

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Амурская государственная медицинская академия»
(ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России)

На правах рукописи

Соловкова Наталья Рафаиловна

**МОНИТОРИНГ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО
ЛИМФОЛЕЙКОЗА И МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.18 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
ВОЙЦЕХОВСКИЙ
Валерий Владимирович

Хабаровск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Инфекционные осложнения при хроническом лимфолейкозе	14
1.2. Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой.....	21
1.3. Особенности ведения пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой в период пандемии COVID-19	28
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика включенных в работу больных.....	36
2.2. Методы, примененные в ходе исследования	45
ГЛАВА 3. ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ.....	49
3.1. Структура и динамика инфекционных осложнений у пациентов с ХЛЛ в период 2012–2023 гг.	49
3.2. Анализ факторов риска развития инфекционных осложнений у пациентов с ХЛЛ.....	53
3.3. Бактериальные пневмонии у пациентов с хроническим лимфолейкозом	60
3.4. Поражения околоносовых пазух у пациентов с ХЛЛ	76
3.5. Особенности течения пневмоний, ассоциированных с COVID-19, у больных ХЛЛ.....	79
3.6. Инфекции мочевыводящих путей у пациентов с ХЛЛ	86
3.7. Инфекционные осложнения иных локализаций.....	88
ГЛАВА 4. ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ	91

4.1. Анализ структуры и динамики инфекционных осложнений у пациентов с множественной миеломой в период 2012–2023 гг	91
4.2. Оценка факторов, влияющих на развитие инфекционных осложнений у пациентов с множественной миеломой	97
4.3. Случаи бактериальной пневмонии у пациентов с множественной миеломой	104
4.4. Характеристика течения пневмоний, вызванных вирусом SARS-CoV-2, у пациентов с множественной миеломой	117
4.5. Поражение околоносовых пазух (синуситы) у пациентов с множественной миеломой	124
4.6. Инфекции мочевыводящих путей у пациентов с ММ	126
4.7. Лихорадка неясного генеза	128
4.8. Инфекционные осложнения иных локализаций	129
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	133
ВЫВОДЫ	154
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	156
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	157
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	159

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) / лимфома из малых В-лимфоцитов, представляет собой лимфопролиферативное заболевание. Его ключевыми особенностями являются клональная пролиферация и последующее накопление зрелых, однако функционально неполноценных В-лимфоцитов. Эти клетки обнаруживаются в периферической крови, костном мозге, лимфатических узлах, селезенке, а также в экстранодальных очагах [116]. В европейских странах уровень заболеваемости ХЛЛ фиксируется на отметке 5 новых случаев на 100 тысяч населения ежегодно, при этом медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза составляет 69 лет [116]. В Российской Федерации данная патология диагностируется несколько реже. Так, в 2017 году показатель заболеваемости равнялся 2,95 на 100000 человек, а средний возраст больных составлял 68 лет [22].

ХЛЛ не является однородным заболеванием, а представляет собой гетерогенную группу патологий, объединенных наличием опухолевого клона зрелых В-лимфоцитов. Иммунофенотипически эти клетки характеризуются экспрессией маркеров CD5+, CD19+, CD20+, CD22+, CD23+, CD79b+ и CD200+. Диагностическим критерием служит абсолютный лимфоцитоз в периферической крови, превышающий $5 \times 10^9/\text{л}$. Примерно у 20–30% пациентов болезнь может проявляться исключительно изменениями в общем анализе крови (лейкоцитоз и лимфоцитоз) при полном отсутствии клинической симптоматики. Данная форма, обозначаемая в классификации А.И. Воробьева как «доброкачественная», не требует немедленного начала цитостатической терапии и предполагает лишь динамическое наблюдение за пациентом [88]. В противоположность этому, для другой категории больных характерно стремительное прогрессирование опухолевого процесса. Оно сопровождается выраженной лимфаденопатией, увеличением печени и селезенки, симптомами интоксикации (В-симптомы), а также иммунными и инфекционными осложнениями [88]. Между этими двумя крайними проявлениями существует множество переходных клинических форм [88].

Выбор лечебной тактики при ХЛЛ определяется стадией опухолевой прогрессии, возрастом пациента и наличием у него сопутствующих заболеваний (ко-

морбидностью) [1, 116]. Определенная часть больных на протяжении длительного времени не имеет оснований для назначения цитостатиков, ограничиваясь наблюдением [1, 116]. Показаниями к началу активной терапии служат [1, 116]: достижение стадии С по классификации J.L. Binet et al. [130]; существенное увеличение лимфоузлов; пальпируемый нижний полюс селезенки, выступающий более чем на 6 см из-под реберной дуги; появление экстранодальных очагов; время удвоения лимфоцитов менее 6 месяцев; нарастающая анемия и тромбоцитопения, обусловленные инфильтрацией костного мозга опухолевыми клетками; наличие В-симптомов; аутоиммунные осложнения (гемолитическая анемия или тромбоцитопеническая пурпура), резистентные к терапии глюкокортикоидами [1, 116].

Внедрение в клиническую практику флударабина (антагонист пуринов) и ритуксимаба (моноклональное антитело к CD20) произвело революцию в лечении ХЛЛ, позволив добиваться длительных полных ремиссий. Это было недостижимо в XX веке, когда терапия в основном ограничивалась сдерживающим лечением циклофосфамидом или хлорамбуцилом [39]. Комбинации FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) и RB (ритуксимаб, бендамустин) на протяжении двадцати лет были стандартом терапии. При отсутствии факторов высокого риска медиана общей выживаемости (медиана ОВ) достигала 10,5 лет [37, 58]. Тем не менее, применение этих протоколов ограничено у пожилых пациентов с высокой коморбидностью [23, 115, 128, 129]. Кроме того, часть больных демонстрирует первичную или вторичную резистентность к данной терапии [115, 116].

К неблагоприятным прогностическим факторам при ХЛЛ относятся: цитогенетическая аномалия del(17p) и мутации в гене TP53; комплексный кариотип; мутационный статус генов IGHV; стадия С по Binet; высокий уровень β 2-микроглобулина; пожилой возраст [1, 116, 135, 197].

Новой вехой в терапии ХЛЛ стало появление таргетных препаратов: ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ИТКБ: ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб) и венетоклакса, селективно блокирующего антиапоптотический белок BCL-2. Эти лекарства позволили добиться ответа даже в группе пациентов с факторами высокого риска [115]. Важным преимуществом ИТКБ является возможность их

приема в амбулаторных условиях, что снижает риск внутрибольничных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов.

Современные клинические рекомендации предлагают дифференцированный подход. Для лиц моложе 65 лет с хорошим соматическим статусом и отсутствием факторов риска возможно проведение иммунохимиотерапии (ИХТ) в первой линии [1, 116]. При наличии неблагоприятных прогностических факторов уже на начальном этапе рекомендуется применение новых агентов: ИТКБ, венетоклакса, а также моноклонального антитела обинутузумаба, как в монорежиме, так и в комбинациях [1, 116]. Во второй и последующих линиях терапии использование этих новых препаратов также является приоритетным [1, 116].

Множественная миелома (ММ) – это злокачественная опухоль из В-клеток, морфологической основой которой служат плазматические клетки, секретирующие моноклональный иммуноглобулин [55]. На долю ММ приходится около 1% всех злокачественных новообразований и до 10–15% всех гемобластозов [14]. Заболевание типично для лиц старшей возрастной группы, со средним возрастом на момент диагностики 70 лет [4]. У лиц моложе 40 лет болезнь регистрируется крайне редко (не более 2% случаев) [4, 5]. В XXI веке повсеместно отмечается рост заболеваемости ММ [55, 94, 242]. В России в 2017 году этот показатель составил 2,78 на 100 тысяч населения, при этом впервые было выявлено 4 075 случаев, а 2 587 пациентов умерли от данного заболевания [22].

Прогресс в лечении ММ в текущем столетии связан с появлением новых классов препаратов (ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, моноклональные антитела) и внедрением аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (ауто-ТСК) [3, 40, 41, 51, 52, 54, 79, 90, 92, 93]. Применение современной терапии позволило значительно улучшить общую выживаемость пациентов [54, 56, 90, 92, 93, 110, 126]. За последние шесть десятилетий каждое новое поколение терапии добавляло около 2 лет к средней продолжительности жизни: протоколы на основе мелфалана в 1969 г. – 3 года; внедрение бортезомиба и леналидомида в начале века – 5 лет; появление даратумумаба в 2010-х годах – 7,5 лет. Ожидается дальнейший рост выживаемости благодаря активному использованию ауто-ТСК, CAR-T-клеточной терапии и биспецифических антител [84, 91]. Од-

нако, несмотря на успехи, у всех пациентов с ММ рано или поздно развиваются рецидивы, требующие проведения последующих линий лечения [15, 70, 74, 84, 165]. В настоящее время ауто-ТСГК является стандартом лечения для данной категории больных [1, 55, 86]. С появлением новых ингибиторов протеасом (карфилзомиб, иксазомиб), иммуномодуляторов (леналидомид, помалидомид), моноклональных анти-CD38-антител (даратумумаб, изатуксимаб), CAR-T-клеточной терапии и биспецифических антител целью терапии становится достижение статуса неопределяемой минимальной остаточной болезни (МОБ) [95].

Однако, помимо опухолевой прогрессии, критическим фактором, определяющим выживаемость пациентов с ХЛЛ и ММ, являются интеркуррентные инфекции [4, 5, 15]. Частота инфекционных осложнений при онкогематологических заболеваниях варьирует от 10 до 70%. Наибольший риск их развития наблюдается в период индукционной терапии (особенно высокодозными протоколами), при резистентном течении основного заболевания, а также на фоне тяжелого вторичного иммунодефицита, в первую очередь – гипогаммаглобулинемии [18, 75, 257]. Развитие инфекции утяжеляет состояние пациента, вынуждает врачей увеличивать интервалы между курсами химиотерапии, что негативно сказывается на результатах лечения. В ряде случаев именно инфекционные осложнения, а не прогрессия гемобластоза (особенно при ХЛЛ), становятся непосредственной причиной смерти [88]. В связи с этим исключительно важны своевременная диагностика инфекций и адекватная противовоспалительная терапия. Принимая во внимание, что эпидемиология и этиология инфекционных осложнений различаются не только между странами и регионами, но и между отдельными стационарами, необходим постоянный локальный мониторинг микрофлоры и ее антибиотикорезистентности [43].

Цель исследования:

Изучить закономерности развития, структуру, динамику, особенности течения инфекционных осложнений у пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой, проходивших лечение в ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница в период с 2012 по 2023 год.

Задачи исследования

1. Оценить структуру инфекционных осложнений ХЛЛ и ММ, при проведении программной терапии, за 2012–2023 гг. в условиях одного лечебного учреждения.
2. Изучить влияние стадии гемобластоза и этапа терапии на частоту сопутствующих инфекций у данной группы больных.
3. Установить факторы, обусловившие динамику структуры инфекционных осложнений ХЛЛ и ММ за двенадцатилетний период наблюдения.
4. Охарактеризовать клинические проявления, диагностические критерии, предрасполагающие факторы и предикторы неблагоприятного исхода наиболее распространённых инфекционных осложнений.
5. Описать особенности течения пневмоний, ассоциированных с SARS-CoV-2, у пациентов с ХЛЛ и ММ.
6. Сформировать электронные базы данных, включающие информацию о возрастном-половом составе пациентов, проведенной программной терапии и зарегистрированных инфекционных эпизодах.

Научная новизна исследования

1. Научная новизна работы заключается в комплексном, многофакторном и динамическом анализе инфекционных осложнений при ХЛЛ и ММ на фоне эволюции программной терапии, с выявлением региональных особенностей этиологии, клинического течения, факторов риска и прогностических критериев, часть из которых описана впервые.
2. В Иркутской области впервые изучены структура и динамика инфекционных осложнений у больных ХЛЛ и ММ за 12 лет (2012–2023 гг.). Показано, что внедрение новых программ терапии (таргетные препараты, ауто-ТСГК) напрямую связано с изменением структуры инфекционной заболеваемости.
3. В данном регионе впервые выявлено снижение частоты бактериальных пневмоний и синуситов у этих пациентов в 2020–2023 гг. по сравнению с 2012–2019 гг., что обусловлено профилактическими мероприятиями, возможностью лечения в дневном стационаре и амбулаторно, а также иммуномодулирующими свойствами ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ИТКБ) при терапии ХЛЛ.

4. Показано, что внедрение ауто-ТСГК в клиническую практику при ММ привело к росту реактивации ЦМВ-инфекции и появлению инфекций кровотока (бактериемия, сепсис, возбудители – грамотрицательные бактерии).

5. Установлены особенности клинического течения бактериальных пневмоний при ХЛЛ и ММ: впервые детально охарактеризована высокая доля их атипичных вариантов (49–51%), включая малосимптомный (21–33%) и скрытый (18–28%). Продемонстрировано доминирование грамположительной флоры (62–63,5%) в этиологии нозокомиальных пневмоний у пациентов с ММ и ХЛЛ. Определены предикторы летального исхода бактериальных пневмоний.

6. Впервые на региональном уровне проведён анализ влияния COVID-19-ассоциированных пневмоний на структуру инфекционных осложнений при ХЛЛ и ММ в период 2020–2023 гг. Показано, что у больных ХЛЛ, получавших ИТКБ, вирусные пневмонии протекали легче (отсутствие КТ-поражения 4-й степени и летальных исходов), чем на фоне иммунохимиотерапии. Установлены факторы риска летального исхода от пневмоний, вызванных SARS-CoV-2 при ММ.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Разработанные электронные базы данных («Состав онкогематологических пациентов по условиям оказания медицинской помощи», «Структура онкогематологических пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение в амбулаторных условиях», «Структура онкогематологических пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение в условиях стационара»), позволяют систематизировать сведения о возрастном-половом составе больных ХЛЛ и ММ, применяемых режимах программной терапии, обеспечивают регистрацию, анализ и прогнозирование инфекционных осложнений, а также дают возможность оценивать результативность реализуемых профилактических мероприятий.

2. Показана необходимость рутинного определения уровня IgG (<5 г/л) для своевременного назначения заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов, а также обязательной вакцинации против пневмококковой инфекции до начала или на ранних этапах программной терапии. Это позволяет снизить частоту бактериальных пневмоний и синуситов.

3. Доказано, что большинство инфекционных осложнений присоединяется на индукционном этапе в круглосуточном стационаре. Снизить угрозу нозокомиального инфицирования удаётся за счёт стационарзамещающих технологий и перорального приёма противоопухолевых средств (ИТКБ при ХЛЛ, определённые протоколы консолидирующей и поддерживающей терапии при ММ).

4. Продемонстрировано преимущество ИТКБ перед иммунохимиотерапией не только по противоопухолевой эффективности, но и по профилю инфекционных осложнений. Результаты могут быть использованы при выборе терапии у пациентов с высоким инфекционным риском.

5. Установлено, что у 49–51% пациентов с ХЛЛ и ММ бактериальные пневмонии протекают атипично, а синуситы в 22–28,6% случаев проявляются лишь изолированной лихорадкой без локальных признаков. Это диктует необходимость активного инструментального обследования: при лихорадке неясного генеза или ухудшении состояния даже без классических симптомов показана необходимость проведения КТ грудной клетки и околоносовых пазух.

6. Выявлены клинически доступные предикторы летального исхода при бактериальных и вирусных пневмониях. Эти факторы позволяют выделять группы высокого риска для усиленного мониторинга и своевременной терапии.

Методология исследования

Методологической базой послужили труды отечественных и зарубежных ученых, а также действующие клинические рекомендации по ведению пациентов с ХЛЛ и ММ. Объектом исследования являлись пациенты с указанными нозологиями, предметом – возникающие у них инфекционные осложнения.

Положения, выносимые на защиту

1. В структуре инфекционных осложнений при ХЛЛ преобладают бактериальные пневмонии, синуситы и инфекции мочевыводящих путей, а в 2020–2023 гг. – пневмония, вызванная SARS-CoV-2. Для ММ наиболее характерны бактериальные пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, лихорадка неясного генеза, синуситы, ЦМВ-инфекция и, в период пандемии, пневмонии, вызванные SARS-CoV-2. Тяжелыми осложнениями, часто приводящими к летальному исходу, являются бактериальные и вирусные (SARS-CoV-2) пневмонии.

2. В 2020–2023 гг. отмечено снижение частоты бактериальных пневмоний и синуситов. Динамика инфекционных осложнений обусловлена эволюцией программ терапии ХЛЛ и ММ, а также профилактическими мерами: оптимизацией режима в отделении, применением внутривенных иммуноглобулинов и вакцинацией против пневмококка. В тоже время с внедрением ауто-ТСГК при ММ участились случаи реактивации ЦМВ-инфекции и увеличились инфекции кровотока.

3. У больных ХЛЛ и ММ инфекционные осложнения часто протекают атипично. Зарегистрировано большое количество атипичных форм бактериальных пневмоний (49–51% соответственно), включая малосимптомный (21–33%) и скрытый варианты (18–28%). Синуситы могут проявляться изолированной лихорадкой (22–28,6%) без локальных симптомов. Это требует расширения диагностического поиска (с использованием современных инструментальных методов диагностики) при лихорадке неясного генеза.

4. На протяжении 2020–2023 годов пневмонии, связанные с SARS-CoV-2, вышли на первое место в структуре инфекционных осложнений при ММ и на второе – при ХЛЛ. У пациентов с ХЛЛ на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона течение вирусных пневмоний было более благоприятным, чем в группе иммунохимиотерапии.

5. Предикторами развития и неблагоприятного исхода инфекционных осложнений служат факторы, ассоциированные с поздними стадиями основного заболевания. Наименьшее число инфекционных эпизодов регистрируется у пациентов, достигших хорошего ответа на противоопухолевую терапию.

Внедрение полученных результатов

Материалы исследования внедрены в клиническую работу отделений Иркутской областной клинической больницы и в учебный процесс на кафедрах Иркутского государственного медицинского университета и Амурской государственной медицинской академии. Они используются в лекциях и на практических занятиях со студентами, ординаторами и врачами на циклах повышения квалификации.

Степень достоверности результатов.

Достоверность полученных данных обеспечена репрезентативным объемом выборки, достаточным для проведения корректной статистической обработки с использованием пакета программ STATISTICA 10.0. Методы, использованные в работе, были одобрены этической комиссией ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, Протокол №1, от 29 января 2025 г. Материалы исследования были доложены на: Научно-практической конференции «Правильный пациент в правильное время» (Иркутск, 2023); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы здоровья населения и развития здравоохранения на уровне субъекта Российской Федерации», посвященной 160-летию Общества врачей Восточной Сибири (Иркутск, 2023); IV Международной научно-практической конференции «Гематология. Инновации. Клинический опыт» (Иркутск, 2023); Первой Сахалинской гематологической школе (Южно-Сахалинск, 2023); Вебинаре «Достижения современной онкогематологии в практике российского врача. Терапия множественной миеломы в реальной клинической практике» 2023; 19 Russian-Chinese Biomedical Forum. (Harbin, 2024); III Байкальском медицинском форуме «Здоровая Сибирь» (Иркутск, 2025); XI Съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2025).

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 15 печатных работ, из них три в журналах, определенных перечнем ВАК Минобрнауки РФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Полученные результаты научного исследования соответствуют положениям паспорта специальности 3.1.18. Внутренние болезни, п. 1. Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний; п. 2. Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований; п. 5. Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения

заболеваний внутренних органов; п. 6. Системы интеллектуального анализа эпидемиологических, клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований в разработке новых подходов в диагностике и лечении. Цифровизация процессов, искусственный интеллект, нейросети в клинической практике.

