровов.

Результаты. На 15-й день терапии индукции на фоне стойкой фебрильной нейтропении у пациента на левом предплечье появился папулезный элемент с некротизирующим изъязвлением в центре и дальнейшей диссеминацией в кожу и мягкие ткани верхних и нижних конечностей, головы, туловища (рисунки 1, 2). По месту жительства был установлен диагноз ветряной оспы, который впоследствии не подтвердился. В связи с сохранением стойкого фебрилитета на фоне антибактериальной терапии широкого спектра действия инициировали эмпирическую противогрибковую терапию липидной формой амфотерицина В. Через 6 дней от начала инфекционного эпизода была идентифицирована положительная гемокультура с верификацией плесневых грибов – *Fusarium solani*. Таким образом инфекционный диагноз был сформулирован как доказанный инвазивный фузариоз с диссеминацией в кожу и мягкие ткани, мышцы, придаточные пазухи носа, кости таза, левый коленный и голеностопный суставы. С учетом возможной природной резистентности *Fusarium solani* была назначена комбинированная противогрибковая терапия: липосомальная форма амфотерицина В в дозе 5 мг/кг/сут и внутривенная форма вориконазола под контролем терапевтической концентрации. Стабилизация клинических проявлений фузариоза была достигнута через месяц от начала противогрибковой терапии. После регресса очагов диссеминации специфическая терапия была продолжена биспецифическим активатором Т-клеток – блинатумомабом с дальнейшим назначением поддерживающей химиоте-

рапии. Продолжительность комбинированной противогрибковой терапии составила 3 мес, монотерапии вориконазолом – 3 мес.

Обсуждение. Фузариоз относится к редким видам инвазивных микозов, с преимущественной распространенностью в Южной Америке и Юго-Восточной Азии. Наиболее часто фузариоз у людей вызывают *F. solani* (50 %) и *F. Oxysporum* (20 %), реже *F. Verticillioideis*, *F. moniliforme* и др. Грибы рода *Fusarium* могут вызывать поверхностные микозы – преимущественно у иммунокомпетентных пациентов, и инвазивные формы с диссеминацией и поражением различных органов и тканей – у иммунокомпрометированных пациентов. Прогноз пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями при развитии инвазивного фузариоза зависит от достижения ремиссии основного заболевания и выраженности процесса диссеминации.

Закключение. Данный клинический случай является демонстрацией успешного лечения редкого системного микоза у пациента с ОЛЛ. Залогом излечения пациента были такие факторы, как: ранняя диагностика и назначение целенаправленной противогрибковой терапии, проведение терапии блинатумомабом и достижение ремиссии по основному заболеванию.

Рисунок 1
Папулезный элемент с некротизирующим изъязвлением на левом предплечье



Рисунок 2
Диссеминированная сыпь на левой голени



Фузариоз у онкогематологических пациентов детского возраста: результаты одноцентрового исследования

Г.Г. Солопова, М.Е. Прокофьев, Н.В. Суворова, А.О. Верещагина, Ж.В. Маркова, Г.У. Рахимова, Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Цель. Провести анализ возможности диагностики, клинических особенностей и эффективности терапии редкого вида инвазивных микозов (ИМ) – фузариоза у иммунокомпрометированных детей в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Центр).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 9 пациентов (4 ж:5 м) с медианой возраста 10,8 года (5–17 лет) с подтвержденным фузариозом в период 01.2013–12.2023. Фузариоз был диагностирован у пациентов с острыми лейкозами ($n = 7$), первичным иммунодефицитом ($n = 1$), тяжелой апластической анемией ($n = 1$) на различных этапах проведения химиотерапии (ХТ, $n = 5$) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК, $n = 4$). Диагноз фузариоз устанавливали на основании клинико-инструментальных и микробиологических результатов исследований в соответствии с критериями EORTC.