Личный вклад автора

Материал, представленный в диссертации, получен, обработан, проанализирован лично автором. Автором самостоятельно выполнены: набор клинического материала; создание электронных баз данных «Состав онкогематологических пациентов по условиям оказания медицинской помощи», «Структура онкогематологических пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение в амбулаторных условиях», «Структура онкогематологических пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение в условиях стационара»; разработка индивидуальной карты пациентов, дизайна исследования, алгоритма диагностики и мониторинга результатов лечения; статистическая обработка результатов исследования, анализ отечественной и зарубежной литературы, планирование разделов работы и написание всех разделов диссертации, интерпретация результатов исследования. Обследование и лечение пациентов проведены совместно с врачами гематологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница, клинко-диагностической и бактериологической лабораторий. Доля участия в сборе материала – 90%, в анализе и систематизации данных – 100%.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 188 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, содержащего 258 источников (129 отечественных и 129 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 49 таблицами, 12 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Инфекционные осложнения при хроническом лимфолейкозе

Современные программы цитостатической терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) демонстрируют высокую эффективность, позволяя достичь полной или частичной ремиссии у большинства пациентов [35, 48, 69, 85]. Однако определяющее влияние на прогноз заболевания нередко оказывают инфекционные осложнения [15, 88, 115]. Еще классики отечественной гематологии указывали, что частота инфекционных осложнений при ХЛЛ достигает 75–80% [12, 36, 88], причем в половине–двух третях случаев они становятся непосредственной причиной летального исхода [12, 88]. Академик А.И. Воробьев охарактеризовал повышенную склонность таких больных к инфекциям термином «инфекциозность» [88]. Уже на ранних этапах опухолевой прогрессии возможно развитие интеркуррентных инфекций [82, 88]. По мере прогрессирования гемобластоза их частота возрастает [82, 88]. В течение пяти лет с момента постановки диагноза ХЛЛ различные инфекции диагностируются у каждого четвертого пациента [190]. Практически все больные ХЛЛ рано или поздно сталкиваются с бактериальными инфекциями [115]. Инфекционные осложнения являются основной причиной смерти у трети пациентов с ХЛЛ [187].

Отличительной чертой ХЛЛ среди других онкогематологических заболеваний является вовлечение в опухолевый процесс иммунокомпетентных клеток, что ведет к нарушению их функции, развитию синдрома вторичного иммунодефицита и, как следствие, к возникновению инфекционных осложнений различной степени тяжести, нередко определяющих исход заболевания [24].

Склонность к инфекциям проявляется уже на ранних стадиях ХЛЛ и обусловлена комплексными нарушениями в иммунной системе [88, 15]. Вторичный иммунодефицит при ХЛЛ имеет сочетанный характер: включает нейтропению, дисфункцию нормальных Т- и В-лимфоцитов, макрофагов и других клеток микроокружения, гипогаммаглобулинемию, дисбаланс Т-клеток (увеличение CD8⁺ и снижение CD4⁺), аномальный фенотип Т-клеток (повышенная экспрессия рецеп-

торов смерти, утрата костимуляторных молекул), нарушение цитокинового профиля, дефекты формирования иммунологических синапсов, повышение числа регуляторных Т-клеток, изменения в фагоцитарном звене и системе комплемента. По мере опухолевой прогрессии эти нарушения усугубляются [181, 132, 134, 189]. Цитостатическая терапия также значительно утяжеляет иммунодефицит [88, 115].

Наиболее часто у пациентов с ХЛЛ регистрируются инфекции дыхательных путей (верхних и нижних), мочеполовой системы и кожи [115]. Анализ, проведенный Казак Д.М. и Овсянниковой Г.М. в Астраханской области (2024), показал, что локальные инфекционные осложнения при лечении ХЛЛ наблюдаются более чем в 70% случаев, клинически проявляясь поражением респираторного тракта, урогенитальной сферы, кожных покровов; в 17% случаев отмечена генерализация процесса. Среди бактериальных возбудителей преобладали грамположительные микроорганизмы (78,67%), среди вирусов – Herpesviridae, среди грибов – род *Candida* (72,34%) и *Aspergillus* (27,66%) [46].

Пневмонии и бронхиты в большинстве случаев возникают после курсов цитостатической терапии, причем их частота при ХЛЛ в 50 раз превышает таковую в общей популяции [143]. Высокая частота респираторных инфекций считается классическим проявлением синдрома недостаточности антител (гипоимноглобулинемии); она максимальна у пациентов с рецидивами и наличием факторов риска [115]. Гипогаммаглобулинемия играет ключевую роль в структуре иммунодефицита при ХЛЛ [139, 224], поэтому при выявлении уровня IgG менее 5 г/л и рецидивирующих бактериальных инфекциях показана заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами [49, 115].

Исследование Е.В. Брякотниной (2004) зафиксировало высокую частоту бронхитов у пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями (ХЛЛ, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы): острый бронхит – 21,9%, обострение хронического бронхита – 7,8% от всех инфекционных осложнений дыхательной системы [7]. Бронхиты чаще диагностировались у больных, длительно получавших глюкокортикоиды (73,9%) и лучевую терапию (28,2%). Нередко выявлялась нейтропения различной степени. У половины пациентов с бронхитом при аускультации определялось жесткое дыхание и лихорадка 38–

39°C; сухие хрипы – у 41,3%; малопродуктивный или сухой кашель – у трети. У 16% больных (без нейтропении) отмечался кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты. В ряде случаев выслушивались ослабленное дыхание и влажные хрипы, что расценивалось как проявление застойных явлений на фоне анемии. При специфическом поражении плевры выявлялось притупление перкуторного звука. Длительность клинических проявлений бронхита у больных гемобластозами составляла в среднем $13,0 \pm 1,17$ суток. Летальность в этой группе была невысокой (1 пациент – 2,2%) и обусловлена основным заболеванием. [7].

Войцеховский В.В. (2009) исследовал клинико-морфофункциональные особенности патологии бронхолегочной системы при ХЛЛ. Автор установил, что выраженный вторичный иммунодефицит, специфическое лейкоэмическое поражение легких, бронхов и диафрагмы, нарушения микроциркуляции являются ведущими причинами возникновения и тяжелого затяжного течения респираторных инфекций. Среди морфологических изменений, способствующих этому, отмечены: увеличение бронхопупмональных и медиастинальных лимфоузлов (66,7%), лимфоидная инфильтрация легочной ткани и бронхов (45%), лейкостазы с нарушением микроциркуляции (60%), эмфизема (84,2%), пневмосклероз (73,3%), лимфоидная инфильтрация плевры со специфическим лимфопролиферативным плевритом (9,2%). Частота инфекций бронхолегочной системы нарастает по мере прогрессирования гемобластоза. Пневмонии являются наиболее распространенным (45%) и тяжелым инфекционным осложнением. [11].

Синюк А.А. (2022) изучила клинико-патоморфологические особенности бактериальных пневмоний при ХЛЛ [97]. Согласно ее данным, пневмонии занимают второе место в структуре инфекционных осложнений, составляя 39% от их общего числа. Развитию пневмонии способствуют гипогаммаглобулинемия ($\text{IgG} < 5$ г/л), поздние стадии заболевания, тяжелый статус пациента и рецидивирующее течение ХЛЛ. Нозокомиальные пневмонии зарегистрированы в 47% случаев (из них ранние – 25%, поздние – 75%), внебольничные – в 53%. Автор описала атипичные варианты течения бактериальной пневмонии (по классификации Домниковой Н.П. и соавт., 2003 [20]), более характерные для нозокомиальных. Малосимптомный вариант (20%) проявлялся скудной локальной симптоматикой (чаще

при нейтропении 4 степени) и выраженной интоксикацией, дыхательной недостаточностью, в большинстве случаев – лихорадкой. При скрытом варианте (19%) клиническая картина гемобластоза доминировала и нивелировала проявления воспаления в легких в первые дни инфекции. Внебольничные пневмонии чаще протекали типично. А.А. Синюк выделила факторы неблагоприятного прогноза пневмонии при ХЛЛ: скрытое течение, поздняя стадия, тяжелая коморбидность по сердечно-сосудистой и дыхательной системам, статус ECOG 3–4, ассоциации микроорганизмов и *Klebsiella pneumoniae* в монокультуре, возраст старше 60 лет, двустороннее поражение, тромбоцитопения, уровень IgG <5 г/л; прогноз нозокомиальных пневмоний хуже, чем внебольничных [97].

Войцеховский В.В. и соавт. (2024) проанализировали этиологию бактериальных пневмоний при ХЛЛ. При госпитальных пневмониях возбудителями были: *S. pneumoniae* (14 случаев), *E. coli* (n=9), *K. pneumoniae* (n=4), *Enterobacter spp.* (n=4), *Acinetobacter* (n=3), *S. aureus* (n=2), *S. viridans* (n=2), *P. aeruginosa* (n=2), *H. influenzae* (n=1). Моноинфекция выявлена в 32,5%, ассоциации — в 35%, возбудитель не установлен в 32,5%. Таким образом, грамотрицательная флора (56%) несколько преобладала над грамположительной (44%). При внебольничных пневмониях чаще выделяли *S. pneumoniae* (21 случай), реже – *E. coli* (n=3), *H. influenzae* (n=3), *S. aureus* (n=2), *K. pneumoniae* (n=2), *S. viridans* (n=1). Моноинфекция отмечена в 31%, ассоциации — в 20%, в 49% этиология не верифицирована. Сделан вывод о значительном преобладании грамположительной флоры (75%) над грамотрицательной (25%) при внебольничных пневмониях [42].

Поскольку *S. pneumoniae* является наиболее частым возбудителем пневмоний при лимфопролиферативных заболеваниях (ХЛЛ, множественная миелома), это обосновывает применение пневмококковой вакцины у данной категории пациентов [115].

Часто встречаются поражения кожи и подкожной клетчатки [2, 12, 39]; даже небольшие гнойные очаги на коже могут быстро распространяться, абсцедировать, приводить к флегмоне и сепсису [2, 12, 39, 113].

Сепсис при ХЛЛ диагностируется в 3% случаев [97]. Среди возбудителей бактериемии/фунгемии выделяют: *E. coli* – 24,5% у первичных и 24,1% у полу-

чавших лечение; *S. pneumoniae* – 12,9% и 7,6%; *S. aureus* – 9,5% и 9,4%; *Enterococcus faecium* – 6,8% и 11,2%; *P. aeruginosa* – 6,8% и 4,1%; *K. pneumoniae* – 3,4% и 5,3%; *Enterococcus faecalis* – 1,4% и 4,1%; *Listeria monocytogenes* – 2,7% и 2,9%; *Klebsiella oxytoca* – 2,7% и 1,8%; *Enterobacter cloacae* – 0,7% и 1,8%; *C. albicans* – 1,4% и 0,6% и др. [190]. Пик бактериемии приходится на первые 6 месяцев у пациентов, получавших лечение [256]. Месячная летальность после эпизода бактериемии составила 24% у нелеченых и 33% у леченых больных [190]. *E. coli* – наиболее частый возбудитель бактериемии и сепсиса у пациентов с ХЛЛ, как и у пожилых людей в целом; профилактика включает соблюдение гигиены [32, 77, 115].

Предиктором развития бактериальных инфекций кровотока на фоне химиотерапии гемобластозов является ректальная колонизация высокорезистентными грамотрицательными бактериями, прежде всего *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* [30, 45, 80, 124, 221]. Риск инфекций кровотока у колонизированных пациентов практически вдвое выше [30, 34, 105]. Скрининг ректальной колонизации позволяет стратифицировать пациентов при поступлении на химиотерапию и обоснованно выбирать схемы эмпирической антибактериальной терапии [13, 111, 123].

Герпетическая инфекция также широко распространена при ХЛЛ [100]. *Herpes simplex* (HSV) часто развивается у пациентов, получавших флударабин (монотерапия или в комбинации с алектузумабом) [175, 288]. Частота HSV-инфекции составляет около 15% [204]. Опоясывающий герпес (*Varicella Zoster Virus*, VZV) представляет серьезную проблему: заболеваемость колеблется от 10 до 15% [57]. Наибольший риск реактивации VZV отмечается в первые 12 месяцев после специфического лечения [33, 44]. *Herpes zoster* сопровождается интенсивными болями и лихорадкой до 39°C [39]. Течение тяжелое, часто с вовлечением тройничного нерва, развитием некроза сетчатки, энцефалита, присоединением вторичных бактериальных и грибковых инфекций; после разрешения высыпаний длительно сохраняются невралгии [39]. Отмечается связь между снижением CD4-лимфоцитов после терапии флударабином и реактивацией VZV [211].

Наиболее распространенными герпесвирусными инфекциями у взрослых с гемобластозами на фоне химиотерапии являются цитомегаловирусная (ЦМВ) и вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ). При ХЛЛ риск реактивации ЦМВ наиболее высок [230], что связано со специфическим поражением лимфоидного ростка [166].

Инвазивные микозы (ИМ) при ХЛЛ встречаются относительно редко – 0,5–18% в зависимости от категории пациентов и терапии [220]. Рост частоты ИМ пришелся на период активного применения алемтузумаба [29, 115]. Факторы риска ИМ: тяжелая длительная нейтропения, продолжительное использование антибиотиков широкого спектра, глюкокортикоидов, цитостатиков и иммунодепрессантов, лучевая терапия [100, 109, 229]. В последнее время к группе высокого риска относят пациентов после трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК) [100, 109, 229]. Е.А. Никитин и В.В. Птушкин выделяют следующие факторы, способствующие ИМ при ХЛЛ: терапия глюкокортикоидами, нейтропения менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, более трех линий терапии, лимфопения/дисфункция лимфоцитов, неблагоприятные генетические маркеры (абберации, мутационный статус IGHV), сахарный диабет, поражение печени, почечная недостаточность, комбинированная терапия с моноклональными антителами [115]. В структуре ИМ традиционно доминируют инвазивные аспергиллез и кандидоз, однако в последнее время растет доля микозов, вызванных другими грибами [78, 116]. Основные возбудители аспергиллеза: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, реже *A. niger* и др. [116]. При кандидозе: *C. albicans* (30–40%), но доля *C. parapsilosis* (5–30%), *C. tropicalis* (5–10%), *C. glabrata* (3–25%), *C. krusei* (3–10%) увеличивается [116, 117, 122].

Каждому цитостатическому препарату присущ свой спектр осложнений [115]. Патогенетическая терапия ХЛЛ усугубляет иммунодефицит, способствуя инфекциям. Два десятилетия широко используется иммунохимиотерапия с ритуксимабом (протоколы FCR – флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб; RB – ритуксимаб, бендамустин). Моноклональные антитела к CD20 утяжеляют гипогаммаглобулинемию, повышая частоту инфекций в 4 раза по сравнению с исходной [115]. Поэтому при иммунохимиотерапии рекомендуется определять уровень иммуноглобулинов не реже 1 раза в 6 месяцев и при необходимости проводить заместительную терапию внутривенными иммуноглобулинами [115].

Терапия алкилирующими агентами в настоящее время используется реже. У таких пациентов преобладают бактериальные инфекции, вызванные *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* [115, 219, 223].

Гематологическая токсичность флударабина с развитием нейтропении, в том числе $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, является серьезным осложнением, поскольку сопряжена с риском тяжелых инфекций и требует удлинения интервалов между циклами и/или редукции дозы [73]. На фоне тяжелой нейтропении возможны любые инфекции [145]. При использовании протокола RB инфекции регистрируются реже: в группе FCR – у 84%, в группе RB – у 59%; тяжелые инфекции – у 39% и 25% соответственно [47, 115].

Появление ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ИТКБ – ибрутиниб, акалабрутиниб, занабрутиниб) изменило подходы к терапии ХЛЛ. Эти препараты высокоэффективны в отношении опухоли и, что важно, способны восстанавливать гуморальный и клеточный иммунитет через 12 месяцев лечения, снижая риск инфекционных осложнений [180, 203, 232]. ИТКБ нормализуют количество иммунных клеток до уровня, сопоставимого со здоровыми донорами того же возраста; поддерживают уровень наивных Т- и НК-клеток, увеличивают число циркулирующих классических моноцитов; уменьшают количество злокачественных В-клеток и некоторых субпопуляций Т-клеток; восстанавливают пролиферативную способность, дегрануляцию и цитокиновую секрецию Т-клеток [142, 183, 249].

В четырех рандомизированных контролируемых исследованиях ибрутиниба при ХЛЛ и лимфоме из клеток мантийной зоны установлено, что в первые 3 месяца терапии риск инфекций наиболее высок (все инфекции – 41%, средней тяжести и тяжелые – 11%), но со временем снижается [231]. Максимальная частота инфекций отмечена в первые 6 месяцев приема ибрутиниба, далее интеркуррентные инфекции возникали редко [169, 188, 244]. Важное преимущество таблетированных ИТКБ – возможность амбулаторного лечения, что позволяет избежать внутрибольничных инфекций. Две проблемы требуют внимания при терапии ИТКБ: повышенная чувствительность к грибковым инфекциям [107, 198] и реактивация гепатита В [245].

1.2. Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой

Риск инфекций при множественной миеломе (ММ) в 7 раз выше, чем у пациентов с негематологическими заболеваниями (95% ДИ 6,8–7,4); риск бактериальных инфекций выше в 7 раз (ДИ 6,8–7,4), вирусных – в 10 раз (ДИ 8,9–11,4) [4, 5]. Наиболее часто инфекции регистрируются при поздней диагностике ММ ($p < 0,001$); частота нарастает по мере развития гранулоцитопении на фоне химиотерапии [4, 5]. Органные дисфункции, связанные с лечением, и сопутствующая патология у пожилых увеличивают риск инфекций [4, 5, 66, 67, 68]. Ранняя летальность от инфекционных осложнений при терапии ММ достигает 45% [17]. В современной литературе много работ посвящено причинам повышенной восприимчивости больных ММ к инфекциям.

Повышенная инфекциозность при ММ обусловлена такими иммунологическими факторами, как гипогаммаглобулинемия, дисфункция лимфоцитов, стероид-индуцированная иммуносупрессия, вторичная нейтропения вследствие лекарственного воздействия или инфильтрации костного мозга плазматическими клетками [4, 17]. Для ММ характерен комбинированный вторичный Т- и В-клеточный иммунодефицит [99]. Изменения в неспецифическом звене зависят от стадии заболевания [99]. Установлено преобладание провоспалительных цитокинов над противовоспалительными и девиация иммунного ответа по Th1-типу [99]. Смирнова О.В. и соавт. (2015) показали, что совокупность шести показателей (ИЛ-2, ИЛ-4, IgG, ФНО- α , CD4+, CD19+) позволяет прогнозировать инфекционные осложнения при ММ [99].

Большинство авторов сходятся во мнении, что развитию инфекций при ММ способствуют: активация эндогенной флоры на фоне цитостатической терапии, длительная катетеризация центральных вен, повреждение кожи и слизистых [4, 5, 55]. При хронической почечной недостаточности (ХПН) риск инфекций значительно возрастает [4, 5]. В то же время любая инфекция у больного ММ может спровоцировать острую почечную недостаточность (ОПН) [87]. Нейтропения тяжелой степени ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) и/или лейкопения $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ – это главные факторы риска инфекций при гемобластозах [167]. Скорость снижения нейтрофилов и дли-

тельность нейтропении также важны [200]; при нейтропении более 10 дней частота инфекций резко возрастает [4, 5, 38, 55]. Развитию инфекций способствуют нарушение фагоцитарной функции нейтрофилов, дефекты клеточного и гуморального иммунитета, повреждение слизистых ЖКТ (особенно мукозиты III–IV степени), наличие центрального венозного катетера [4, 5, 55]. ЖКТ служит источником инфекции при транслокации микроорганизмов через поврежденную химиотерапией слизистую [76, 239].

Современная программная терапия ММ существенно влияет на риск инфекций. Лечение бортезомибом ассоциировано с развитием инфекций, вызванных вирусами *Herpes zoster* и простого герпеса. При применении леналидомида на фоне нейтропении вероятность инфекций возрастает на 9–12%. Высокие дозы дексаметазона усугубляют иммунодефицит. При подготовке и проведении ТГСК часто регистрируются разнообразные инфекции, в том числе вызванные *Clostridium difficile* [71, 89].

При первичной диагностике ММ риск инфекций в 4 раза выше, чем в ремиссии; в первые два месяца терапии он вдвое выше, чем в последующем [87]. Инфекционные осложнения чаще развиваются на этапе индукции, при резистентности и высокодозной химиотерапии. Важные предрасполагающие факторы: гипогаммаглобулинемия, вынужденная гиподинамия, длительный постельный режим [55]. Иммунодефицит усугубляется по мере прогрессирования ММ, особенно после трех линий цитостатического лечения [34, 118]. У пациентов *de novo* чаще поражаются респираторная и мочевыделительная системы, возбудители – *S. pneumoniae* и *H. influenzae*; на поздних стадиях преобладают грамотрицательная флора и стафилококки [87]. Развитию инвазивных микозов способствуют высокодозная химиотерапия с длительной нейтропенией и длительная глюкокортикоидная терапия [87].

В общей структуре возбудителей инфекций грамотрицательные бактерии составляют 49,7%, грамположительные – 42,7%, дрожжеподобные грибы – 7,4%. Возбудители сепсиса: *Escherichia coli* (17,8%), коагулазонегативные стафилококки (17,4%), *Enterococcus spp.* (10,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,6%), *Klebsiella pneumoniae* (8,2%) [119].

У энтеробактерий механизмы устойчивости в 40–50% случаев включают продукцию бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемаз, преимущественно у *K. pneumoniae* (10–30%). Устойчивость *P. aeruginosa* к карбапенемам и колистину составляет 40–50% и 29% соответственно. Устойчивость *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам – 65–70% [10, 100]. Среди грамположительных бактерий отмечена устойчивость *Enterococcus faecium* к ванкомицину (15%) [43]. В последнее время доля *C. albicans* снизилась до 30%, возросло видовое разнообразие *Candida non-albicans* как возбудителей инвазивных микозов [55].

Brioli A. et al. (2019) провели ретроспективное исследование 479 пациентов с ММ, получавших терапию в Университетской клинике Йены (2003–2015). Авторы установили зависимость инфекционных осложнений от протокола лечения. Наиболее частыми осложнениями при всех режимах были инфекции дыхательных путей, включая пневмонию, и сепсис [250]. Риск вирусных инфекций при ММ в 10 раз выше, чем при других опухолях [247].

По данным И.Ю. Тороповой (2015), инфекционные осложнения ММ в подавляющем большинстве случаев возникают на этапах индукции ремиссии и паллиативного лечения [106]. Преобладают: мукозит (30,3%), пневмония (24,4%), некротическая энтеропатия и лихорадка неясного генеза (по 10,5% и 10,4%); реже – поражения кишечника, герпесвирусные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, верхних дыхательных путей и др. [106].

Новикова А.А. (2019) показала, что при разных программах лечения ММ в структуре инфекционных осложнений первое место занимают пневмонии (49,1%–76,6%), реже – инфекции мочевыводящих путей (21%–27,7%), герпесвирусные инфекции (12,7%–29,8%). При использовании бортезомибсодержащих протоколов преобладают герпесвирусные инфекции (29,8%), в 50% случаев они возникают в первых двух курсах [59].

Тей В.В. и соавт. обследовали 199 больных ММ с 771 эпизодом инфекции. 44,6% инфекций были определены клинически, 35,5% – микробиологически, 19,9% – констатирована лихорадка неясного генеза. Выявлен бимодальный пик бактериальных (4–6 и 70–72 месяца) и вирусных (7–9 и 52–54 месяца) инфекций

после верификации ММ. Схемы химиотерапии с высокими дозами мелфалана [отношение рисков (ОР)=2,07], внутривенным циклофосфамидом (ОР=1,96), интенсивная полихимиотерапия (ОР=1,86) и кумулятивные дозы кортикостероидов (ОР=3,06 при максимальной дозе) были независимо связаны с повышенным риском инфекции ($p < 0,05$). IMiD и PI и другие клинические факторы независимой связи не показали [248].

Многоцентровое рандомизированное исследование FIRST (Frontline Investigation of Revlimid and Dexamethasone vs. Standard Thalidomide) показало, что из 1613 больных ММ у 1055 (65,5%) инфекционные осложнения зарегистрированы в первые 18 месяцев лечения, у 340 (21,1%) – тяжелые ИО. Количество эпизодов на одного больного составило 1,9. Наибольшее число инфекций приходилось на первый месяц лечения (16,4%). В течение первых четырех месяцев у 56,2% из 340 больных развился первый тяжелый эпизод, далее не более 20 новых случаев в месяц [131].

Новикова А.А. и соавт. (2018) изучили структуру инфекционных осложнений у больных ММ в период первого курса химиотерапии. У пациентов *de novo* частота инфекций составила 49,5%. Пневмонии занимали первое место (62,3%) и развивались в более ранние сроки; инфекции мочевыводящих путей – второе (27,3%); герпесвирусные инфекции – третье (24,7%) и регистрировались позже [31]. Факторы риска инфекции при первом курсе: статус ECOG 4, перевод из другого стационара, предшествующая антибиотикотерапия, III стадия ММ по ISS, анемия, гиперкальциемия, почечная недостаточность, гипогаммаглобулинемия [31]. Пневмонии с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) были основными причинами летальных исходов [31].

При различных протоколах (на основе бортезомиба, леналидомида, бендамустина) инфекции у больных *de novo* регистрировались с сопоставимой частотой (20,3–27%). При лечении резистентной ММ другими протоколами частота была выше (48%) [59].

Большинство авторов называют пневмонию наиболее частым и опасным инфекционным осложнением ММ. В.В. Войцеховский (2009) изучил клинικο-морфофункциональные особенности заболеваний бронхолегочной системы при

ММ. Автор заключил, что выраженный вторичный иммунодефицит, специфическое поражение бронхолегочной системы и диафрагмы, нарушения микроциркуляции – это главные причины тяжелого и затяжного течения респираторных инфекций. Специфические патоморфологические изменения: парапротеиноз легких (58%), плазмноклеточная и лимфоидная инфильтрация легких и бронхов (40%), пневмосклероз (78,5%), эмфизема (78,5%), амилоидоз (13,8%), миеломатозное поражение плевры (6,5%), при ХПН – нефрогенный отек легких (80%), уремический пневмонит (28%), кальциноз (25%). [11].

Войцеховский В.В. и соавт. (2013) изучили особенности клинического течения пневмоний при ММ. Пневмонии занимали первое место (26,8%) среди всех интеркуррентных инфекций; большинство возникало у больных с почечной недостаточностью или нейтропенией 4 степени; тяжелое течение отмечено в 61%; нозокомиальные пневмонии – в 39% [63]. Трудности диагностики возникали при пневмониях на фоне агранулоцитоза [62, 63]. Нейтрофилы формируют четкий воспалительный очаг, обеспечивающий типичную физикальную и рентгенологическую картину. При их дефиците очаг не формируется, аускультативная картина скудная, возникают диагностические сложности при традиционной рентгенографии [6]. Пневмонии часто дебютировали клиникой бактериально-токсического шока [6]. Компьютерная томография позволяла верифицировать даже очень мелкие инфильтраты [6].

Синюк А.А. (2022) изучила клинические особенности и прогностические критерии бактериальных пневмоний при ММ [97]. Пневмонии занимали второе место (26%), уступая инфекциям верхних дыхательных путей и бронхов. Чаще диагностировались на поздних стадиях, при почечной недостаточности. Нозокомиальные пневмонии составили 54% (из них ранние – 25%, поздние – 75%), часто имели малосимптомный (35%) и скрытый (40%) варианты. Внебольничные пневмонии чаще протекали типично. При нозокомиальных преобладала грамотрицательная флора (70%), при внебольничных – грамположительная (76%). [97].

Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей (МВП) по современным данным занимают второе место по частоте после инфекций нижних дыхательных путей, хотя два десятилетия назад они были первыми [127].

У больных ММ часто регистрируются вирусные инфекции, включая реактивацию латентных (вирусы гепатитов, герпеса) и впервые приобретенные (респираторные вирусы) [17]. Чаще вирусные инфекции возникают при подготовке к ауто-ТГСК и на этапе поддерживающей терапии, при прогрессирующем течении ММ [185], что связано с кумулятивной иммуносупрессией после трех и более линий терапии [251]. По данным Н. Nahi et al. (2019), при реактивации герпесвирусов (ЦМВ, HSV, VZV) отмечено низкое соотношение CD4⁺/CD8⁺ [192]. Соотношение CD4/CD8 имеет прогностическое значение для вирусных осложнений [144]. Вирусные инфекции респираторной системы встречаются очень часто и могут повышать смертность [251].

Аутологичная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток (ауто-ТГСК) сегодня является стандартом лечения ММ у пациентов до 65 лет [1, 55, 95]. Однако ауто-ТГСК сопряжена со значительным риском инфекций: бактериального сепсиса, активации вирусов (ЦМВ, ВЭБ) [1, 55]. В.Н. Чеботкевич и соавт. (2021) проанализировали данные 38 пациентов с ММ после ауто-ТГСК (2018–2020). Реактивация ЦМВ выявлена у 5 (13,2%), ВЭБ – у 3 (7,9%); пневмония – у 1 (2,6%); бактериальные инфекции кровотока – у 3 (7,9%) [193]. В другом исследовании инфекции после ауто-ТГСК диагностированы у 86,5% больных ММ, среди возбудителей преобладали *Burkholderia ceracia* и *Staphylococcus epidermidis*, реже – *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* [50].

Респираторно-синцитиальный вирус – один из главных респираторных патогенов у больных ММ после ауто-ТГСК. Инфекция часто быстро прогрессирует от верхних дыхательных путей к нижним (40%), летальность при пневмонии достигает 30% [176].

В период эпидемии гриппа H1N1 многие пациенты с ММ после ауто-ТГСК нуждались в лечении в ОРИТ [217].

Лихорадка неясного генеза (ЛНГ) – состояние, при котором на фоне температуры более 38°C не удается выявить очаг инфекции и возбудителя; часто регистрируется у пациентов с нейтропенией IV степени [62, 106]. Причина ЛНГ – отсутствие нейтрофилов, что снижает местную воспалительную реакцию и приво-

дит к атипичному течению или даже отсутствию клинических проявлений [101]. В этой ситуации лихорадка может быть единственным признаком инфекции [101].

Фебрильная нейтропения – повышение температуры более 38°C более часа при уровне нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ [100, 101]; она является синонимом нейтропенического сепсиса [32, 72, 100]. В гематологических отделениях больные представляют группу риска по инфекциям, включая сепсис [4, 101]. В стационарах в результате многократных пассажей условно-патогенных микроорганизмов через ослабленных пациентов формируются госпитальные штаммы с повышенной вирулентностью и полирезистентностью [4, 101]. Именно условно-патогенные возбудители вызывают сепсис [4, 5].

Нередко инфекции при гемобластозах, в том числе ММ, протекают без лихорадки (30%) [11, 123] или с субфебрилитетом [123]. Причины: нейтропения, дисбаланс иммунитета, ареактивность на фоне глюкокортикоидов и цитостатиков, нивелирование симптомов основным заболеванием [11, 100]. Отсутствие лихорадки может маскировать тяжесть воспаления и задерживать адекватную терапию [11, 101]. Инфекции могут дебютировать сепсисом и бактериально-токсическим шоком [11, 101]. Поэтому при минимальных клинических симптомах и/или нейтропении менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ необходим комплекс диагностических мероприятий, включая КТ легких [11, 101].

В первые 7–10 дней инфекционные осложнения чаще вызываются бактериями, а с увеличением длительности нейтропении возрастает риск инвазивного аспергиллеза [53, 55, 100, 102]. Нередко повышение температуры в первые сутки – единственный симптом инфекции, а очаг выявляется лишь на второй день или позже. Поэтому основной принцип терапии инфекций при фебрильной нейтропении – эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра до идентификации возбудителя [11, 55, 101]. Выбор препаратов основывается на ретроспективном анализе локальных данных о возбудителях и их чувствительности [55, 172]. Показания к антибактериальной терапии: температура $>38,0^\circ\text{C}$ в течение 2 часов, не связанная с введением пирогенных препаратов, или наличие очага инфекции независимо от температуры [55, 101]. В первой линии назначают внутривенные антибиотики с активностью против грамотрицательных бактерий, включая сине-

гнойную палочку: пиперациллин/тазобактам (4,5 г × 3 раза) или цефоперазон/сульбактам (4 г × 2 раза) [55, 118]. В клиниках с низкой частотой БЛРС допустимы цефепим (2 г × 2 раза) или цефтазидим (2 г × 3 раза). При неэффективности и отсутствии микробиологических данных переходят на карбапенем (меропенем, дорипенем). Не рекомендуются цефтриаксон, цефоперазон, фторхинолоны. При септическом шоке или пневмонии с ДН показаны карбапенемы с первых дней. Модификацию терапии проводят по результатам клинических, инструментальных и микробиологических данных [55, 101].

На 4–7-й день персистирующей фебрильной нейтропении эмпирически назначают противогрибковые препараты при отсутствии других данных. Препараты выбора: каспофунгин (70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут), микафунгин (100 мг/сут), анидулафунгин (200 мг в 1-й, затем 100 мг/сут), вориконазол (6 мг/кг 2 раза в 1-й день, затем 4 мг/кг 2 раза, с переходом на перорально 200 мг 2 раза), амфотерицин В (0,8–1,0 мг/кг/сут), липидные формы амфотерицина В (3 мг/кг/сут). Длительность терапии 10–14 дней при нормализации температуры в первые три дня [55, 100].

Разработаны протоколы лечения бактериальных, вирусных, грибковых инфекций у больных гемобластозами, включая ММ [55, 100, 101]. Учитывая ведущую роль гуморального дефицита, при уровне IgG <5 г/л и рецидивирующих бактериальных инфекциях рекомендована заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином [55, 100, 101].

1.3. Особенности ведения пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой в период пандемии COVID-19

Пандемия COVID-19 потребовала пересмотра подходов к ведению пациентов с онкогематологическими заболеваниями [8]. При новой коронавирусной инфекции (НКИ) развиваются сложные иммунопатологические процессы, приводящие к нарушениям иммунитета и парадоксальным реакциям у гематологических больных [8, 19]. Присоединение COVID-19 значительно ухудшает состояние больных гемобластозами, снижает эффективность противоопухолевой терапии,

выживаемость и увеличивает летальность [21]. Анализ данных 1150 больных гемобластозами показал, что COVID-19 осложняет течение болезней крови в 16,7% случаев, летальность достигает 24,7% [21]. Агранулоцитоз был важным фактором риска и ассоциировался с высокой летальностью [8, 21]. НКИ протекает агрессивнее у онкогематологических больных, летальность выше, чем в общей популяции (до 38%) [8]. Факторы неблагоприятного прогноза: возраст более 60 лет, высокая коморбидность, острый лейкоз (особенно миелоидный), миелодиспластический синдром, рецидив/прогрессия, агранулоцитоз [8].

COVID-19, вызванный вирусом SARS-CoV-2, характеризуется сложным взаимодействием с иммунной системой хозяина. У пациентов с ХЛЛ это взаимодействие приобретает особые черты [179]. С одной стороны, исходный иммунодефицит препятствует адекватному противовирусному ответу, способствуя длительной вирусной персистенции. С другой стороны, нарушенная регуляция иммунного ответа может способствовать развитию гипервоспалительных реакций, включая «цитокиновый шторм».

Для 70% больных ХЛЛ характерно отсутствие специфического гуморального и Т-клеточного ответа после вакцинации против COVID-19 [163, 243]. Поэтому оценить истинную распространенность инфекции в этой популяции сложно. У многих больных ХЛЛ даже после тяжелой формы COVID-19 не выявляется прирост антител [25]. Однако инфекция протекает тяжелее, летальность составляет 30–38% [26]. Особенно высока летальность при рефрактерном течении ХЛЛ [160, 161].

В исследование О.Л. Кочневой и соавт. (2023) включено 238 пациентов с ХЛЛ (мужчин 59%, медиана возраста 66 лет) с COVID-19. За время наблюдения зарегистрирован 51 летальный исход, 88% из них пришлось на первые два года пандемии. Значимые неблагоприятные факторы у мужчин: возраст старше 73 лет (риск смерти увеличивается в 3 раза); у женщин возраст значимости не имел; высокая коморбидность по Charlson (относительный риск, ОР – 2,2), сердечно-сосудистые заболевания (ОР – 2,3), более одного курса ИХТ с моноклональными антителами (ОР – 1,5) повышали риск неблагоприятного исхода. Рецидив/прогрессия ассоциировались с летальностью 47% (против 14,7% в ремиссии).

Стадия С по Binet ($p < 0,05$), лечение в ОРИТ, вторичные бактериальные инфекции ($p < 0,05$) также ухудшали прогноз. Прирост IgG на 10–14-й день болезни отмечен у 44% пациентов с благоприятным исходом, треть из них были вакцинированы. Отсутствие гуморального ответа было значимым фактором летального исхода у 25% больных ($p < 0,05$) [114].

Терапию ХЛЛ начинали согласно клиническим рекомендациям. При возможности цитостатическое лечение откладывали до появления абсолютных показаний, после вакцинации [8, 104, 114]. Предпочтение отдавали ИТКБ в амбулаторном режиме, не требующему частых визитов в клинику [8, 104, 114]. ИТКБ обладают иммуномодулирующим действием, способствуя частичному восстановлению иммунитета и снижению риска инфекций [8, 104, 114]. Предполагается, что ИТКБ снижают тяжесть COVID-19 за счет блокады активации макрофагов [8]. Тирозинкиназа Брутона (ТКБ) экспрессируется не только в В-лимфоцитах, но и в миелоидных клетках иммунной системы, включая макрофаги, моноциты и нейтрофилы. Активация ТКБ участвует в передаче сигналов Toll-подобных рецепторов, что приводит к индукции провоспалительных цитокинов. Таким образом, ингибирование ТКБ может снижать выраженность воспалительного ответа и уменьшать повреждение легких при COVID-19 [154]. При отмене ИТКБ на фоне инфекции происходит выброс цитокинов [8], развивается тяжелая ДН и летальный исход. Продолжение приема ИТКБ ассоциировано с благоприятным исходом и меньшим сроком госпитализации [254].

Наиболее значимым открытием периода пандемии стали данные о потенциальных преимуществах ИТКБ (ибрутиниб, акалабрутиниб) у пациентов с ХЛЛ, инфицированных SARS-CoV-2. Эти препараты демонстрируют не только высокую противоопухолевую эффективность, но и иммуномодулирующие свойства, которые могут быть полезны при COVID-19 [104]. Представлен клинический случай пациента с ХЛЛ и тяжелым течением инфекции COVID-19, требовавшей искусственной вентиляции легких; продолжение терапии ИТКБ (ибрутинибом) сопровождалось благоприятным исходом [225]. Пациент был экстубирован на 9-й день, и после сложного госпитального периода выписан с восстановлением исходного функционального статуса [225]. Авторы объясняют положительный эф-

фект несколькими механизмами: 1. снижение острого повреждения легких: ингибирование ТКБ в миелоидных клетках уменьшает активацию NF- κ B и продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6), что защищает ткань легких от повреждения; 2) противовирусный эффект: ингибирование ИТК (IL-2-inducible T-cell kinase) может снижать репликацию вируса; 3) блокирование входа вируса: ингибирование Src-киназ может уменьшать проникновение вируса в клетки [225].

COVID-19 протекал тяжелее у пациентов, получавших моноклональные антитела к CD20, усугубляющие гипогаммаглобулинемию [65, 184]. В исследовании В.В. Войцеховского и соавт. (2024) у больных на протоколах FCR и RB летальность при COVID-19 составила 55,5%, у всех получавших ибрутиниб исход был благоприятным [104]. Поэтому по возможности избегали иммунохимиотерапии, хотя это не всегда удавалось из-за ограниченной доступности ИТКБ [104].

При применении венетоклакса повышен риск нейтропении, что требует использования Г-КСФ [162].

Всем пациентам с ХЛЛ независимо от статуса и терапии проводилась вакцинация против SARS-CoV-2. Приоритетной была стандартная двухкомпонентная вакцинация [206]. При гипогаммаглобулинемии и рецидивирующих инфекциях назначали заместительную терапию иммуноглобулинами [8, 104, 114].

Ремдесивир, ингибитор РНК-полимеразы, является одним из основных противовирусных препаратов для лечения COVID-19. Систематический обзор литературы, проведенный Mozaffari и соавт. (2024), оценил эффективность и безопасность ремдесивира у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями, включая ХЛЛ [173]. В исследовании, проведенном в Израиле с участием 313 пациентов, применение ремдесивира ассоциировалось со значительным снижением риска летальности [отношение шансов (ОШ) – 0,297; 95% ДИ 0,105–0,834] [173]. Частота нежелательных явлений 3 степени и выше была крайне низкой и составила 0,5% [173, 160, 161]. Клинические рекомендации Европейской конференции по инфекциям у пациентов с лейкозами (ЕСИЛ, 2022) включают ремдесивир в число опций для лечения COVID-19 легкой и средней степени тяже-

сти у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями [173, 160, 161].

Испанское исследование, включившее 466 пациентов, выявило факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у пациентов с В-клеточными злокачественными заболеваниями, получавших ремдесивир [173, 160, 161]: 1) прогрессирование основного заболевания; 2) применение кортикостероидов для лечения COVID-19; 3) наличие ко-инфекций; 4) тяжелое течение COVID-19; 5) позднее начало противовирусной терапии (более 5 дней после первого положительного ПЦР-теста); длительность лечения более 5 дней.