Результаты. При фузариозе развитие диссеминации отмечалось у 67% пациентов ($n = 6$) с вовлечением кожи и мягких тканей (100%), легких (67%), придаточных пазух носа (ППН, 50%), печени, селезенки, мышц и глаз (по 16,7%). Реже наблюдались локализованные формы с поражением ППН ($n = 2$) и легкого ($n = 1$). У всех пациентов была проведена микробиологическая идентификация: *Fusarium solani* ($n = 4$), *Fusarium proliferatum* ($n = 3$), *Fusarium oxysporum* ($n = 1$) и 1 случай инфекции *Fusarium petrophilum* + *Fusarium solani*. Реже подтверждение диагноза было возможно при проведении других методов исследования: гистологического (89%), иммунофлюоресцентной микроскопии (55%), гемокультивирования (30%). Из всех пациентов у 1 отмечался сочетанный вероятный аспергиллез легких и у 1 – доказанный мукормикоз легких. Устойчивость

к вориконазолу (МИК ≥ 32) была выявлена у 3 из 4 пациентов, к амфотерицину – у 1 из 4. Все пациенты получили следующие виды целенаправленной терапии: липидную/липосомальную форму амфотерицина В в комбинации с вориконазолом ($n = 6$), в комбинации с изавуконазолом ($n = 2$) и – с позаконазолом ($n = 1$). Трем пациентам был проведен оперативный этап лечения, 3 – удаление центральных венозных катетеров, 5 – трансфузии донорской гранулоцитарной взвеси и 6 – стимуляция гранулоцитопоза. После проведенной терапии излечение фузариоза отмечалось у 6 пациентов, из которых 5 остались живы (56%). Четыре пациента (44%) умерли от развития полиорганной недостаточности на сроках 6, 27, 54 и 253 дня от диагностики фузариоза.

Обсуждение. Несмотря на то, что фузариоз является редким ИМ, необходимо помнить о характерных клинических проявлениях – диссеминированном поражении кожи на фоне фебрилитета с возможным вовлечением других органов и тканей, в первую очередь у пациентов с такими факторами риска как ХТ и ТГСК. Препаратами выбора являются липидная или липосомальная формы амфотерицина В, вориконазол, изавуконазол. Однако, ввиду возможной природной резистентности, до получения результатов чувствительности оправдано назначение комбинированной терапии. При развитии катетер-ассоциированной инфекции показано удаление центрального венозного катетера. *Fusarium solani* у пациентов Центра явился наиболее распространенным видом. В связи с крайне неблагоприятным прогнозом при развитии фузариоза у иммунокомпрометированных больных необходимо своевременное выполнение визуализации, инвазивной диагностики и проведение микробиологических и микологических исследований.

Трансплантация фекальной микробиоты иммунокомпрометированным пациентам

Н.В. Суворова, О.С. Кожушная, А.В. Воропаев, Ж.В. Маркова, А.А. Масчан, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова, Г.Г. Солопова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Цель. Оценить безопасность и эффективность трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) у иммунокомпрометированных пациентов. Основной задачей ТФМ являлась попытка проведения деколониализации пациентов от антибиотикорезистентных микроорганизмов и, как следствие, снижение риска развития тяжелых инфекционных эпизодов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, родители/пациенты старше 15 лет подписывали информированное согласие.

Материалы и методы. В проспективное исследование за период с октября 2023 г. по август 2024 г. был включен 21 пациент (м-13, ж-8) с медианой возраста 10,2 года (1,5–18 лет). Критерием включения всех пациентов в исследование являлась колонизация 1–2 штаммами мультирезистентных бактерий, а также тяжелая рецидивирующая инфекция, ассоциированная с *Clostridium difficile*, у двух пациентов. Основными диагнозами являлись: острый лимфобластный лейкоз ($n = 13$), солидные опухоли ($n = 3$), острый миелобластный лейкоз ($n = 2$), первичный иммунодефицит ($n = 2$), опухоль ЦНС ($n = 1$). Все пациенты были на разных сроках от проведения химиотерапии ($n = 15$) либо аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК, $n = 6$). ТФМ состояла из введения взвеси фекалий здорового донора-добровольца в кишечный тракт реципиента: эндоскопически в тощую кишку ($n = 3$) и перорально в форме капсул ($n = 18$) из расчета 1 капсула/год жизни. Суммарно было выполнено 22 ТФМ (1 пациенту – дважды).

Всем пациентам проводилось микробиологическое исследование кала и определение генов резистентности (VIM, NDM, OXA-48, MBL, KPC) за 7 дней до ТФМ, через 7, 14, 30 дней и 6 месяцев после ТФМ. Обследование доноров и изготовление донорской микробиоты происходило в ФГБУ «ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина» ФМБА России.

Результаты и обсуждение. У 14 (67%) пациентов удалось достичь элиминации мультирезистентной флоры, при этом у 30% спектр чувствительности к антибактериальным препаратам расширился до природного (таблица). У двух пациентов с рецидивирующим клостридиальным энтероколитом (более 3 эпизодов) признаков инфекции после ТФМ не отмечалось. У 6 из 7 пациентов с диарейным синдромом был достигнут полный клинический ответ, у 1 –

транзиторный (пациент после алло-ТГСК). Одному пациенту в связи с отсутствием эффекта ТФМ выполнялась дважды. Значимых побочных эффектов (бактеремии, аспирации или других жизнеугрожающих осложнений) зарегистрировано не было, у 1 пациента отмечался эпизод рвоты после эндоскопического введения, у 1 – прогрессия диарейного синдрома.

Закключение. На данном этапе исследования была продемонстрирована безопасность и возможность проведения ТФМ иммунокомпрометированным детям. Проведение ТФМ пациентам, колонизированным мультирезистентными штаммами с предстоящим длительным периодом агранулоцитоза на фоне высокодозной химиотерапии и иммуносупрессивной терапии может привести к элиминации патогенной флоры. Для более детальной оценки сроков необходимой отмены антибактериальной терапии, элиминации резистентных микроорганизмов, особенностей течения клинических проявлений, в том числе реакции «трансплантат против хозяина» требуется продолжение исследования.

Таблица
Динамика клинко-лабораторных показателей на разных сроках ТФМ

	0 до ТФМ	1 +7-е сутки	2 14-е сутки	3 +30-е сутки	4 +6 мес	Клиническая эффективность	Осложнения
1	+	+	+	+	+	Да	Нет
2	+	+	+	-	-	Да	Нет
3	+	+	+	-	-	Да	Нет
4	+	-	-	-	09.24	Да	Нет
5	+	+	-	-	09.24	Да	Нет
6	+	-	-	-	-	Да	Нет
7	+	+	-	-	-	Да	Нет
8	+	+	+	-	-	Да	Нет
9	+	-	-	-	-	Да	Нет
10	+	+	-	-	09.24	Да	Нет
11	+	+	+	+	LFU	Да	Рвота
12	+	+	+	+	+	Да	Диарея
13	+	+	+	+	09.24	Да	Нет
14	+	+	+	+	+	Да	Нет
15	+	+	+	+	+	Да	Нет
16	+	-	-	-	11.24	Да	Нет
17	+	-	-	-	11.24	Да	Нет
18	+	-	-	-/+	01.25	Да	Нет
19	+	-	-	-	01.25	Да	Нет
20	+	-	-	-	01.25	Да	Нет
21	+	-	-	-	01.25	Да	Нет
22	+	+	+	+	+	Да	Нет

Примечание. Красный цвет – устойчивость к карбапенемам; желтый цвет – устойчивость к цефалоспорином 3–4-го поколения; зеленый цвет – чувствительность ко всем классам антибиотиков.

Клинический случай легионеллезной пневмонии у пациента с острым лимфобластным лейкозом

Н.В. Суворова¹, М.С. Юдакова², А.В. Астанина³, Е.В. Розанцева¹, Г.Г. Солопова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ГБУ «Областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой» Минздрава России, Рязань

³ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Введение. Одним из наиболее частых видов осложнений у пациентов, получающих иммуносупрессивную и химиотерапию, являются пневмонии. Этиология инфекционного поражения легких может быть очень разнообразна – от вирусов и грибов до бактерий, в том числе редких условно-патогенных, таких как *Legionella* spp. По данным Всемирной организации здравоохранения распространенность болезни легионеров в мире составляет 1,4–1,8 случая на 100 000 человек. Однако работ, посвященных легионеллезной инфекции в детской онкологии/гематологии недостаточно. Наиболее распространенный путь инфицирования – аэрозольный, источниками инфекции могут являться системы кондиционирования и увлажнения воздуха, а также системы горячего и холодного водоснабжения.

Цель. Демонстрация клинического случая легионеллезной пневмонии у пациента с острым лимфобластным лейкозом.