Пациенты с ММ относятся к группе наивысшего риска смертности при COVID-19 [171, 215]. По данным ряда авторов, во время пандемии число новых случаев ММ снизилось на 15% по сравнению с 2019–2020 гг., выживаемость пациентов с ранее установленным диагнозом снизилась [215]. В 2020 г. смертность от COVID-19 у больных ММ была намного выше, чем в популяции без гемобластозов [215]. Показатели летальности варьировали от 24 до 55% [149, 215].

Предикторами неблагоприятного исхода инфекции COVID-19 при ММ являлись: мужской пол [157, 215, 234], пожилой возраст (более 60–65 лет) [148, 149, 215, 227, 234]. С увеличением возраста риск смерти растет: оценочная летальность в 40, 60 и 80 лет – 17,8%, 31,4% и 49,3% соответственно [216]. Лабораторные показатели: лимфопения, высокие уровни СРБ, ферритина, Д-димера, ИЛ-6 также ассоциированы с плохим прогнозом [216, 240]. Коморбидность (гипертония, диабет, ИБС, ХСН) утяжеляет течение инфекции [152, 215, 254]. Поражение почек (до 59%) – независимый фактор риска [203, 215, 215]. Потребность в неинвазивной и инвазивной вентиляции у пациентов с ММ была выше (21% и 9%), чем у пациентов без гемобластозов (8% и 6%) [215].

В то же время не установлено связи между предшествующей противоопухолевой терапией и исходом COVID-19 [149, 150, 151, 152]. Ряд авторов считает, что цитостатическая терапия даже снижала риск осложнений [216]. У больных ММ, перенесших ауто-ТГСК, смертность от COVID-19 была значительно ниже [216]. Таким образом, контроль над заболеванием (полный/частичный ответ) также снижает смертность [215].

Множественная миелома характеризуется сложным нарушением как гуморального, так и клеточного иммунитета. Снижение продукции нормальных иммуноглобулинов на фоне избыточной секреции моноклонального компонента (М-градиента) приводит к серьезному дефициту гуморального иммунитета [27]. Дополнительно у пациентов с ММ наблюдается дисфункция клеточного иммунитета, проявляющаяся снижением содержания CD4⁺ лимфоцитов, уменьшением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, угнетением фагоцитарной функции нейтрофилов и нарушением продукции цитокинов [28].

COVID-19, в свою очередь, также ассоциирован с выраженными иммунологическими нарушениями. Наиболее грозным механизмом является развитие «цитокинового шторма» – неконтролируемой гиперпродукции провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-10 и фактор некроза опухоли- α . У пациентов с ММ, уже имеющих дисрегуляцию цитокиновой сети, риск развития этого осложнения существенно выше [140, 158, 178].

Важным патогенетическим звеном, объединяющим ММ и COVID-19, является эндотелиальная дисфункция. Как показано в обзоре Мо и соавт. (2024), как множественная миелома и проводимая терапия, так и SARS-CoV-2 инфекция ассоциированы с повреждением эндотелия, активацией воспалительных путей и гиперкоагуляцией [170]. COVID-19 индуцирует эндотелиальную дисфункцию через прямое повреждение эндотелиальных клеток вирусом и опосредованно – через цитокиновый шторм. Это приводит к активации системы гемостаза и повышению риска тромботических осложнений. Исследование показало, что у пациентов с ММ, перенесших COVID-19, уровень D-димера оставался значимо повышенным, что свидетельствует о сохраняющейся прокоагулянтной активности и требует особого внимания к антикоагулянтной профилактике [170].

Современные методы лечения ММ, включая высокодозную терапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, CAR-T-клеточную терапию и биспецифические Т-клеточные антитела, также ассоциированы с повреждением эндотелия и развитием специфических токсических эффектов. К ним относятся синдром высвобождения цитокинов (CRS) и нейротоксич-

ность, которые могут усугубляться на фоне исходной эндотелиопатии, связанной с COVID-19. [152].

Все вышеперечисленное создает сложную клиническую ситуацию, когда необходимо учитывать суммарный риск эндотелиального повреждения от основного заболевания, проводимой терапии и перенесенной инфекции.

Воздействие лекарственных препаратов и стадия ММ на момент заражения не влияли на смертность [14]. Тяжелая воспалительная реакция на SARS-CoV-2 и гипогаммаглобулинемия были связаны с более высокой летальностью [14]. У большинства пациентов вырабатывались антитела к SARS-CoV-2 [14].

Лечение ММ в период пандемии проводилось согласно действующим рекомендациям [8]. При возможности лечение организовывали амбулаторно с использованием таблетированных форм [81]. Режимы введения бортезомиба и карфилзомиба изменяли: инъекции 1 раз в неделю подкожно, цикл удлиняли до 28 дней [156]. Поддерживающая терапия проводилась преимущественно леналидомидом [156]. При лечении моноклональными антителами (даратумумаб, элотузумаб) переходили на режим 1 раз в 4 недели. Приоритет отдавали пероральным ингибиторам протеасом (иксазомиб) и иммуномодуляторам (леналидомид), препараты выдавали на 2–3 месяца, чтобы уменьшить посещение клиник [8]. Заместительная терапия внутривенными или подкожными иммуноглобулинами активно использовалась при частых инфекциях на фоне гипогаммаглобулинемии [64]. Режим введения золедроновой кислоты был изменен: вместо ежемесячных инъекций – 1 раз в три месяца [81]. Терапия деносумабом продолжалась ежемесячно [8].

Одной из ключевых проблем в период пандемии стала эффективность вакцинации против COVID-19 у пациентов с ММ. Систематический обзор и мета-анализ Harandi и соавт. (2024) продемонстрировали, что у пациентов с ММ вероятность выработки обнаруживаемых антител после вакцинации значительно ниже по сравнению со здоровыми лицами (ОШ – 3,34; 95% ДИ от 4,08 до 2,60) [174, 209].

Анализ ответа на различные дозы вакцины показал стабильно более низкую серопозитивность у пациентов с ММ после первой дозы (ОШ – 2,09), второй дозы (ОШ – 3,80) и бустерной дозы (ОШ – 3,03) [174, 209]. При этом значимой разницы в среднем уровне анти-S антител между пациентами с ММ и контрольной группой

пой не выявлено (Cohen's d -0,72; 95% ДИ от -1,86 до 0,43) [174, 209]. Кроме того, была отмечена сниженная Т-клеточная иммунная реакция у пациентов с ММ по сравнению с контролем. Важно отметить, что у вакцинированных пациентов с ММ регистрировались прорывные инфекции COVID-19, что указывает на необходимость дополнительных мер профилактики [174, 209].

По данным консенсусного документа Европейской сети по миеломе (EMN), бустерные дозы вакцины способны преодолеть негативное влияние анти-CD38 моноклональных антител на гуморальный иммунный ответ [233]. Однако терапия, направленная на B-cell maturation antigen, остается неблагоприятным прогностическим фактором для развития гуморального иммунитета после вакцинации [215].

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика включенных в работу больных

Настоящая диссертационная работа выполнена на клинических базах двух учреждений: кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии имени профессора Ю.С. Ландышева ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России и ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница» (ГБУЗ «ИОКБ», г. Иркутск).

Исследование состояло из двух этапов. Первый этап (ретроспективный) включал анализ медицинской документации пациентов с ХЛЛ и ММ за период 2012–2019 годов. На втором этапе (проспективном) проводилось наблюдение за пациентами и изучение их медицинской документации в 2020–2023 годах. Для систематизации данных о возрастном-половом составе, проведенных курсах программной терапии, зарегистрированных инфекционных и неинфекционных осложнениях, были разработаны три электронные базы данных. В них вошла информация о пациентах с указанными гемобластозами, проходивших лечение в ГБУЗ «ИОКБ»: «Состав онкогематологических пациентов по условиям оказания медицинской помощи», «Структура онкогематологических пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение в амбулаторных условиях» и «Структура онкогематологических пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение в условиях стационара». На каждую из баз оформлены свидетельства о государственной регистрации.

Критерии отбора пациентов для участия в исследовании:

- верифицированный диагноз ХЛЛ или ММ, установленный в соответствии с действовавшими в 2012–2023 гг. национальными и международными клиническими рекомендациями;
- проведение программной терапии в условиях круглосуточного или дневного стационара ГБУЗ «ИОКБ»;

- наличие полной медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты) в архиве учреждения;
- отражение в документации сведений о возрасте, поле, схеме терапии и зарегистрированных инфекционных осложнениях;
- приверженность пациента рекомендованному лечению.

Критерии, исключающие пациентов из исследования:

- отсутствие показаний к проведению химиотерапии;
- отказ пациента от лечения;
- летальный исход до начала или во время проведения первого индукционного курса;
- проведение только паллиативной терапии;
- низкая приверженность лечению и нерегулярные визиты к гематологу;
- отсутствие в амбулаторной карте КДП «ИОКБ» данных о течении заболевания и проводимой терапии.

Хронический лимфолейкоз

В созданные базы данных были внесены сведения о 702 больных ХЛЛ. У 340 из них диагностирована стадия А по классификации J. Binet (1981) [130], что предполагало только динамическое наблюдение без цитостатической терапии, поэтому эти пациенты не были включены в дальнейший анализ. В итоговую выборку вошли 362 человека со стадиями В и С, получавших программное лечение.

Анализ данных проводился в три временных интервала по четыре года каждый: 2012–2015 гг., 2016–2019 гг. и 2020–2023 гг. Такой подход позволил проследить эволюцию терапевтических подходов и динамику инфекционных осложнений на протяжении всего двенадцатилетнего периода. В первый период изучены данные 153 пациентов, во второй – 139, в третий – 160 человек. Суммарное количество наблюдений составило 452. Однако, учитывая, что ХЛЛ, несмотря на часто доброкачественное течение, является рецидивирующим и неизлечимым заболеванием, 90 пациентов за время наблюдения переходили из одной временной группы в другую в связи с прогрессией, у них изменялись стадия заболевания, статус ECOG, протоколы терапии, коморбидный фон. Таким образом, абсолютное число

уникальных больных ХЛЛ составило 362. При оценке влияния динамических параметров (возраст, стадия, статус ECOG, органические нарушения, гематологические показатели, вид химиотерапии) на риск инфекционных осложнений мы оперировали общим числом наблюдений в каждой группе (n=452). Для анализа данных конкретного пациента использовалось абсолютное число с учетом рецидивов (n=362).

Пациенты с ХЛЛ, у которых были зарегистрированы инфекционные осложнения, разделены на три основные группы в соответствии с временным периодом лечения:

- 1-я группа – 71 человек, лечившихся в 2012–2015 гг. (46% от числа больных, лечившихся в этот период): из них 38 первичных и 33 с рецидивами (20 – первый рецидив, 7 – второй, 6 – третий).
- 2-я группа – 64 человека, получавших терапию в 2016–2019 гг. (46%): 42 первичных и 22 с рецидивами (13 – первый рецидив, 9 – второй).
- 3-я группа – 67 пациентов, проходивших лечение в 2020–2023 гг. (42%): 40 первичных и 27 с рецидивами (20 – первый рецидив, 7 – второй).

Суммарное количество пациентов в трех группах – 202. Однако 49 из них, в связи с рецидивами, присутствовали в нескольких группах, поэтому абсолютное число уникальных больных с инфекционными осложнениями составило 153. Для оценки влияния меняющихся во времени параметров на развитие инфекций использовали общее число наблюдений (n=202), а для анализа конкретных случаев – абсолютное число пациентов (n=153).

Клинико-гематологическая характеристика больных ХЛЛ, включенных в исследование приведена в таблицах 1 и 2. Детальное описание протоколов терапии пациентов с ХЛЛ будет приведено в третьей главе. Оценка эффективности проведённого лечения производилась на основании следующих критериев.

Состояние полной ремиссии (ПР) констатировали при исчезновении всех клинических проявлений болезни (нормализация размеров лимфатических узлов и селезёнки, отсутствие других клинических симптомов) и полном восстановлении гемограммы.

Таблица 1 - Клинико-гематологическая характеристика больных ХЛЛ, включенных в исследование (n=202)

Показатель	Всего (n =202) (2012 – 2023)		1 подгруппа (n=71) (2012–2015 гг.)		2 подгруппа (n=64) (2016–2019 гг.)		3 подгруппа (n=67) (2020–2023 гг.)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол								
Мужчины	110	54	36	50,7	38	59,4	36	53,7
Женщины	92	46	35	49,3	26	40,6	31	46,3
Возраст, лет								
40–49	9	4,5	1	1,4	3	4,7	5	7,4
50–59	34	17	14	19,7	13	20,3	7	10,4
60–69	93	46	33	46,5	27	42,2	33	49,3
70–79	55	27	21	29,6	18	28,1	16	23,9
80–89	11	5,5	2	2,8	3	4,7	6	9,0
Стадия ХЛЛ по классификации J. Binet et al.								
A	-	-	-	-	-	-	-	-
B	102	51	35	49	32	50	35	52
C	100	49	36	51	32	50	32	48
Уровень функционального состояния больного по шкале ECOG								
0	-	-	-	-	-	-	-	-
1	28	14	10	14,5	8	12	10	15
2	67	33	24	35	21	33	22	34
3	64	32	21	28	20	32	23	33
4	43	21	16	22,5	15	23	12	18

Примечание - ECOG – пятибалльная шкала оценки общего состояния пациента, разработанная Eastern Cooperative Oncology Group; Абс. – количество больных в группе; % – процент от общего числа больных в группе. Уровень значимости (p) между группами более 0,05 / различия не были статистически значимыми.

Таблица 2 - Сопутствующие заболевания у больных ХЛЛ по шкале CIRS

Сопутствующие заболевания	Баллы по шкале CIRS											
	1 группа (n=71) (2012–2015 гг.)				2 группа (n=64) (2016–2019 гг.)				3 группа (n=67) (2020–2023 гг.)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Болезни сердечно-сосудистой системы	30	8	4	2	30	8	3	2	35	9	3	1
Заболевания эндокринной системы	8	5	2	1	4	5	1	-	10	4	2	-
Хроническая обструктивная болезнь легких	7	8	6	2	7	5	5	1	10	6	5	-
Патология лор-органов	5	5	-	-	4	4	-	-	6	3	-	-
Болезни желудка, кишечника, печени	4	2	2	-	4	3	-	-	6	3	-	-
Болезни мочевыделительной системы	3	3	2	-	3	2	2	-	4	2	1	-
Заболевания нервной системы	10	4	4	1	10	9	6	-	14	4	2	-
Туберкулез легких	1	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-	-
Сопутствующая онкопатология	1	1	1	1	1	-	1	-	1	1	-	-

Примечание - CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) – шкала оценки коморбидности. Количество баллов (1,2,3,4) отмечено для каждой нозологии. Число зарегистрированных случаев по каждой нозологии в группе представлено в абс. знач.

Частичная ремиссия (ЧР) определялась при уменьшении основных патологических признаков: сокращение величины лимфоузлов и селезёнки, а также уровня лейкоцитоза и лимфоцитоза более чем наполовину, при отсутствии анемии и тромбоцитопении. Отсутствие ответа на терапию констатировалось при отсутствии значимой динамики состояния пациента, когда показатели заболевания оставались на исходном уровне. Прогрессирование болезни диагностировалось при ухудшении течения гемобластоза: рост лимфоузлов и селезёнки, нарастание лейкоцитоза и лимфоцитоза более чем на 50%, а также усугубление степени анемии и тромбоцитопении [116].

Клинико-лабораторные показатели пациентов трех групп будут подробно представлены в главе 3.

Множественная миелома

Были проанализированы данные 233 пациентов с ММ, получавших лечение в 2012–2015 гг., 260 – в 2016–2019 гг. и 287 – в 2020–2023 гг. Общее количество наблюдений составило 780. Однако 214 пациентов повторялись в нескольких временных периодах. Таким образом, абсолютное число уникальных больных ММ, включенных в исследование – 566.

Пациенты, у которых на протяжении исследования были зарегистрированы инфекционные осложнения, разделены на три основные группы:

1-я группа (2012–2015) – 79 человек (34% от числа получавших лечение в этот период): 30 первичных и 49 с рецидивами (28 – первый рецидив, 21 – второй и последующие).

2-я группа (2016–2019) – 100 человек (38,5%): 41 первичный и 59 с рецидивами (39 – первый рецидив, 20 – второй и последующие).

3-я группа (2020–2023) – 124 человека (43%): 54 первичных и 70 с рецидивами (41 – первый рецидив, 29 – второй и последующие).

Общее количество пациентов в трех группах с инфекциями – 303, у них зарегистрировано 452 инфекционных эпизода. С учетом рецидивирующих больных, которые повторялись в группах (101 человек), абсолютное число уникальных пациентов с ММ и инфекционными осложнениями составило 202. Как и в случае с ХЛЛ, для анализа влияния меняющихся параметров на риск инфекций использо-

вали общее число наблюдений (n=303), а для индивидуального анализа – абсолютное число пациентов (n=202).

Клинико-гематологическая характеристика больных множественной миеломой, включенных в исследование отражена в таблицах 3 и 4. Схемы программной терапии, применявшиеся у этих больных в разные периоды, будут детально описаны в главе 4. Начиная с 2017 года в ГБУЗ «ИОКБ» пациентам с ММ выполняется ауто-ТСГК: в 2017–2019 гг. она проведена 43 больным, в 2020–2023 гг. – 74.

Таблица 3 - Клинико-гематологическая характеристика больных множественной миеломой, включенных в исследование (n=303)

Показатель	Всего (n=303)		1 группа (n=79)		2 группа (n=100)		3 группа (n=124)	
	абс	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол								
Мужчин	129	43	42	49	42	42	45	35,4
Женщин	174	57	37	51	58	58	79	64,6
Возраст (лет)								
40-49	44	14	16	20	10	10	18	14
50-59	82	27	23	28	26	26	33	27
60-69	97	32	24	32	36	36	37	31
70-79	72	24	16	20	25	25	31	25
80 и более	8	3	-	-	3	3	5	3
Распределение по стадиям (классификация В.Durie, S.Salmon, 1975)								
IA, B	-	-	-	-	-	-	-	-
IIA	50	17	6	5	23	23	21	18,7
IIIB	37	12	3	2	16	16	18	15,9
IIIA	128	42	37	66	33	33	58	44,2
IIIB	88	29	33	27	28	28	27	21,2
Распределение по системе ISS								
I	6	2	2	2,5	2	2	2	3
II	60	20	20	25	22	22	18	14
III	237	78	57	72,5	76	76	104	83
Иммунохимический вариант миелома G	227	74	43	54	92	92	92	74
миелома A	47	15	24	30	4	4	19	15
несекретирующая миелома	11	3	2	3	4	4	5	5
миелома Бенс-Джонса	18	8	10	13	-	-	8	6
Статус больного по шкале ECOG								
0	-	-	-	-	-	-	-	-
1	46	15	7	8	15	15	24	21
2	73	25	22	27	25	25	26	20
3	92	30	15	16	16	16	43	34
4	92	30	35	35	44	44	31	25

Примечание - ¹ECOG - пятибалльная шкала, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного, разработана Eastern Cooperative Oncology Group. ² Указан процент в группе по данному показателю.

Таблица 4 - Сопутствующие заболевания у больных ММ по шкале CIRS

Сопутствующие заболевания	Баллы по шкале CIRS											
	1 группа (n=79)				2 группа (n=100)				3 группа (n=124)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Болезни сердечно-сосудистой системы	10	15	10	5	10	17	15	3	12	20	12	3
Эндокринологические заболевания	10	2	1	-	15	2	2	-	15	7	1	-
ХОБЛ	5	8	4	2	5	10	5	3	18	11	5	2
Патология лор-органов	2	2	-	-	5	3	-	-	10	4	-	-
Болезни желудка и кишечника	6	4	4	-	5	5	1	-	12	6	-	-
Болезни мочевыделительной системы	2	12	4	-	4	10	3	-	4	11	1	-
Заболевания нервной системы	5	2	2	-	12	9	5	-	15	8	2	-
Артериальная гипертензия	20	8	6	-	30	18	9	-	30	15	6	-
Туберкулез легких	1	-	-	-	1	1	-	-	1	-	-	-
Сопутствующая онкопатология	1	1	-	-	3	1	1	-	2	2	-	-

Примечание - Количество баллов (1,2,3,4) отмечено для каждой нозологии. Число зарегистрированных случаев по каждой нозологии в группе представлено в абс. знач.

Оценка эффективности проведённого лечения производилась на основании следующих критериев [55]: Ремиссия – этап течения патологического процесса, при котором отмечается существенное снижение интенсивности либо полное исчезновение клинических признаков болезни, подтверждённое также результатами инструментальной и лабораторной диагностики.

Рецидив – возобновление симптоматики заболевания, выявляемое как при физикальном осмотре, так и с помощью дополнительных методов исследования.