Клинический случай. Пациенту 14 лет с диагнозом ОЛЛ, В-II иммуновариант была начата терапия по протоколу MB 2015. На 30-й день индукции ремиссии у пациента на фоне фебрильной нейтропении отмечалось развитие навязчивого сухого кашля. Несмотря на проведение массивной антибактериальной терапии, в течение 48 ч отмечалась отрицательная динамика – развитие дыхательной недостаточности: зависимость от кислорода (SaO_2 – 98% на потоке 3 л/мин), ЧДД – 44 в мин. Аускультативно – ослабление дыхания и появление крепитирующих хрипов в нижних отделах легких, а также рост СРБ до 205 г/л. На КТ органов грудной клетки выявлены множественные очаги инфильтрации с двух сторон (рисунки 1, 2). Пациенту была выполнена бронхоскопия и до получения результатов исследования бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) назначена упреждающая противогрибковая терапия: липидная форма амфотерицина В + вориконазол, а также сульфаметоксазол/триметоприм в лечебной дозе. В этот же день в БАЛ методом ПЦР выявлена *Legionella pneumophila* и назначена терапия левофлоксацином, который является препаратом первой линии. Однако в течение следующих суток отмечалась дальнейшая отрицательная динамика – прогрессия дыхательной недостаточности, потребовавшая перевода на ИВЛ и, несмотря на проводимую терапию, через 3 сут пациент умер.

Обсуждение и выводы. В клинической практике врачи-онкологи/гематологи часто встречаются с инфекционными осложнениями у пациентов, однако необходимо помнить о возможности развития заболеваний редкой этиологии. В связи с критической значимостью скорости проведения диагностики для прогноза и исхода заболевания, наиболее оптимальным методом идентификации *Legionella* spp. является определение ПЦР в БАЛ. В бактериологической лаборатории НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были проанализированы все исследования *Legionella* spp. за период с 2015 по 2024 г. ($n = 774$) и установлено, что положительный результат был диагностирован впервые. Наиболее вероятно, причиной отрицательных результатов является проведение строгого контроля качества окружающей среды (систем очистки и подготовки воздуха, водоснабжения) в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Рисунок 1

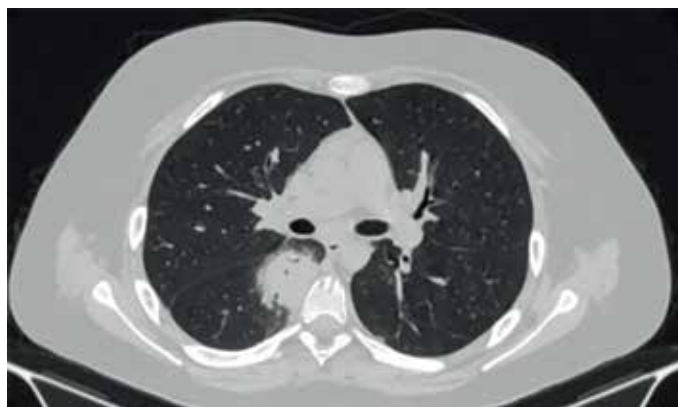
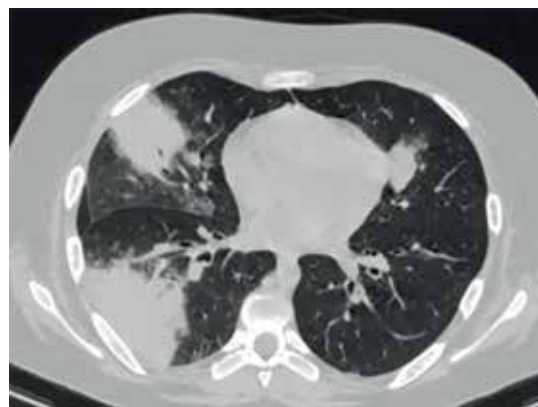


Рисунок 2



Определение генетического родства микроорганизмов при проведении эпидемиологического расследования

Ю.Л. Щемелинская, О.С. Кожушная, Д.А. Воропаев, Ж.В. Маркова, О.П. Лебеденко, Г.Г. Солопова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Цель. Подтвердить возможность распространения микроорганизмов среди пациентов отделения при эпидемиологическом расследовании путем проведения генетического типирования.

Материалы и методы. Материалом для проведения исследования являлись образцы крови и трахеобронхиального аспирата (ТБА), при культивировании которых был получен рост культур *Kl. Pneumoniae*. Показания для проведения микробиологических исследований были определены в соответствии с утвержденным в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева протоколом по «Фебрильной нейтропении», инкубацию крови проводили в аэробных флаконах (BACTEC, США), ТБА – на кровяном и шоколадном агаре (BD, США). Определение чувствительности к антибиотикам проводили на панелях и бактериологическом анализаторе Сенсититр (Trek Diagnostic Systems), для генетического типирования использовался набор реагентов МАГНО-сорб (Амплисенс, Россия), смесь ScreenMix-HS (Евроген, Россия), RAPD-праймеры (RAPD1 acggccgacc, RAPD3 gcccgagcgg, RAPD6 ccgggcaagc, RAPD9 gaggtggcggttct), dH₂O, камера для электрофореза, трансиллюминатор (Россия).