Полную ремиссию (ПР, полный ответ) регистрировали при соблюдении следующих условий: парапротеин отсутствовал в сыворотке и моче (по результатам иммунофиксации), а доля плазматических клеток в костном мозге не превышала 5%. Также исключалось наличие плазмцитом в мягких тканях.

Под строгой полной ремиссией (строгой ПР, строгий полный ответ) понимали достижение критериев ПР вместе с нормализацией соотношения свободных лёгких цепей (СЛЦ) и исчезновением клональных плазматических клеток в пункте костного мозга, что подтверждается методами иммуногистохимии либо иммунофлуоресценции.

Частичный ответ (частичная ремиссия, ЧР) подразумевал: сокращение М-градиента в сыворотке не менее чем наполовину ($\geq 50\%$), в моче – более чем на

90% (при этом абсолютное содержание белка Бенс-Джонса не превышало 200 мг/сутки), а также регрессию размеров мягкотканых плазмоцитом на 50% и более.

Очень хороший частичный ответ (ОХЧР) регистрировали при одном из двух вариантов: 1) М-протеин в крови и моче определялся сугубо методом иммунофиксации (электрофорезом не выявлялся); 2) Отмечалось снижение уровня сывороточного М-протеина более чем на 90% при суточной экскреции белка Бенс-Джонса с мочой менее 100 мг. Для форм заболевания, оцениваемых исключительно по СЛЦ, критерием ОХЧР служило уменьшение разницы между «вовлечёнными» и «невовлечёнными» СЛЦ на 90% и более.

Стабилизацию констатировали, когда показатели пациента не соответствовали критериям ни одного из перечисленных ответов (ПР, ОХЧР, ЧР), но и нет признаков прогрессирования.

Критерием прогрессирования заболевания (прогрессии) служило увеличение М-градиента более чем на 25% относительно минимально достигнутой величины. При этом абсолютный прирост в сыворотке составлял не менее 5 г/л, а в моче – не менее 200 мг в сутки. У пациентов с формой болезни, которую невозможно измерить стандартными методами (оценка только по СЛЦ), под прогрессией понимали повышение разности между «вовлечёнными» и «невовлечёнными» СЛЦ до 100 мг/л. В качестве дополнительных критериев прогрессии рассматривались следующие изменения: рост доли плазматических клеток в костном мозге (свыше 10%); появление новых очагов деструкции костной ткани либо увеличение уже существующих; возникновение мягкотканых плазмоцитом или увеличение их размеров; гиперкальциемия (скорректированный сывороточный кальций более 2,65 ммоль/л) при условии её связи с плазмоклеточной пролиферацией.

Статистический анализ установил достоверное увеличение инфекционных эпизодов в 3-й группе по сравнению с 1-й ($p=0,039$). Различий в частоте интеркуррентных инфекций между 1 и 2 и 2 и 3 группами не установлено ($p>0,05$).

Пациенты с ХЛЛ и ММ, не имевшие инфекционных осложнений, составили первую (КГ-1) и вторую контрольную группу (КГ-2) соответственно. Их характеристика приведена в таблицах 5–8.

Таблица 5 - Клинико-гематологическая характеристика больных ХЛЛ, первой контрольной группы (n=250)

Показатель Всего	пол		возраст					Стадия J. Binet et al.			Статус по шкале ECOG					стадия		
	Муж.	Жен.	40-49	50-59	60-69	70-79	Более 80	А	В	С	0	1	2	3	4	Впервые диагн.	Рецидив 1	Рецидив 2 и >
В абс. числах	133	117	19	51	95	64	21	-	162	88	-	43	120	56	31	145	85	20
Процент	53	47	7	20	39	26	8	-	65	35	-	17	48	23	12	58	34	8

Таблица 6 - Сопутствующие заболевания у больных ХЛЛ первой контрольной группы по шкале CIRS

Сопутств. заболевания	Болезни сердечно-сосудистой системы	Заболевания эндокринной системы	ХОБЛ	Патология лор-органов	Заболевания ЖКТ	Болезни мочевыделительной системы	Заболевания нервной системы	Туберкулез	Сопутст-в. онкопатология
1	120	40	25	20	30	10	50	2	1
2	20	12	10	10	12	10	20	3	2
3	15	6	3	5	3	2	10	1	2
4	5	2	2	2	-	-	-	-	-

Таблица 7 - Клинико-гематологическая характеристика больных ММ, второй контрольной группы (n= 477)

Показатель Всего	пол		возраст					Стадия ISS			Статус по шкале ECOG					стадия		
	Муж.	Жен.	40-49	50-59	60-69	70-79	Более 80	1	1	3	0	1	2	3	4	Впервые диагн.	Рецидив 1	Рецидив 2 и >
В абс. числах	236	241	86	100	136	136	19	41	118	318	100	136	114	102	25	375	77	25
Процент	49	51	19	21	28	28	4	8	25	67	21	29	24	21	5	79	16	5

Таблица 8 - Сопутствующие заболевания у больных ММ второй контрольной группы по шкале CIRS

Сопутств. заболевания	Болезни сердечно-сосудистой системы	Эндокринологические заболевания	ХОБЛ	Патология лор-органов	Заболевания ЖКТ	Болезни мочевыделительной системы	Заболевания нервной системы	Туберкулез	Сопутст-в. онкопатология
1	150	30	15	12	20	20	30	5	6
2	100	20	20	30	30	25	40	3	7
3	40	10	8	24	8	15	20	1	3
4	10	5	2	7	2	1	5	-	2

Под инфекционным эпизодом (ИЭ) подразумевалось одно либо несколько одновременно развившихся инфекционных осложнений, которые возникли в рамках текущей госпитализации – во время проведения цитостатической терапии или непосредственно после её завершения. В пределах одной госпитализации у пациента могли регистрироваться последовательно сменяющие друг друга инфекционные эпизоды.

В исследовании регистрировали только клинически значимые инфекционные осложнения, диагностированные в соответствии с национальными и международными клиническими рекомендациями, действовавшими в 2012–2023 гг.: бактериальную пневмонию, пневмонию, ассоциированную с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), синуситы, инфекции мочевыводящих путей, цитомегаловирусную инфекцию, herpes zoster, лихорадку неясного генеза, мукозит, некротическую энтеропатию, клостридиальный колит, инвазивные микозы, инфекции кожи и мягких тканей, сепсис. Острые респираторные вирусные инфекции, типичные для общего населения, исключались из анализа в силу трудностей их достоверного учёта на протяжении длительного временного интервала.

Степень тяжести общего статуса больного определяли с помощью шкалы ECOG (Восточная объединённая онкологическая группа, Eastern Cooperative Oncology Group) [253]. Коморбидность оценивали по кумулятивной шкале CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) [202]. Для прогноза исхода пневмонии применяли шкалу APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) [141].

2.2. Методы, примененные в ходе исследования

Инструментальные методы обследования. С целью подтверждения поражения лёгочной ткани использовались эндоскопические подходы (бронхоскопия), а также лучевые методы диагностики: стандартная рентгенография и компьютерная томография (КТ) грудной клетки.

Лабораторная диагностика: клинический анализ крови; общий анализ мочи с определением уровня протеинурии; расширенный биохимический анализ сыворотки крови (оценивались: общий белок и его фракции, креатинин, мочеви́на,

глюкоза, электролиты, остаточный азот, мочевая кислота, амилаза, билирубин, трансаминазы, фибриноген, кальций, фосфор, С-реактивный белок).

Для проведения **иммунологической диагностики** применяли проточный цитометр BD FACS Canto II и оборудование для иммуноферментного анализа – анализаторы «Multiskan FC», GEMENI, Architect i1000SR, Mindray-CL1200i) и ПЦР (амплификатор CFX96).

Выполнение **бактериологических исследований** осуществлялось на материале, полученном из мокроты, смывов из бронхов (БС), а также бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Выполнялись посев на питательные среды, количественная оценка микрофлоры, нативная микроскопия и окраска по Граму. Диагностически значимым считали обнаружение микроорганизмов в концентрации 10^6 КОЕ/мл и выше.

Всем больным при температуре тела свыше 38°C проводили забор крови из периферической вены для последующего культурального исследования (гемокультура) согласно стандартному протоколу. Если лихорадка не прекращалась, процедуру повторяли с интервалом в 5 дней. Однократное выделение из крови грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов в сочетании с клинической симптоматикой инфекции расценивалось как диагностически значимая находка.

Внебольничной считалась пневмония, диагностированная до поступления в стационар или в интервале до 48 часов с момента госпитализации [9]. Если заболевание развивалось спустя 48 часов и более после госпитализации, при этом на момент поступления признаки инфекции в инкубационном периоде отсутствовали, такую пневмонию квалифицировали как нозокомиальную (госпитальную) [60]. В зависимости от сроков возникновения внутрибольничной пневмонии выделяли: раннюю (РНП) – при развитии на 1–5-е сутки госпитализации, и позднюю (ПНП) – при развитии после 5-х суток [60].

В работе Домниковой Н.П., Сидоровой Л.Д. и Непомнящих Г.И. (2003) [20] предлагается деление пневмонии на три варианта течения: типичный, скрытый и малосимптомный. В основе этой классификации лежит характер реакции организма на инфекционный процесс, что позволяет объяснить особенности атипич-

ного развития бактериальной пневмонии у пациентов с гемобластозами [20]. С учетом клинической картины дебюта мы выделяли три варианта течения нозокомиальной пневмонии: 1) типичный (классический) вариант – стандартное развитие заболевания с развернутой клинической картиной и характерными рентгенологическими признаками воспаления в лёгочной ткани; 2) скрытый вариант – первичные проявления пневмонии наслаиваются на симптомы основного либо сопутствующего заболевания, что затрудняет их распознавание; 3) малосимптомный вариант – проявляется диссоциацией между незначительными физикальными и рентгенологическими изменениями в лёгких, с одной стороны, и выраженным интоксикационным синдромом, сопровождающимся дыхательной недостаточностью – с другой.

Диагностика синуситов осуществлялась при участии врача-оториноларинголога, который при необходимости назначал дополнительные обследования. Под синуситом понимали воспалительный процесс слизистой оболочки одной или одновременно нескольких околоносовых пазух. Отдельно выделяли гайморит (воспаление верхнечелюстной пазухи), фронтит (поражение лобной пазухи) и этмоидит (воспаление ячеек решетчатой кости).

Наличие инфекции мочевыводящих путей (ИМПВ) устанавливали на основании характерных клинических симптомов в совокупности с лабораторными данными (лейкоцитурия, бактериурия и другие патологические изменения осадка мочи). По возможности проводилось микробиологическое исследование для идентификации возбудителя.

Идентификацию герпесвирусов выполняли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с применением коммерческих тест-систем в строгом соответствии с инструкцией производителя.

Для верификации инвазивных микозов использовали комплексный подход: фибробронхоскопию с забором материала (мокрота, бронхиальные смывы, бронхоальвеолярный лаваж) для последующего микологического исследования; определение специфических IgA и IgG к *Candida albicans* в сыворотке крови методом твердофазного ИФА; мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки.

Диагностика новой коронавирусной инфекции. Для выявления COVID-19 применялся метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ), нацеленный на детекцию РНК вируса SARS-CoV-2 в биоматериале, полученном из мазков со слизистых оболочек носоглотки и ротоглотки. В качестве дополнительного метода использовался иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления иммуноглобулинов М и G (IgM, IgG) к вирусным антигенам в образцах сыворотки либо плазмы крови. Диагноз COVID-ассоциированной пневмонии во всех клинических случаях верифицировался результатами компьютерной томографии.

Обследование при подозрении на сепсис. При возникновении подозрения на септическое состояние назначалось комплексное обследование. Во-первых, анализировались клинические признаки: наличие первичного инфекционного очага и степень органной дисфункции. Во-вторых, выполнялись лабораторные тесты – оценивалась лейкоцитарная формула, проводился подсчёт тромбоцитов, определялись уровни билирубина, креатинина, лактата, С-реактивного белка и прокальцитонина. В-третьих, осуществлялся микробиологический мониторинг (посев крови из минимум двух-трёх проб).

Как лихорадку неясного генеза (ЛНГ) расценивалось состояние, при котором у больного отмечалась фебрильная температура, но полное обследование (клиническое, инструментальное, лабораторное) не находило источник инфекции.

Принципы статистического анализа. Обработку данных вели в лицензионной программе STATISTICA 10.0 (США). Количественные показатели выражены в абсолютных и относительных частотах (%), а также как $M \pm m$. Сравнение качественных признаков в разных группах производили по критерию χ^2 Пирсона (2×2). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Взаимосвязь факторов с исходами оценивали через отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР).

ГЛАВА 3. ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

3.1. Структура и динамика инфекционных осложнений у пациентов с ХЛЛ в период 2012–2023 гг.

В зависимости от времени проведения программной терапии все больные ХЛЛ, у которых были диагностированы инфекционные осложнения, распределены на три основные группы. В первую группу включен 71 пациент, получавший лечение в 2012–2015 гг. Вторую группу составили 64 человека, проходивших терапию в 2016–2019 гг. Третья группа состояла из 67 пациентов, лечившихся в 2020–2023 гг. В качестве первой контрольной группы рассматривались больные ХЛЛ, у которых за соответствующие периоды не возникало инфекционных эпизодов.

Хронический лимфолейкоз относится к неизлечимым, но в большинстве случаев относительно доброкачественно протекающим заболеваниям с неизбежными рецидивами. В связи с этим у части пациентов на протяжении исследования наблюдалась динамика стадии по Binet, функционального статуса (ECOG), смена ремиссий рецидивами, изменение схем терапии и коморбидного фона. Это привело к тому, что 49 человек (24%) присутствовали в нескольких основных группах. Исходя из указанных особенностей, для анализа влияния меняющихся параметров на риск инфекционных осложнений мы использовали общее число наблюдений в каждой группе (n=202). Для персонифицированного анализа применяли абсолютное количество пациентов с учетом повторных включений – 153. В таблице 9 представлены данные о 249 инфекционных эпизодах (ИЭ) у 202 пациентов, что соответствует в среднем 1,23 эпизода на одного больного. Однако с учётом 49 «повторяющихся» пациентов среднее число эпизодов на одного уникального больного возрастает до 1,6 (153 пациента).

В таблице 9 приведены острые инфекционные осложнения, зарегистрированные в ходе программной терапии у пациентов трёх групп. Наибольшую долю составляли бактериальные пневмонии – 31,7% от общего числа инфекционных

эпизодов (ИЭ). Далее следовали синуситы (28%), инфекции мочевыводящих путей (11,7%) и опоясывающий герпес (7%). В период 2020–2023 гг. второе место в структуре инфекционных осложнений заняли пневмонии, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) – 20,7%.

Таблица 9 - Структура инфекционных осложнений при проведении программной терапии ХЛЛ

Пациенты с ХЛЛ		Всего (2012-2023) n=202	1 группа (2012-2015) n=71	2 группа (2016-2019) n=64	3 группа (2020-2023) n=67
Осложнение основного заболевания	абс.				
	%				
Пневмония бактериальная	абс.	79	32	29 $p_1=0,885$	18 $p_2=0,041$; $p_3=0,044$
	%	31,7	36,7	36,25	22
Синуситы	абс.	70	29	26 $p_1=0,882$	15 $p_2=0,033$; $p_3=0,040$
	%	28	33,3	32,5	18,6
Опоясывающий герпес (herpes zoster)	абс.	18	6	5 $p_1=0,858$	7 $p_2=0,934$; $p_3=0,827$
	%	7	7	6,25	8,5
Поражение кишечника	абс.	4	1	1 $p_1=0,523$	2 $p_2=0,960$; $p_3=0,968$
	%	1,6	1,1	1,25	2,4
Инвазивные микозы	абс.	7	-	4	3 $p_3=0,951$
	%	3	-	5	3,6
Инфекции мочевыводительной системы	абс.	29	13	7 $p_1=0,337$	9 $p_2=0,583$; $p_3=0,866$
	%	11,7	15	8,75	11
Инфекции кожи и мягких тканей	абс.	5	1	1 $p_1=0,523$	3 $p_2=0,572$; $p_3=0,645$
	%	2	1,1	1,25	3,6
Пневмонии, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией (НКИ)	абс.	17	-	-	17
	%	6,8	-	-	20,7
Цитомегаловирусная инфекция	абс.	12	2	5 $p_1=0,359$	5 $p_2=0,393$; $p_3=0,800$
	%	5	2,4	6,25	6
Сепсис	абс.	8	3	2 $p_1=0,906$	3 $p_2=0,731$; $p_3=0,959$
	%	3,2	3,4	2,5	3,6
Общее число ИЭ	абс.	249	87	80	82
	%	100	100	100	100
Среднее количество ИЭ на одного пациента		1,23	1,2	1,25	1,2
Среднее количество ИЭ на одного пациента без учета НКИ		1,1	1,2	1,25	0,97

Примечание - ИЭ – инфекционный эпизод; в таблице указаны проценты от общего числа ИЭ: p_1 – значимость различий между 1 и 2 группами; p_2 – между 1 и 3 группами; p_3 – между 2 и 3 группами.

Первая группа (2012–2015 гг.). Все инфекционные осложнения зарегистри-

стрированы в условиях круглосуточного стационара (71 пациент, 87 ИЭ). Первую линию терапии получили 38 пациентов по схемам: FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) – 20 человек, RB (ритуксимаб, бендамустин) – 12, FC (флударабин, циклофосфамид) – 6. Вторую линию проводили 20 больным: FCR – 9, RB – 9, FC – 2. Третью линию получали 7 пациентов: R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) – 5, монотерапия бендамустином – 2. Четвёртую линию – 6 чел.: R-CHOP – 4, монотерапия хлорамбуцилом – 2.

Вторая группа (2016–2019 гг.). Инфекции выявлены у 64 больных (все в круглосуточном стационаре, n=80). Первая линия терапии (42 пациента): FCR – 25, RB – 12, RChI (ритуксимаб, хлорамбуцил) – 5. Вторая линия (13 больных): RB – 8, R-COP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) – 3, RCD (ритуксимаб, циклофосфамид, дексаметазон) – 2. Третья линия (9 человек): RCD – 3, R-CHOP – 3, RChI – 2, монотерапия бендамустином – 1.

Третья группа (2020–2023 гг., n=67). Инфекционные осложнения возникали как в круглосуточном стационаре (53 человека – 65 ИЭ), так и в дневном стационаре (5 человек – 8 ИЭ) и амбулаторно (9 пациентов – 9 ИЭ, пневмония при НКИ). Первая линия терапии (40 человек): FCR – 25, RB – 15. Вторая линия (20 больных): венетоклак + ритуксимаб – 5, монотерапия ИТКБ – 9 (ибрутиниб – 7, акалабрутиниб – 2), обинутузумаб + хлорамбуцил – 5, монотерапия хлорамбуцилом – 1. Третья линия (7 пациентов): венетоклак в монотерапии – 5, монотерапия хлорамбуцилом – 2.

На протяжении всего двенадцатилетнего периода наиболее частыми инфекционными осложнениями программной терапии ХЛЛ оставались поражения респираторной системы. Бактериальная пневмония занимала лидирующую позицию во всех трёх подгруппах. Всего у 68 пациентов в разные временные промежутки зафиксировано 79 случаев бактериальной пневмонии, что соответствует 31,7% от общего числа ИЭ при ХЛЛ. После 2020 года отмечено статистически значимое снижение частоты бактериальных пневмоний ($p=0,041$ и $p=0,044$ при сравнении с первой и второй подгруппами соответственно). В то же время в этот период появились вирусные пневмонии, вызванные SARS-CoV-2 (Таблица 9). Если суммировать все пневмонии (бактериальные и вирусные) в 2020–2023 гг., их доля соста-

вила 42,7% от всех ИЭ. Таким образом, лёгкие являются основной мишенью инфекционных осложнений у больных ХЛЛ на фоне программной терапии.

Синуситы за весь период заняли второе место в структуре инфекционных осложнений – 70 случаев (28% от всех ИЭ). В 2020–2023 гг. также зарегистрировано достоверное снижение заболеваемости синуситами ($p=0,033$ и $p=0,040$ по сравнению с первой и второй группами соответственно).

Снижение частоты бактериальных инфекций и синуситов в последние годы, по нашему мнению, обусловлено несколькими факторами. Во-первых, внедрением в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ИТКБ), обладающих иммуномодулирующим эффектом. Таблетированные формы этих препаратов позволяют проводить лечение амбулаторно, что снижает риск внутрибольничного инфицирования пациентов с выраженным вторичным иммунодефицитом. Во-вторых, важную роль сыграли профилактические мероприятия: применение препаратов внутривенных иммуноглобулинов при снижении уровня собственного IgG ниже 5 г/л и вакцинация пневмококковой вакциной. Кроме того, в 2020–2023 гг. из программ полихимиотерапии были исключены схемы, содержащие глюкокортикоиды (R-СНОР, R-СОР, RCD). Однако, несмотря на положительную динамику, инфекции респираторного тракта по-прежнему доминируют в структуре интеркуррентных инфекций при ХЛЛ, составляя 66,5%.

Третье место заняли инфекции мочевыводящих путей – 29 случаев (11,7% от всех ИЭ). Их частота на протяжении 12 лет существенно не менялась.

Опоясывающий герпес (*herpes zoster*) зарегистрирован в 18 случаях (7% от всех ИЭ) и занимает четвёртое место.

Частота выявления кишечных поражений, инфекционных процессов в коже и мягких тканях, инвазивных микозов (во всех зарегистрированных случаях - кандидоз) и цитомегаловирусной инфекции сохранялась на устойчиво низком уровне.

На протяжении всего периода наблюдения у пациентов с ХЛЛ было зарегистрировано 8 ИЭ сепсиса, каждый из которых закончился летально.

Заключение

1. В изучаемом регионе наиболее частыми инфекционными осложнениями

ями программной терапии ХЛЛ являются: бактериальная пневмония (31,7% от общего числа инфекционных эпизодов), синуситы (28%), инфекции мочевыводящих путей (11,7%), а в 2020–2023 гг. – пневмонии, ассоциированные с COVID-19 (20,7%).

2. В период 2020–2023 гг. отмечено статистически значимое снижение частоты бактериальных пневмоний ($p=0,041$ и $p=0,044$) и синуситов ($p=0,033$ и $p=0,040$) по сравнению с предшествующими периодами (2012–2015 и 2016–2019 гг.).

3. Снижение заболеваемости респираторными инфекциями у пациентов с ХЛЛ в 2020–2023 гг. можно объяснить прежде всего внедрением ИТКБ, обладающих иммуномодулирующими свойствами и позволяющих проводить лечение амбулаторно, что уменьшает риск внутрибольничного инфицирования. Существенный вклад внесли профилактические меры: внутривенное введение иммуноглобулинов и вакцинация против пневмококка. Также важным фактором стало исключение из терапевтических протоколов глюкокортикоидов.

4. В 2020–2023 гг. пневмонии, вызванные SARS-CoV-2, вышли на второе место в структуре инфекционных осложнений при программной терапии ХЛЛ.

5. Частота патологии кишечника, инфекций кожи и мягких тканей, инвазивных микозов и цитомегаловирусной инфекции оставалась стабильной на всём протяжении двенадцатилетнего наблюдения.

6. Среднее количество инфекционных эпизодов на одного пациента с ХЛЛ составляет 1,6.

3.2. Анализ факторов риска развития инфекционных осложнений у пациентов с ХЛЛ

С целью выявления предикторов развития интеркуррентных инфекций у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) был проведен анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов. В число анализируемых параметров вошли: стадия по классификации Vinet et al. (1981), стадия заболевания (впервые

диагностированный ХЛЛ, ремиссия, рецидив), возрастная группа, пол, характер проводимой терапии, функциональный статус по шкале ECOG, выраженность лимфаденопатии и спленомегалии, время удвоения количества лимфоцитов, наличие аутоиммунных осложнений, уровень гипогаммаглобулинемии, а также коморбидный фон (степень 2–4 по шкале CIRS) со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной и эндокринной систем (Таблица 10). Сопоставили данные трех основных групп и первой контрольной группы. Для количественной оценки влияния каждого фактора на вероятность развития инфекций рассчитывались отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР). Оценка статистической значимости различий проводилась с использованием критерия χ^2 Пирсона (Таблицы 11, 12).

В результате проведенного анализа установлено, что ведущим фактором, предрасполагающим к развитию инфекционных осложнений, является гипогаммаглобулинемия (снижение IgG <5 г/л): ОШ=10,531 (95% ДИ: 6,807–16,295); $\chi^2=123,492$, $p<0,001$; ОР=3,566 (95% ДИ: 2,748–4,628). Данный результат подтверждает известное положение о ключевой роли иммунной дисрегуляции в патогенезе инфекционной восприимчивости при ХЛЛ. Высокие значения риска также ассоциировались со спленомегалией (ОШ=7,728; ОР=4,157), выраженной лимфаденопатией (ОШ=4,469; ОР=1,801), временем удвоения лимфоцитов менее 6 месяцев (ОШ=4,234; ОР=2,034), наличием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в структуре коморбидности (ОШ=3,630; ОР=1,744), развитием иммунной гемолитической анемии (ОШ=2,261; ОР=1,507), применением моноклональных антител в схемах терапии (ОШ=1,732; ОР=1,386), а также с ECOG-статусом 3 (ОШ=1,607; ОР=1,283) и 4 (ОШ=1,911; ОР=1,381), наличием двух и более рецидивов (ОШ=1,928; ОР=1,379) и стадией С по Binet (ОШ=1,805; ОР=1,377).

Представленные факторы, за исключением терапии моноклональными антителами и сопутствующей патологии, преимущественно отражают поздние стадии опухолевой прогрессии и коррелируют с агрессивным течением ХЛЛ. Высокая значимость гемолитической анемии, помимо связи с развернутой стадией за-

болевания, может объясняться применением глюкокортикостероидов и ритукси-маба в рамках ее терапии, что потенцирует иммуносупрессию.

Таблица 10 - Характеристика больных ХЛЛ в зависимости от развития инфекционных осложнений

Показатель		Пациенты с ХЛЛ (n=452)				
		Инфекционные осложнения зарегистрированы (три основные группы, n=202)		КГ-1, Инфекционные осложнения не зарегистрированы (n=250)		
		абс	% от группы	абс	% от группы	
1. Стадия	Впервые выявленный (n= 265)		120	59	145	58
	Рецидив	Первый (n= 138)	53	26	85	34
		2 и более (n= 49)	29	15	20	8
2. Проводимая патогенетическая терапия	С моноклональными антителами (n=364)	абс (%)	172 (46%)	85	192 (74%)	77
	ИТКБ (n=30)	абс (%)	9 (30%)	4,5	21 (70%)	8
	Монотерапия венетоклаксом (n=19)	абс (%)	5 (26%)	2,5	14 (74%)	6
	Другие (39)	абс (%)	16 (26%)	8	23 (74%)	9
3. Возраст	40-49 (n=28)		9	4,6	19	7
	50-59 (n=85)		34	17	51	20
	60-69 (n=188)		93	46	95	39
	70-79 (n=119)		55	27	64	26
	80 и более (n=32)		11	5,4	21	8
4. Пол	Мужчины (n=243)		110	54	133	53
	Женщины (n=209)		92	46	117	47
5. Статус по шкале ECOG	1 (n=71)		28	14	43	17
	2 (n=187)		67	34	120	48
	3 (n=120)		64	31	56	23
	4 (n=74)		43	21	31	12
6. Стадия по Binet	В (n=264)		102	51	162	65
	С (n=188)		100	49	88	35
7. Размеры лимфатических узлов	До 2 см (n=128)		38	19	90	36
	2-10 см (n=298)		144	71	154	61
	Более 10 см (n=26)		20	10	6	3
8 Спленомегалия	Нет (n=94)		12	6	82	33
	Есть (n=358)		190	94	168	67
9. Время удвоения числа лимфоцитов	менее 6 мес. (n=147)		100	49	47	19
	более 6 мес. (n=305)		102	51	203	81
10. Иммунные осложнения	Гемолитическая анемия (n=112)		67	33	45	18
	Тромбоцитопения (n=56)		24	12	32	12
11. Уровень иммуноглобулина G	>5 г/л (n=244)		50	25	194	78
	<5 г/л (n=208)		152	75	56	22
12. Коморбидность 2 – 4 по шкале CIRS по заболеваниям систем:	Сердечно-сосудистой (n=80)		40	20	40	16
	Бронхолегочной/ХОБЛ (n=53)		38	19	15	6
	Пищеварительной (n=25)		10	5	15	6
	Мочевыделительной (n=24)		12	6	12	4,8
	Эндокринной (n=40)		20	9	20	8

Примечание - в таблице приведен процент от количества больных с данным показателем в основной и контрольной группах; в разделе «проводимая патогенетическая терапия» указан т.ж. процент от общего числа пациентов, получавших указанный вид терапии.

Таблица 11 - Факторы риска присоединения инфекционных осложнений при ХЛЛ

Признак		ОШ	ДИ	χ^2	P	
1. Стадия	впервые выявленный	1.060	0.727 - 1.545	0.042	0.838	
	рецидив	первый	0.690	0.459 - 1.039	2.819	0.094
		2 и более	1.928	1.055 - 3.523	4.036	0.045
2. Проводимая патогенетическая терапия	с моноклональными антителами	1.732	1.065 - 2.817	4.448	0.035	
	ингибиторы тирозинкиназы Бругона	0.509	0.228 - 1.136	2.205	0.138	
	венетоклакс монотер.	0.428	0.151 - 1.209	1.989	0.159	
	другие	0.849	0.436 - 1.654	0.098	0.755	
3. Возраст	40-49	0.567	0.251 - 1.282	1.399	0.237	
	50-59	0.790	0.489 - 1.276	0.713	0.399	
	60-69	1.392	0.955 - 2.029	2.651	0.104	
	70-79	1.087	0.714 - 1.655	0.080	0.777	
	80 и более	0.628	0.295 - 1.335	1.067	0.302	
4. Пол	мужчины	0.771	0.529 - 1.122	1.595	0.207	
	женщины	1.297	0.891 - 1.889	1.595	0.207	
5. Статус по шкале ECOG	1	0.775	0.462 - 1.299	0.705	0.402	
	2	0.538	0.366 - 0.789	9.530	0.003	
	3	1.607	1.056 - 2.445	4.473	0.035	
	4	1.911	1.153 - 3.166	5.812	0.016	
6. Стадия по Binet	B	0.554	0.379 - 0.809	8.831	0.003	
	C	1.805	1.236 - 2.636	8.831	0.003	
7. Размеры лимфатических узлов	до 2 см	0.412	0.266 - 0.638	15.425	<0,001	
	2-10 см	1.548	1.040 - 2.303	4.246	0.040	
	Более 10 см	4.469	1.759 - 11.35	10.253	0.002	
8. Спленомегалия	нет	0.129	0.068 - 0.245	47.317	<0,001	
	есть	7.728	4.074 - 14.662	47.317	<0,001	
9. Время удвоения числа лимфоцитов	менее 6 мес.	4.234	2.781 - 6.447	46.610	<0,001	
	более 6 мес.	0.236	0.155 - 0.360	46.610	<0,001	
10. Иммунные осложнения	гемолитическая анемия	2.261	1.462 - 3.496	12.990	<0,001	
	тромбоцитопения	0.095	0.061 - 0.147	0.023	0.880	
11. Уровень иммуноглобулина G	>5 г/л	0.095	0.061 - 0.147	123.492	<0,001	
	<5 г/л	10.531	6.807 - 16.295	123.492	<0,001	
12. Коморбидность 2 - 4 по шкале CIRS по заболеваниям систем:	сердечно-сосудистой	1.296	0.799 - 2.103	0.863	0.353	
	Бронхолегочной (ХОБЛ)	3.630	1.933 - 6.816	16.503	<0,001	
	пищеварительной	0.816	0.358 - 1.857	0.077	0.781	
	мочевыделительной	2.192	0.847 - 5.676	2.012	0.157	
	эндокринной	1.021	0.490 - 2.124	0.018	0.895	

Примечание - в таблице – 1. ОШ – оценка шансов, ДИ – доверительный интервал, p – достоверность; 2. Тут и далее жирным выделены достоверные факторы риска.

Таблица 12 - Абсолютный и относительный риски развития инфекционных осложнений у больных ХЛЛ

Признак		Абсолютный риск		Разность рисков	Относительный риск	ДИ ОР	Стандартная ошибка	
		Основная группа	Контрольная группа					
Стадия	Впервые выявленный		0.453	0.439	0.014	1.033	0.838 - 1.273	0.107
	Рецидив	первый	0.384	0.475	0.090	0.809	0.636 - 1.030	0.123
		2 и более	0.592	0.429	0.163	1.379	1.065 - 1.785	0.132
Проводимая патогенетическая терапия	ИХТ		0.473	0.341	0.132	1.386	1.016 - 1.890	0.158
	ИТКБ		0.300	0.457	0.157	0.656	0.376 - 1.144	0.284
	Венетоклакс монотерапия		0.263	0.455	0.192	0.578	0.271 - 1.236	0.387
	Другие		0.410	0.450	0.040	0.911	0.616 - 1.347	0.200
Возраст	40-49		0.321	0.455	0.134	0.706	0.408 - 1.222	0.280
	50-59		0.400	0.458	0.058	0.874	0.168 - 0.796	0.144
	60-69		0.495	0.413	0.082	1.198	0.977 - 1.469	0.104
	70-79		0.462	0.441	0.021	1.047	0.272 - 0.744	0.117
	80 и более		0.344	0.455	0.111	0.756	0.463 - 1.234	0.250
Пол	мужчины		0.453	0.440	0.012	1.028	0.837 - 1.264	0.105
	женщины		0.440	0.453	0.012	0.972	0.791 - 1.195	0.105
статус по шкале ECOG	1		0.394	0.457	0.062	0.864	0.634 - 1.175	0.157
	2		0.358	0.509	0.151	0.703	0.561 - 0.881	0.115
	3		0.533	0.416	0.118	1.283	1.040 - 1.584	0.107
	4		0.581	0.421	0.160	1.381	1.101 - 1.733	0.116
Стадия по Binet	В		0.386	0.532	0.146	0.726	0.593 - 0.890	0.103
	С		0.532	0.386	0.146	1.377	1.124 - 1.686	0.103
Размеры лимфоузлов	До 2 см		0.297	0.506	0.209	0.587	0.440 - 0.782	0.147
	2-10 см		0.483	0.377	0.107	1.283	1.015 - 1.622	0.120
	Более 10 см		0.769	0.427	0.342	1.801	1.420 - 2.283	0.121
Спленомегалия	нет		0.128	0.531	0.403	0.241	0.141 - 0.412	0.274
	есть		0.531	0.128	0.403	4.157	2.429 - 7.115	0.274
Время удвоения числа лимфоцитов	менее 6 мес.		0.680	0.334	0.346	2.034	1.677 - 2.468	0.099
	более 6 мес.		0.334	0.680	0.346	0.492	0.405 - 0.596	0.099
Иммунные осложнения	Гемолитическая анемия		0.598	0.397	0.201	1.507	1.233 - 1.841	0.102
	Тромбоцитопения		0.429	0.449	0.021	0.953	0.691 - 1.315	0.164
Ig G	>5 г/л		0.205	0.731	0.526	0.280	0.216 - 0.364	0.133
	<5 г/л		0.731	0.205	0.526	3.566	2.748 - 4.628	0.133
Коморбидность 2 -4 по шкале CIRS по заболеваниям систем	Сердечно-сосудистой		0,500	0.435	0.065	1.148	0.896 - 1.471	0.126
	Бронхолегочной (ХОБЛ)		0.717	0.411	0.306	1.744	1.420 - 2.143	0.105
	Пищеварительной		0.400	0.450	0.050	0.890	0.544 - 1.454	0.251
	Мочевыделительной		0.500	0.444	0.056	1.126	0.745 - 1.704	0.211
	Эндокринной		0.500	0.442	0.058	1.132	0.815 - 1.572	0.168

Статистически значимой связи между развитием инфекционных осложнений и такими параметрами, как первичное выявление заболевания, первый рецидив, пол, возраст, статус ECOG 0–2, стадия В по Binet, тромбоцитопения, а также коморбидность со стороны сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной и эндокринной систем, не обнаружено. Наименьшая вероятность инфекционных эпизодов наблюдалась у пациентов без спленомегалии, с размерами лимфоузлов до 2 см ($p < 0,001$), временем удвоения лимфоцитов более 6 месяцев ($p < 0,001$) и уровнем IgG выше 5 г/л ($p < 0,001$). Таким образом, инфекционные риски минимальны на ранних стадиях опухолевого процесса.

Среди сопутствующих заболеваний клинически значимой оказалась лишь ХОБЛ, что подтверждается высокой частотой бактериальных пневмоний в данной подгруппе. Подробный анализ этих наблюдений представлен в главе 3.3.

Особое внимание уделено оценке влияния различных режимов противоопухолевой терапии на частоту инфекционных осложнений. В большинстве случаев ($n=172$) применялись схемы иммунохимиотерапии с включением моноклональных антител: FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб; $n=79$), RB (ритуксимаб, бендамустин; $n=56$), R-C1 (ритуксимаб, хлорамбуцил; $n=7$), R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон; $n=12$), RCD (ритуксимаб, циклофосфамид, дексаметазон; $n=5$), R-COP (ритуксимаб, винкристин, преднизолон; $n=3$), а также комбинации венетоклакса с ритуксимабом ($n=5$) и обинутузумаба с хлорамбуцилом ($n=5$). Статистический анализ подтвердил достоверную связь между применением иммунохимиотерапии и риском инфекционных осложнений (ОШ=1,732; $\chi^2=4,448$; $p=0,035$; ОР=1,386). В то же время терапия ингибиторами тирозинкиназы Брутона (ИТКБ) и венетоклаксом в режиме монотерапии не ассоциировалась с повышенным инфекционным риском.

С начала XXI века внедрение ритуксимаба и флударабина кардинально изменило терапевтическую парадигму ХЛЛ. Применение режимов FCR и RB позволило достичь полных и длительных ремиссий, значительно увеличив продолжительность жизни пациентов по сравнению с эпохой циклофосфамида и хлорамбуцила. Однако обратной стороной иммунохимиотерапии является усугубление ис-

ходного иммунодефицита. Появление ИТКБ, обладающих наряду с противоопухолевым иммуномодулирующим эффектом, открыло новые перспективы. Возможность проведения терапии в амбулаторных условиях снижает риск госпитальных инфекций, к которым пациенты с ХЛЛ крайне чувствительны.

Установлено, что у пациентов с достигнутым ответом на терапию (полная или частичная ремиссия) инфекционные осложнения регистрировались реже, чем у впервые выявленных ($p=0,007$), рецидивирующих ($p < 0,001$) и рефрактерных больных ($p < 0,001$). Наибольшее число инфекционных эпизодов отмечено в группах с рецидивами и резистентностью к терапии (Таблица 13). При этом у ответивших на лечение пациентов тяжелые инфекции не наблюдались. У больных, получавших ритуксимаб, в течение 1–2 лет после завершения терапии часто отмечали вирусные инфекции (включая Herpes zoster), синуситы и инфекции мочевыводящих путей.

Таблица 13 - Инфекционные осложнения в зависимости от статуса и ответа на терапию

Пациенты	Инфекционные осложнения (n=249)	
	Абс. число	%
С впервые установленным диагнозом, n=215	80	37
С первичной резистентностью, n=50	30; $p_1=0.006$	60
Рецидивирующие, n=187	100; $p_2=0,002$, $p_3=0.508$	53
Ответ (ПР, ЧР), n=165	39, $p_4=0.007$, $p_5<0,001$, $p_6<0,001$	23

Примечание: p – достоверность различий между данными пациентов: с впервые установленным диагнозом и p_1 – первичной резистентностью, p_2 – рецидивирующих; с первичной резистентностью и рецидивирующих - p_3 ; с достигнутым ответом и p_4 – впервые диагностированных, p_5 и с первичной резистентностью, p_6 – рецидивирующих

В рамках исследования 105 пациентов прослежены на всех этапах заболевания – от первичной диагностики до летального исхода. У 79 из них (75%) в процессе опухолевой прогрессии и проведения программной терапии были зарегистрированы клинически значимые инфекционные эпизоды.

Таким образом, можно сделать следующее заключение:

1. Риск инфекционных осложнений при ХЛЛ значительно повышается при наличии следующих факторов: выраженный вторичный иммунодефицит (прежде всего гипогаммаглобулинемия), спленомегалия, значительная лимфаденопатия, время удвоения числа лимфоцитов менее 6 месяцев, сопутствующая патология дыхательной системы (ХОБЛ), иммунная гемолитическая анемия, применение иммунохимиотерапии, статус ECOG 3-4, стадия С по Binet, а также два и более рецидива заболевания.

2. Терапия ингибиторами тирозинкиназы Брутона сопровождается низкой частотой инфекционных осложнений.