Результаты и обсуждение. У двух пациентов в положительных гемокультурах была идентифицирована *Kl.pneumoniae*, устойчивая к действию карбапенемов и полимиксинов (ген резистентности KPC). Через 3 сут из ТБА третьего пациента этого же отделения был получен рост идентичного микроорганизма. Данная микрофлора у пациентов была выделена впервые, что свидетельствовало о потенциальном распространении *Kl. Pneumoniae* внутри отделения.

С целью подтверждения возможной передачи *Kl. Pneumoniae* между пациентами, поиска источника и путей распространения инфекции было проведено эпидемиологическое расследование, в ходе которого был выявлен наиболее значимый в механизме передачи фактор риска – невыполнение либо несоблюдение техники гигиенической обработки рук. По результатам молекулярно-генетического типирования *Kl. Pneumoniae* методом RAPD-ПЦР была подтверждена генетическая идентичность штаммов, выявленных у трех пациентов одного отделения. Единого источника путей передачи инфекции выявлено не было – с пациентами работали разные врачи и медсестры, однако в течение рабочей смены сотрудники могли при необходимости кратковременно подменять друг друга. Была сформулирована гипотеза, что распространение микрофлоры и последующее инфицирование пациентов происходило через необработанные руки медперсонала. После проведения внеочередного обучения всем сотрудникам отделения с принятием зачета по обработке рук повторного распространения данной микрофлоры среди пациентов зарегистрировано не было.

Заключение. Применение молекулярных методов типирования микроорганизмов при проведении эпидемиологического расследования позволяет с достоверной точностью подтвердить их генетическое родство, реализацию внутрибольничной передачи между пациентами и, как следствие, предотвратить инфицирование других пациентов. Осознание персоналом рисков развития инфекционных осложнений является значимым мотивационным фактором в устранении нарушений.

Случай успешного лечения мукормикоза с поражением верхней челюсти, скуловой кости, клиновидной кости, решетчатой кости у ребенка с врожденным миелоидным лейкозом

О.С. Юдинцева, О.В. Паина, П.В. Кожокар, Ж.З. Рахманова, Л.А. Цветкова, М.О. Попова, И.Б. Баранова, Ю.А. Роднева, А.А. Спиридонова, Л.С. Зубаровская

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. У иммунокомпрометированных пациентов инвазивные микозы (ИМ) являются важным и грозным осложнением с высокими показателями летальности. В группу высокого риска развития ИМ входят онкогематологические больные с длительной нейтропенией.

Клинический случай. Пациент, 1 год, с диагнозом: младенческий острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) t(4;19)(q25;q13.4)t(X;10)(q28;q22) с вовлечением центральной нервной системы поступил 24.01.2021 в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой для продолжения лечения. Учитывая персистенцию минимальной остаточной болезни пациенту был проведен курс противорецидивной терапии по схеме Fla-IDA, курс осложнился двусторонней полисегментарной пневмонией, фебрильной нейтропенией. После курса высокодозной химиотерапии у пациента отмечалось появление периорбитального отека справа, по данным компьютерной томографии (КТ) признаки пристеночно-гиперпластических изменений слизистой оболочки верхнечелюстных и клиновидной пазух. В кратчайшие сроки пациенту была выполнена эндоскопическая гайморотомия. Изменения расценивались как течение гематогенного остеомиелита правой верхнечелюстной кости, скуловой кости на фоне генерализованного течения инфекционного процесса у пациента со вторичным иммунодефицитом на фоне врожденного ОМЛ, от рекомендованного оперативного лечения с целью санации очага инфекции родители отказались. Пациент продолжал получать комбинированную антибактериальную, антифунгальную терапию. На контрольной КТ выявлена отрицательная динамика. С целью верификации инфекционного процесса, учитывая отказ родителей от оперативного лечения, ребенку была выполнена биопсия кожи и подкожной клетчатки периорбитальной области. При микроскопии обнаружен мицелий мукорового гриба. Принимая во внимание отсутствие положительной динамики со стороны остеодеструктивного процесса на фоне течения