3. Достижение полного или частичного ответа на терапию ассоциировано с более низкой частотой инфекций по сравнению с первичными, рецидивирующими и рефрактерными формами ХЛЛ.

4. На протяжении всего периода опухолевой прогрессии и программного лечения инфекционные осложнения диагностируются у 75% пациентов с ХЛЛ.

3.3. Бактериальные пневмонии у пациентов с хроническим лимфолейкозом

Бактериальные пневмонии были диагностированы у 68 больных ХЛЛ, в 79 случаях (31,7% от общего числа инфекционных эпизодов). У 60 пациентов пневмония наблюдалась однократно, у пяти – дважды, у трех пациентов зафиксировано три эпизода заболевания. В исследуемой группе преобладали лица мужского пола (41 - 50 случаев пневмонии), женщин было – 27 (29 случаев).

Возрастная структура пациентов распределялась следующим образом: от 40 до 49 лет – 3 человека, 50–59 лет – 18, 60–69 лет – 31, 70–79 лет – 25, старше 80 лет – 2 пациента. Средний возраст больных с верифицированной пневмонией составил $66 \pm 6,5$ лет.

В ходе анализа результатов программной терапии у пациентов с ХЛЛ в 2020 – 2023 гг, было констатировано снижение частоты возникновения бактериальных пневмоний. В этот период наблюдение за 160 пациентами с диагнозом ХЛЛ выявило 18 эпизодов бактериальной пневмонии, что соответствует 11%. Данный по-

казатель оказался статистически значимо ниже по сравнению с двумя другими периодами. В 2012 – 2015 гг. (153 пациента) было зарегистрировано 32 случая заболевания (21%, $p=0.030$), а в 2016 – 2019 гг. (139 пациентов) – 29 случаев (21%, $p=0,035$). Если же рассматривать группы пациентов, перенесших инфекционные осложнения, то у 67 больных третьей группы, бактериальные пневмонии зарегистрированы в 18 случаев (27% от числа больных ХЛЛ и 22% от общего числа ИЭ в этот временной промежуток), что достоверно ниже по сравнению с показателями первой (32 случая у 71 пациента, 45 и 36,7% соответственно, $p=0,041$) и второй (29 эпизода у 64 пациентов, 45 и 36,25% соответственно, $p=0,044$) групп (гл. 3.1).

Анализ распределения пациентов в зависимости от функционального статуса по шкале ECOG на момент развития пневмонии показал следующие результаты: ECOG 1 – 3 человека (4% от числа пациентов с данной оценкой статуса и от всей когорты больных с пневмонией), ECOG 2 – 16 человек (9% и 20% соответственно), ECOG 3 – 26 пациентов (22% и 33%), ECOG 4 – 34 пациента (46% и 43%). Статистический анализ подтвердил достоверную корреляцию между повышением статуса по шкале ECOG и частотой возникновения бактериальных пневмоний (Таблица 14).

Наиболее часто пневмонии диагностировали у пациентов со стадией С по классификации Binet – 54 человека (29% от всех больных ХЛЛ данной стадии), что составило 68% от общего числа пациентов с пневмониями. Реже осложнение встречалось при стадии В – 25 случаев (9% от больных этой стадии и 32% от всех пациентов с пневмониями). Существенно более высокая частота пневмоний отмечалась у лиц с выраженным дефицитом иммуноглобулина G (менее 5 г/л) (Таблица 14).

Полученные данные позволяют заключить, что заболеваемость бактериальными пневмониями нарастает по мере прогрессирования онкогематологического заболевания, достигая максимальных значений на поздних стадиях опухолевого процесса.

Существенно более высокая частота инфекционных поражений легких регистрировалась у пациентов с рецидивирующим течением ХЛЛ, причем с увели-

чением количества рецидивов вероятность развития пневмонии возрастала (Таблица 14).

Таблица 14 - Характеристика больных ХЛЛ в зависимости от осложнения бактериальной пневмонией

Показатель		Всего (n=452)	Пациенты с ХЛЛ, пневмония у которых не зарегистрирована (n=373)		Пациенты с ХЛЛ пере- несшие пневмонию (n=79 случаев)	
			Абс	%	Абс	%
Пол	Мужчины	243	193	52	50	63
	Женщины	209	180	48	29	37
Возраст	40-49	28	25	6	3	3,5
	50-59	85	67	18	18	23
	60-69	188	157	42	31	42
	70-79	119	94	26	25	29
	80 и более	32	30	8	2	2,5
Стадия по клас- сификации J. Binet et al.	В	264	239	64	25	32
	С	188	134	36	54	68
Статус по шкале ECOG	1	71	68	18	3	4
	2	187	171	46	16	20
	3	120	94	25	26	33
	4	74	40	11	34	43
Стадия	Впервые выявленный	265	251	67	14	18
	Рецидив 1	138	111	30	27	34
	Рецидив 2 и более	49	11	3	38	48
Уровень имму- ноглобулина G	>5 г/л	244	215	58	29	37
	<5 г/л	208	158	42	50	63
Проводимая терапия	С моноклональными антителами	364	289	80	75	95
	Монотерапия ИТКБ	30	30	8	-	-
	Монотерапия венетоклакс	19	19	5	-	-
	Другая	39	35	7	4	5
Коморбидность 2 – 4 по заболева- ниям систем	Сердечно-сосудистой	80	35	44	45	56
	Бронхолегочной (ХОБЛ)	53	19	28	34	72
	Пищеварительной	25	15	60	10	40
	Мочевыделительной	24	14	58	10	42
	Эндокринной	40	20	50	20	50

Примечание - процент указан в зависимости от данного показателя в каждой группе, в графе «коморбидность» - от общего количества коморбидной патологии по данной системе; P - достоверность различий по критерию χ^2 2-квадрат с поправкой Йейтса между пациентами: P1 – в стадии В и С по классификации J. Binet et al., P2- между 3 и 1, P3 – 3 и 2, P4 – 4 и 1, P5 – 4 и 2, P6 – 4 и 3 статусам по шкале ECOG; P7 – с впервые диагностированным ХЛЛ и с первым рецидивом, P8 – с впервые выявленным ХЛЛ и вторым/последующими рецидивами, P9 – с первым и последующими рецидивами, P10 – с содержанием IgG выше и ниже 5 г/л; P11 – с сопутствующей ХОБЛ и без; между другими показателями достоверных различий не выявлено.

В большинстве клинических наблюдений бактериальные пневмонии возникали после проведения курсов цитостатической терапии, включающей моноклональные антитела. Примечательно, что ни у одного пациента, получавшего ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ИТКБ) в амбулаторных условиях, развития бактериальной пневмонии не зарегистрировано (ибрутиниб получали 24 человека, акалабрутиниб – 6). Данный факт, вероятно, обусловлен как иммуномодулирующими свойствами ИТКБ, так и отсутствием воздействия госпитальной микрофлоры при их амбулаторном применении. Также не наблюдалось случаев бактериальной пневмонии у больных, находившихся на монотерапии венетоклаксом. Несмотря на относительно небольшую выборку пациентов, получавших ИТКБ в настоящем исследовании, что ограничивает возможность формирования однозначных выводов, полученные результаты согласуются с данными других авторов, демонстрирующих более низкую частоту инфекционных осложнений на фоне приема ИТКБ по сравнению с иммунохимиотерапией [138, 146, 201].

Анализ коморбидной патологии у пациентов с ХЛЛ, перенесших бактериальную пневмонию, представлен в таблице 14. Наиболее высокая частота инфекционных осложнений отмечалась у лиц с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Влияние иной сопутствующей патологии на развитие пневмонии не было столь значимым.

Все случаи бактериальной пневмонии были диагностированы в условиях круглосуточного стационара.

В **первой группе** (период 2012–2015 гг.) все зарегистрированные нозокомиальные пневмонии (НП) относились к поздним (n=32). Двусторонний характер воспалительного процесса отмечался в 14 наблюдениях, односторонний – в 18. При микробиологическом исследовании мокроты, бронхиальных смывов (БС) и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у больных ХЛЛ данного периода были идентифицированы следующие патогены: *S. pneumoniae* (n=12), *K. pneumoniae* (n=6), *E. coli* (n=5), *S. haemolyticus* (n=5), *S. aureus* (n=2). В 18 случаях возбудители выделялись в виде монокультуры, в 6 – в составе микробных ассоциаций. В 8 эпизодах (25%) верифицировать этиологический агент не представилось

возможным. Тяжелое течение пневмонии зарегистрировано в 20 случаях, среднетяжелое – в 12.

Среди пациентов **второй группы** (2016–2019 гг.) из 29 эпизодов бактериальной пневмонии 26 классифицированы как поздние НП, 3 расценены как ранние НП (развившиеся на 3–5 сутки госпитализации). Двусторонняя локализация воспаления выявлена в 13 случаях, односторонняя – в 16. Спектр выделенных микроорганизмов включал: *S. pneumoniae* (n=9), *K. pneumoniae* (n=6), *S. aureus* (n=4), *E. coli* (n=4), *Streptococcus oralis* (n=3), *Streptococcus pyogenes* (n=2), *Enterobacter cloacae* (n=1), *S. haemolyticus* (n=1). Монокультура выделена в 14 эпизодах, микробные ассоциации – в 6. В 9 случаях (31%) этиология пневмонии осталась неverified. Тяжелое течение отмечено в 19 эпизодах, среднетяжелое – в 10.

В **третьей группе** (2020–2023 гг.) частота бактериальных пневмоний была достоверно ниже по сравнению с первой и второй группами (n=18). Диагностировано 14 случаев поздней и 4 случая ранней НП. Двусторонний процесс диагностирован в 8, односторонний – в 10 наблюдениях. Этиологическая структура была представлена: *S. pneumoniae* (n=7), *K. pneumoniae* (n=4), *S. aureus* (n=4), *E. coli* (n=2), *P. aeruginosa* (n=2), *S. haemolyticus* (n=1), *S. pyogenes* (n=1), *Corynebacterium amycolatum* (n=1). Монокультура выделена в 8 случаях, ассоциации – в 6. В 4 случаях (22%) возбудитель не идентифицирован. Тяжелое течение зафиксировано в 16, среднетяжелое – в 2 случаях.

Данные о локализации воспалительного процесса в легких представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Локализация пневмоний у больных ХЛЛ (2012 – 2023 гг)

Локализация	Количество больных	Процент от общего числа
Левое легкое	20	25
Верхн. доля	1	1,2
Ниж. доля	19	23,8
Правое легкое	24	30
Верхн. доля справа	1	1,3
Средн. доля справа	3	3,7
Ниж. доля справа	20	25
Двусторонняя	35	45

Анализ этиологической структуры за весь период исследования (Таблица 16) свидетельствует о преобладании грамположительной флоры (63,5%) над грамотрицательной (36,5%) в качестве возбудителей пневмонии у пациентов с ХЛЛ.

Таблица 16 - Возбудители НП у больных ХЛЛ (2012 – 2023 гг)

Возбудитель		Всего (n=82)	Моноинфекции (n=40)	Ассоциации (n=42)
1.	<i>S. pneumoniae</i>	28	20	8
2.	<i>S. aureus</i>	10	3	7
4.	<i>K. pneumoniae</i>	16	10	6
5.	<i>S. haemolyticus</i>	7	-	7
6.	<i>E. coli</i>	11	5	6
7.	<i>S. oralis</i>	3	-	3
8.	<i>E. cloacae</i>	1	-	1
9.	<i>P. aeruginosa</i>	2	2	-
10.	<i>S. piogenic</i>	3	-	3
11.	<i>C. amycolatum</i>	1	-	1
12.	Этиология не установлена		21	

Все 79 эпизодов бактериальной НП были проанализированы в соответствии с вариантом клинического течения [20]. Типичный вариант зарегистрирован в 40 случаях (51%), скрытый – в 22 (28%), малосимптомный – в 17 (21%) (Таблица 17).

Типичный вариант течения (n=40, 7 ранних и 33 поздняя НП, 51% всех бактериальных пневмоний) характеризовался классической клинко-рентгенологической картиной легочного инфильтрата. Пациенты предъявляли жалобы на кашель с отделением гнойной или слизисто-гнойной мокроты. Аускультативно определялись жесткое или ослабленное дыхание, влажные хрипы. Во всех случаях наблюдалась фебрильная лихорадка (температура тела выше 38 °С), тахипноэ (частота дыхательных движений более 20 в минуту), ускорение СОЭ. Ввиду специфики основного заболевания, показатели лейкоцитарной формулы (лейкоцитоз, абсолютный лимфоцитоз, нейтропения) не учитывались при диагностике пневмонии. Воспалительный инфильтрат при данном варианте отчетливо визуализировался как при стандартной рентгенографии, так и при компьютерной томографии (КТ) (Рисунки 1, 2).

Таблица 17 - Характеристика клинических проявлений нозокомиальной бактериальной пневмонии у больных ХЛЛ в зависимости от варианта течения

Признак	Вариант течения пневмонии					
	Типичный n=40		Скрытый n=22		Малосимптомный n=17	
	абс. кол-во	% от группы	абс. кол-во	% от группы	абс. кол-во	% от группы
Кашель: - есть	40	100%	11	50%	7	41%
- нет	-	-	11	50%	10	59%
Характер мокроты:						
- нет	-	-	5	23%	10	59%
- слизистая	8	20%	5	23%	7	41%
- слизисто-гнойная	22	55%	5	23%	-	-
- гнойная	8	20%	5	23%	-	-
- кровянистая	2	5%	2	8%	-	-
Особенности дыхания:						
- жесткое	15	35%	8	36%	-	-
- ослабленное	15	35%	8	36%	9	53%
- везикулярное	-	-	-	-	8	47%
- жесткое/ослаб-е	10	30%	6	28%	-	-
Хрипы:						
- сухие	-	-	5	23%	3	17,5
- влажные	24	60%	5	23%	4	23,5
-сухие/влажные	16	40%	5	23%	-	-
- нет	-	-	7	31%	10	59%
Повышение температуры те- ла:						
- нет	-	-	-	-	3	17%
- менее 38 ⁰	-	-	-	-	5	30%
- более 38 ⁰	40	100	22	100%	9	53%
Частота дыхательных движений:						
- 20 в мин.	-	-	-	-	7	41%
- более 20 в мин.	40	100	22	100%	10	59%
Гипотония						
- да	8	20%	11	50%	10	59%
- нет	32	80%	11	50%	7	41%
Боль при дыхании в грудной клетке						
- да	40	100%	7	32%	-	-
- нет	-	-	15	68%	17	100
Экссудативный плеврит воспалительной этиологии						
- нет	25	62,5%	11	50%	17	100%
- менее 500 мл	10	25%	6	28%	-	-
- более 500 мл	5	12,5%	5	23%	-	-

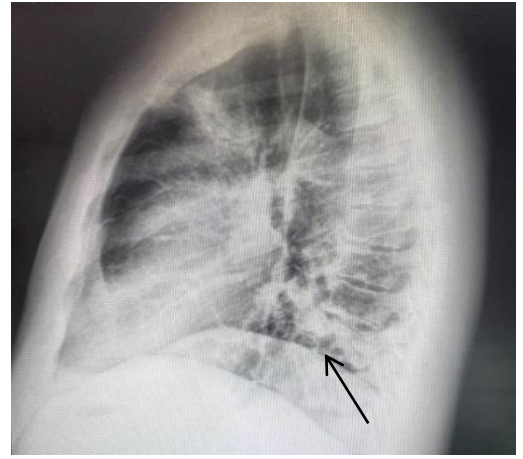
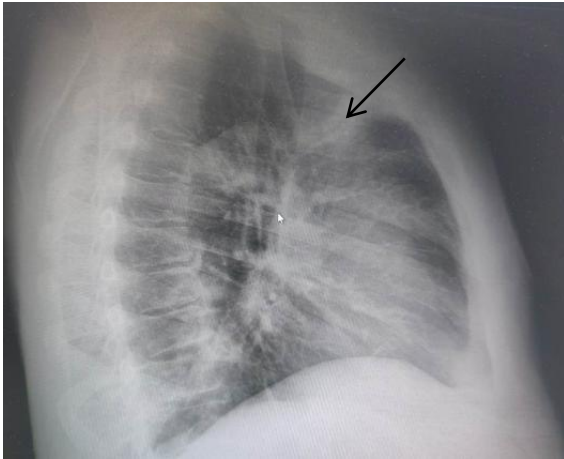
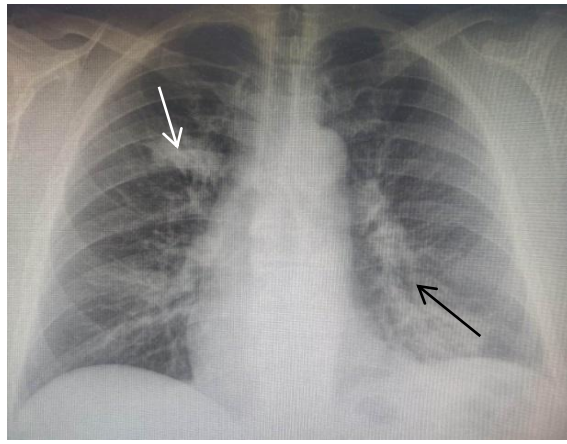


Рисунок 1 - Бактериальная пневмония с типичным течением у больного ХЛЛ при стандартном рентгенологическом исследовании. Участки затемнения легочной ткани неправильной формы с нечеткими контурами воспалительного генеза в верхней доле правого легкого и нижней доле левого легкого (показаны стрелкой)

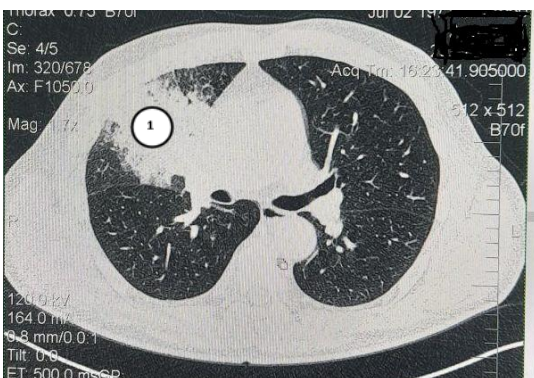


Рисунок 2 - КТ пневмонии с типичным вариантом течения у больного ХЛЛ. Участки консолидации легочной паренхимы средней доли правого легкого воспалительного генеза, неправильной формы, с неровными контурами (1), с наличием симптома «видимых бронхов» (показан стрелкой)

Малосимптомный вариант течения НП зарегистрирован в 17 случаях (21% от всех бактериальных пневмоний), все случаи – поздние НП. Ключевой особенностью являлась минимальная выраженность легочных проявлений воспалительного инфильтрата на фоне тяжелых внелегочных осложнений. Кашель отсутствовал либо был непродуктивным. Аускультативно у части больных определялось ослабленное или везикулярное дыхание, хрипы выслушивались лишь у 7 пациентов (у четырех – влажные и у трех – сухие). Стандартная рентгенография не выявляла признаков инфильтрации легочной ткани. Доминировали симптомы тяжелой интоксикации и острой дыхательной недостаточности (ОДН). Лихорадка при отсутствии четкой аускультативной симптоматики отмечена в 9 случаях, субфебрилитет – в 5, у трех пациентов температура тела оставалась нормальной. Лабораторно отмечалось повышение уровня креатинина, мочевины, трансаминаз, билирубина. В 7 наблюдениях (41%) дебют малосимптомного варианта НП проявлялся инфекционно-токсическим шоком. Диагноз пневмонии у большинства таких больных был верифицирован только при проведении КТ (Рисунок 3).