мукормикоза по результатам КТ костей черепа, несмотря на проводимую системную противогрибковую терапию, рекомендовано проведение хирургического вмешательства с целью санации очага инфекции (некрэктомия). Мать повторно отказалась от хирургического вмешательства. Ребенку проводилась комбинированная противогрибковая терапия (амфотерицин В + изавуконазол) на протяжении 8 месяцев. Учитывая невозможность проведения высокодозной химиотерапии, алло-ТГСК и высокий риск рецидива пациенту проводилась терапия гипометилирующими препаратами в течение 1 года 6 мес. На фоне комбинированной противогрибковой терапии по данным КТ инфекционный очаг сохранялся без динамики. С помощью индивидуально изготовленной навигационной системы 15.05.2023 челюстно-лицевыми хирургами была успешно выполнена некрэктомия, секвестрэктомия. В настоящее время пациент находится в полной ремиссии основного заболевания, без инфекционных осложнений.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует успешное лечение мукормикоза у пациента с врожденным миелоидным лейкозом. Мультидисциплинарный подход, своевременное назначение комбинированной противогрибковой терапии на фоне гипометилирующих агентов позволили достичь успеха как в лечении основного заболевания, так и мукормикоза.

Рисунок
Внешний вид пациента до начала лечения и через 1 год после проведенной терапии



Клинический случай успешного лечения резистентной цитомегаловирусной инфекции у ребенка с рецидивом В-ОЛЛ

О.С. Юдинцева, О.В. Паина, П.В. Кожокар, Ж.З. Рахманова, Л.А. Цветкова, М.О. Попова, А.А. Спиридонова, Л.С. Зубаровская

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение. Цитомегаловирус (ЦМВ) является наиболее распространённой вирусной инфекцией после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у детей и может регистрироваться у 30% реципиентов. Формирование генетических мутаций, обуславливающих устойчивость ЦМВ к противовирусной терапии, приводит к рефрактерному течению ЦМВ-инфекции и ухудшению результатов лечения пациентов, в том числе после алло-ТГСК. В данной публикации будет продемонстрирован случай успешного лечения резистентной ЦМВ-инфекции с использованием марибавира у пациента с рецидивом В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ).

Клинический случай. Пациенту 10 лет с поздним рецидивом В-ОЛЛ был проведен курс таргетной терапии биспецифическим активатором Т-клеток – блинатумомабом. На фоне развития фебрильной нейтропении отмечалась реактивация ранее диагностированного эрозивно-язвенного колита (ЯК). При молекулярно-биологическом исследовании крови и биоптата толстой кишки был выявлен ЦМВ и назначена терапия ганцикловиром. В динамике отмечалось развитие тяжелого гемоколита, нарастание титра ЦМВ в крови, отсутствие восстановления гемопоэза, развитие подчелюстного сialоденита на фоне стойкого фебрилитета (таблица). В связи с клинической рефрактерностью ЦМВ к терапии ганцикловиром пациенту был назначен марибавир, на фоне

которого достигнут клиренс ЦМВ в крови, разрешение сialоденита, положительная динамика со стороны клинических и эндоскопических признаков ЯК (при сохранении ЦМВ в биоптате кишки). Через 1 мес пациенту была проведена алло-ТГСК от гаплотипичного донора, реактивации ЦМВ на фоне терапии марибавиром не наблюдалось. Посттрансплантационный период характеризовался развитием генерализованной инфекции, обусловленной герпес-вирусом 6-го типа (HHV6), осложнившейся синдромом макрофагальной активации и первичным неприживлением трансплантата. С лечебной целью больной получал ганцикловир, на фоне которого отмечалось разрешение инфекции HHV6, подтвержденное молекулярно-биологическим исследованием костного мозга и крови. В раннем периоде после алло-ТГСК вновь отмечалось увеличение вирусной нагрузки ЦМВ в крови и наблюдалось обострение ЯК; быстрое достижение клиренса ЦМВ произошло после повторного назначения марибавира. Впоследствии пациенту была успешно проведена повторная алло-ТГСК.

Закключение. Возможность применения новых противовирусных препаратов, позволяющих преодолеть резистентность ЦМВ, и своевременное назначение целенаправленной противовирусной терапии позволяет достичь успехов в лечении иммунокомпromетированных пациентов на этапах как до, так и после проведения алло-ТГСК.

Таблица

Динамика вирусной нагрузки у пациента на фоне терапии марибавиром

Терапия	Ганцикловир				Марибавир	
Дата	02.05.24	04.05.24	05.05.24	11.05.24	20.05.24	30.05.24
Концентрация ЦМВ в крови, МЕ/мл	3150	7500	1158	2862	300	300