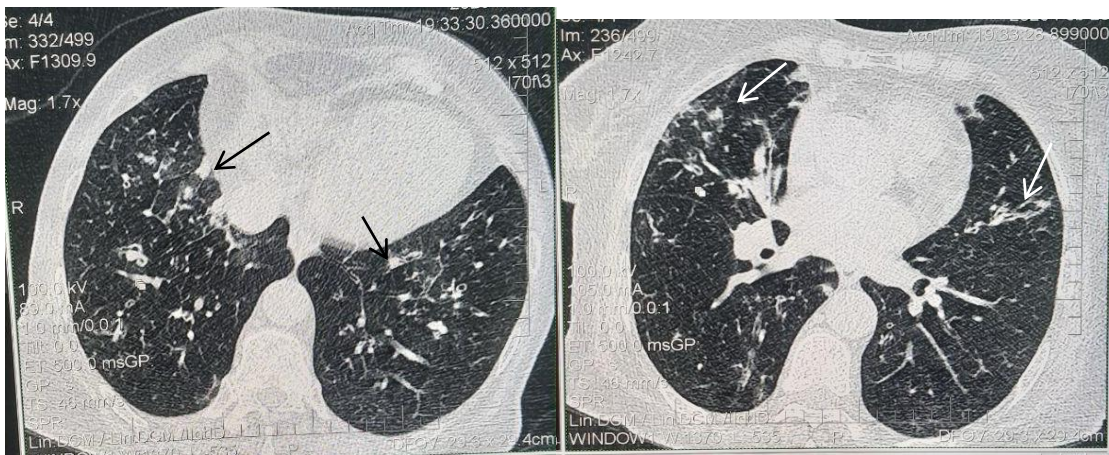


Рисунок 3 - КТ пневмонии с малосимптомным вариантом течения у больного ХЛЛ. Солидные очаговые структуры в базальных отделах обоих легких воспалительного характера (показаны стрелками). Не визуализируются при традиционной рентгенографии

Развитие данного варианта течения обусловлено глубоким дисбалансом всех звеньев иммунной системы, прежде всего – нейтропенией. У 7 пациентов после флударабин-содержащих протоколов терапии развился агранулоцитоз. Отсутствие классической клинической симптоматики у этих больных объясняется дефицитом нейтрофилов, что препятствует формированию четкого воспалительного фокуса в легочной ткани, затрудняя рентгенологическую диагностику. КТ-исследование в таких случаях является методом выбора, позволяя визуализировать инфильтраты даже минимальных размеров. Существенную роль в снижении общей реактивности организма также играет терапия моноклональными антителами и глюкокортикостероидами.

Скрытый вариант НП в настоящем исследовании диагностирован в 22 случаях (28% от всех бактериальных пневмоний). Данный вариант был характерен для пациентов с рецидивирующим и резистентным течением ХЛЛ на поздних стадиях заболевания. В дебюте (первые 3 дня) клиническая картина основного заболевания и/или коморбидной патологии нивелировала («скрывала») симптоматику развивающейся пневмонии. В-симптомы (интоксикационный синдром) присутствовали у этих пациентов задолго до возникновения легочного инфильтрата. Лихорадка, обусловленная прогрессией гемобластоза, диагностирована в 11 случаях. Кахексия и анорексия имели место у 20 больных. Генерализованная лимфаденопатия со значительным увеличением лимфатических узлов наблюдалась у 22 пациентов. Выраженная спленомегалия верифицирована у 12 человек, из них у 10 имелись признаки компрессионного синдрома. Специфический лимфопролиферативный плеврит диагностирован у 5 пациентов (Рисунок 4). Тяжелый геморрагический синдром отмечен у 4 больных. Ускорение СОЭ (у 20 пациентов) и одышка (у 15) были проявлениями анемического синдрома и регистрировались еще до развития пневмонии. Скрытый вариант также чаще встречался у пациентов с коморбидностью 3–4 степени (заболевания сердечно-сосудистой системы) и при обострении ХОБЛ. У 4 больных влажные хрипы в нижних отделах легких и непродуктивный кашель являлись признаками недостаточности кровообращения по малому кругу и также предшествовали пневмонии. У 10 пациентов с обострением

ХОБЛ на фоне усиления бронхообструктивного синдрома было сложно объективизировать изменения аускультативной картины, связанные с пневмонией. Таким образом, вышеперечисленные проявления самого гемобластоза и сопутствующей патологии маскировали («скрывали») симптомы пневмонии в течение первых суток ее развития.

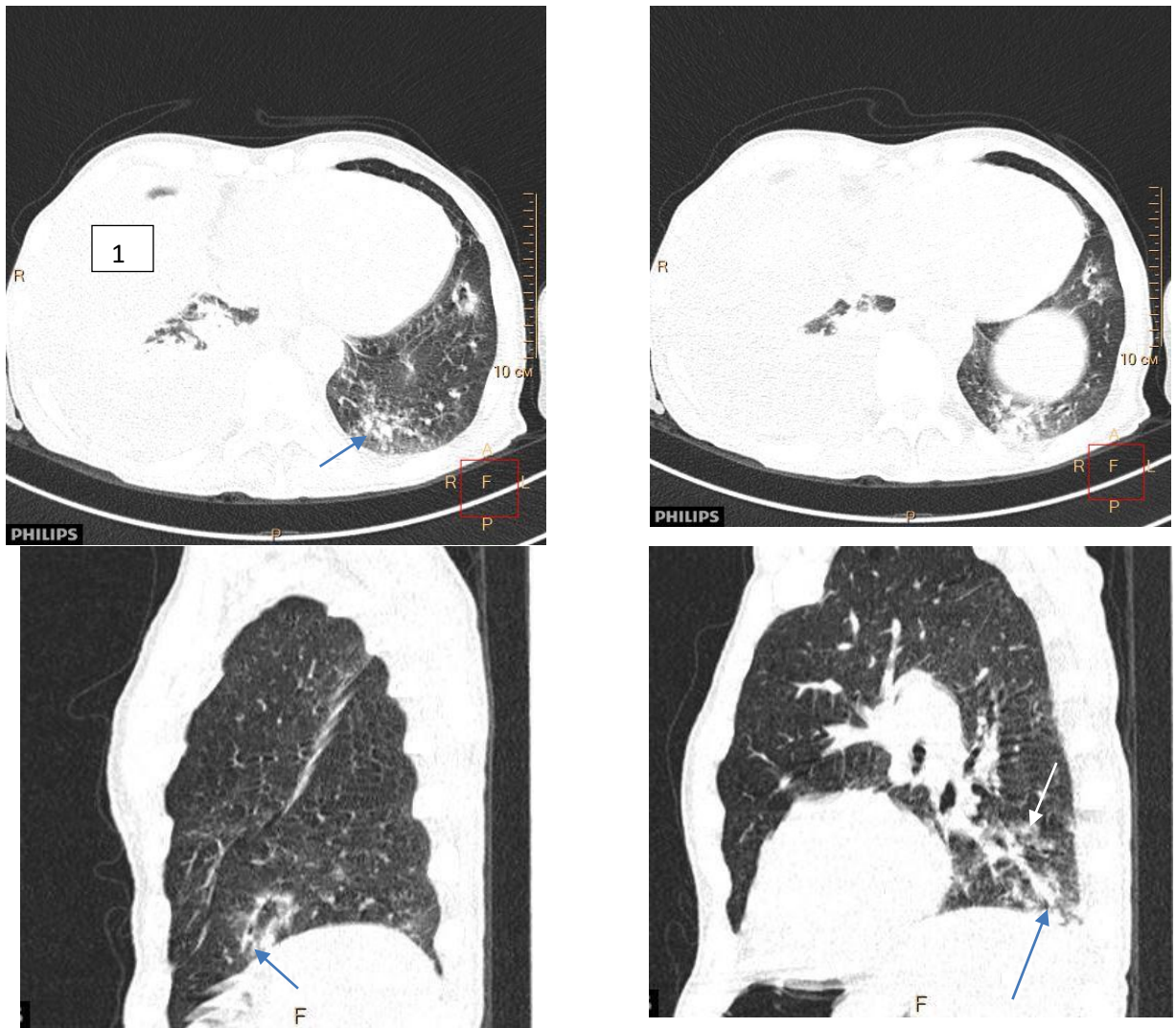


Рисунок 4 - Пациент с ХЛЛ, осложненным лейкоэмическим инфильтрацией плевры, специфическим лимфопролиферативным плевритом и бактериальной пневмонией. КТ. Правосторонний гидроторакс, с признаками компрессии прилежащей легочной ткани (1). Очаговые структуры воспалительного генеза в базальных отделах левого легкого, сливного характера (показаны стрелками)

Клинико-лабораторные проявления пневмонии у больных ХЛЛ обобщены в таблицах 17 и 18.

Таблица 18 - Лабораторные показатели больных ХЛЛ при присоединении бактериальной пневмонии (n =79)

Признак	Варианты течения пневмонии					
	Типичный, n=40		Скрытый, n =22		Малосимптомный, n=17	
	абс. число	% от группы	абс. число	% от группы	абс. число	% от группы
Количество лейкоцитов:						
- менее $1 \times 10^9/\text{л}$	-	-	-	-	7	41
- менее $10 \times 10^9/\text{л}$	20	50	12	55	8	47
- более $10 \times 10^9/\text{л}$	20	50	10	45	2	12
Количество тромбоцитов:						
- менее $20 \times 10^9/\text{л}$	-	-	4	19	-	-
- менее $50 \times 10^9/\text{л}$	5	12,5	6	27	5	30
- менее $100 \times 10^9/\text{л}$	15	37,5	6	27	6	35
- более $100 \times 10^9/\text{л}$	20	50	6	27	6	35
Уровень гемоглобина:						
- менее 50 г/л	-	-	4	18	2	12
- менее 100 г/л	30	75	14	64	7	41
- более 100 г/л	10	25	4	18	8	47
Уровень креатинина (мкм/л)						
- 200 мкм/л и более	10	25	10	45,5	7	41
-100 – 200	10	25	10	45,5	6	35
- менее 100	20	50	2	9	4	24
Уровень билирубина:						
- в норме.	30	75	6	27	4	24
- повышен	10	25	16	73	13	76
Трансаминазы						
- в норме	20	50	4	18	5	30
- повышение	20	50	18	82	12	70

В качестве эмпирической терапии первой линии бактериальной пневмонии у больных ХЛЛ использовались амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, фторхинолоны. Препаратами второй линии являлись карбапенемы (меропенем, дорипенем), цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам. При идентификации возбудителя антибактериальная терапия корректировалась с учетом его чувствительности. При снижении уровня IgG менее 5 г/л проводилось заместительное введение внутривенных иммуноглобулинов.

Учитывая, что для ХЛЛ характерны лейкоцитоз, абсолютный лимфоцитоз,

нейтропения и нередко ускорение СОЭ, данные показатели не использовали в диагностике пневмонии и оценке динамики ее течения. Проявлениями терминальной стадии гемобластоза могут являться лихорадка, тахикардия, гипотония, одышка. Во всех диагностически сложных случаях динамика этих симптомов сопоставлялась с данными КТ легких. Регресс инфильтративных изменений на КТ, сопровождающийся снижением СОЭ, нормализацией частоты сердечных сокращений и артериального давления, позволял расценивать указанные симптомы как проявления пневмонии. Сохранение симптомов на фоне разрешения инфильтрата трактовалось как проявление ХЛЛ. Уровень гемоглобина у всех пациентов стремились поддерживать выше 90–100 г/л для минимизации его вклада в выраженность одышки.

Летальный исход, непосредственно связанный с развитием бактериальной пневмонии, зарегистрирован в первой подгруппе (2012–2015) у 13 пациентов, во второй (2016–2019) – у 12, в третьей (2020–2023) – у 9 пациентов. Общее число летальных исходов составило 34, что соответствует 43% от общего количества эпизодов бактериальной пневмонии. Все умершие пациенты относились к категории больных с рецидивирующим течением ХЛЛ в терминальной стадии заболевания, преимущественно со скрытым (15 чел. – 68% от общего количества больных со скрытым течением НП) и малосимптомным (10 чел. – 58%) течением пневмонии. Гораздо реже летальный исход был отмечен у пациентов с типичным течением воспалительного процесса в легких (9 чел. – 22%).

Динамика купирования основных симптомов НП у пациентов с благоприятным исходом бактериальной пневмонии, представлена в таблице 19. У пациентов с малосимптомным вариантом отмечено более затяжное разрешение лихорадки, тахикардии и рентгенологических изменений по сравнению с типичным вариантом. При скрытом варианте течения, помимо указанных, наблюдалась замедленная положительная динамика в отношении кашля, одышки и аускультативных хрипов.

Таблица 19 - Динамика клинических проявлений бактериальной пневмонии с благоприятным исходом у больных ХЛЛ

Проявления	Вариант течения пневмонии		
	Типичный (n=31)	Малосимптомный (n=7)	Скрытый (n=7)
Одышка	6,2±1,5	7,8±2,0; P1>0,05	14±2,3; P2<0,01; P3<0,05
Кашель	9,8±1,2	9,3±1,3; P1>0,05	23,8±2,6; P2<0,001; P3<0,001
Выделение мокроты	7,4±1,8	8,1±1,3; P1>0,05	12,8±1,9; P2>0,05; P3>0,05
Боли при дыхании	6,6±0,4	7,3±1,3; P1>0,05	11,8±3,3; P2>0,05; P3>0,05
Хрипы	8,5±1,2	8,6±1,0; P1>0,05	15,8±2,5; P2<0,05; P3<0,05
Повышение температуры тела	6,0±0,5	14,8±2,5; P1<0,001	19±3,0; P2<0,001; P3>0,05
Цианоз	6,0±1,0	9,8±2,1; P1>0,05	11,5±2,2; P2>0,05; P3>0,05
Тахикардия	8±1,2	14,5±2,5; P1<0,05	18,5±2,5; P2<0,001; P3>0,05
Гипотония	3,5±0,2	4,5±0,5; P1>0,05	6,0±1,0; P2>0,05; P3>0,05
Рентгенологическая динамика	13,6±1,2	20,5±3,0; P1<0,05	22±4,0; P1<0,05; P3>0,05

Примечание - P – достоверность различий. P1 - между показателями пациентов с типичным и малосимптомным, P2 – с типичным и скрытым, P3 – малосимптомным и скрытым вариантами пневмонии

Проведен анализ факторов, ассоциированных с летальным исходом при развитии пневмонии у больных ХЛЛ (Таблица 20). Статистически значимое влияние на прогноз оказывали следующие параметры: статус 4 по шкале ECOG (ОШ=15,031), тяжесть состояния более 16 баллов по шкале APACHE II (ОШ=11,1), стадия С по Vinet (ОШ=6,563), коморбидность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (ОШ=5,786), выделение возбудителей в составе микробных ассоциаций (ОШ=4,952), двусторонний характер поражения легких (ОШ=4,513), скрытый вариант течения пневмонии (ОШ=4,286), снижение уровня IgG менее 5 г/л (ОШ=3,689), возраст старше 70 лет (ОШ=6,938), а также наличие второго и последующих рецидивов гемобластоза (ОШ=3,323). Прочие анализируемые параметры не продемонстрировали статистически значимой связи с летальностью (Таблица 20).

Выявленные факторы неблагоприятного прогноза были разделены на три группы. Первая группа – факторы, связанные с ХЛЛ: стадия С, рецидивирующее течение, статус ECOG 4, гипогаммаглобулинемия, скрытый вариант пневмонии (как следствие тяжести основного заболевания). Вторая группа – факторы, характеризующие пневмонию: ассоциация возбудителей, двустороннее поражение легких, тяжесть состояния ≥ 16 баллов по шкале APACHE II. Третья группа – факторы, обусловленные характеристиками пациента: пожилой возраст и наличие ко-

морбидной патологии.

Таблица 20 - Риск летального исхода у пациентов с ХЛЛ при присоединении пневмонии

Признак		Исход		ОШ	ДИ	χ^2	P	
		Летальный (n=34)	Благоприятный (n=45)					
1	статус шкале ECOG	1	-	3	-	-	-	-
		2	-	16	-	-	-	-
		3	8	18	0.355	0.128 - 0.984	3.184	0.075
		4	26	8	15.031	4.999 - 45.197	24.873	<0,001
2	Возраст	40 - 49	1	2	1.121	0.311 - 4.033	0.024	0.878
		50 - 59	6	12	0.474	0.160 - 1.403	1.213	0.271
		60 - 69	10	21	0.429	0.146 - 1.259	1.704	0.192
		70 - 79	15	10	6.938	2.294- 20.977	11.144	<0,001
		80 и более	2	-	-	-	-	-
3	Стадия по J. Binet	B	4	21	0.151	0.046- 0.504	9.353	0.003
		C	30	24	6.563	1.984 - 21.711	9.353	0.003
4	Стадия	Впервые выявл.	5	9	0.690	0.208 - 2.284	0.098	0.755
		Первый рецидив	7	20	0.324	0.117 - 0.897	3.896	0.049
		Второй и более	22	16	3.323	1.309 - 8.433	5.476	0.020
		Уровень иммуно- глобулина G <5 г/л	27	23	3.689	1.335 - 10.193	5.514	0.019
8	Коморбидность 3-4 степени по шкале CIRS по заболеваниям систем:	сердечно-сосудистой	27	18	5.786	2.080 - 16.095	10.716	0.002
		дыхательной	18	16	2.039	0.822 - 5.060	1.731	0.189
		Двусторонняя локализация	22	13	4.513	1.738 - 11.717	8.670	0.004
10	Вариант течения пневмонии	типичный	9	31	0.163	0.060 - 0.437	12.296	<0,001
		скрытый	15	7	4.286	1.496 - 12.280	6.506	0.011
		малосимптомный	10	7	2.262	0.758 - 6.746	1.458	0.228
11	тяжесть состояния больного более 16 б. по шкале APACHE II	25	9	11.111	3.867 - 31.927	20.506	<0,001	
12	Гемоглобин <70 г/л	8	8	1.897	0.588 - 6.122	0.120	0.729	
13	Снижение тромбоцитов менее 50×10^9 и геморрагиче- ский синдром	10	8	1.927	0.666 - 5.574	0.902	0.343	
14	Возбудитель	В ассоциации	13	5	4.952	1.554- 15.779	6.631	0.011
		Моноинфекция						
		S. pneumoniae	1	19	0.041	0.005 - 0.33	13.796	<0,001
		K. pneumoniae	4	6	0.867	0.224 - 3.349	0.018	0.894
		P. aeruginosa	1	1	1.333	0.08 - 22.11	0.272	0.602
		E. coli	2	3	0.875	0.138 - 5.550	0.106	0.746
		S. aureus	1	2	0.652	0.057 - 7.497	0.062	0.804
		Возбудитель не установлен	5	16	0.313	0.101 - 0.966	3.312	0.069

Примечание - ОШ – оценка шансов, ДИ – доверительный интервал, жирным выделены достоверные показатели

Для группы факторов, связанных с гемобластозом, были рассчитаны показатели абсолютного и относительного риска с 96% доверительным интервалом (Таблица 21).

Таблица 21 - Расчет рисков летального исхода бактериальной пневмонии при наличии предикторов, обусловленных ХЛЛ

Фактор риска (ФР)	Количество ИЭ (n=79)				Абсолютный риск в 1 гр.	Абсолютный риск во 2 гр.	Разность рисков	Относительный риск	ДИ	Стандартная ошибка ОР
	1 группа Летальный исход (n=34)		2 группа Благоприятный исход (n=45)							
	ФР есть	ФР нет	ФР есть	ФР нет						
Стадия С	30	4	24	21	0.556	0.160	0.396	3.472	1.371 – 8.794	0.474
Статус 4 по шкале ECOG	26	8	8	37	0.765	0.178	0.587	4.301	2.233 – 8.285	0.334
Рецидив 2 и более	22	12	16	29	0.579	0.293	0.286	1.978	1.144 – 3.421	0.279
Уровень иммуноглобулина G <5 г/л	27	7	23	22	0.540	0.241	0.299	2.237	1.118 – 4.479	0.354
Скрытый вариант течения пневмонии	15	19	7	38	0.682	0.333	0.348	2.045	1.285 – 3.257	0.237

Заключение

1. Среди инфекционных осложнений, развивающихся у пациентов с ХЛЛ на фоне программной противоопухолевой терапии, доминирующее положение занимает бактериальная пневмония – на её долю приходится 31,7% от всех зарегистрированных инфекционных эпизодов.

2. Самая высокая частота встречаемости бактериальных пневмоний отмечена у больных с С-стадией заболевания по системе Binet. Выявлена значимая взаимосвязь между ухудшением функционального статуса по шкале ECOG и ростом частоты пневмоний. Кроме того, пневмонии достоверно чаще регистрировались у пациентов с рецидивами ХЛЛ, при снижении уровня IgG ниже 5 г/л, а также при наличии сопутствующей бронхолегочной патологии (в частности, хронической обструктивной болезни лёгких).

3. Подавляющее большинство бактериальных пневмоний развилось у пациентов, которым проводилась ИХТ. Не зарегистрировано пневмоний у лечив-

шихся ИТКБ и венетоклаксом.

4. Все бактериальные пневмонии были нозокомиальными, в подавляющем большинстве случаев – поздними.

5. В этиологической структуре бактериальных пневмоний у больных ХЛЛ отмечается преобладание грамположительной флоры, над грамотрицательной (63,5% и 36,5% соответственно).

6. Двустороннее поражение легких диагностировано у 45% пациентов.

7. Типичное клиническое течение воспалительного процесса в легких наблюдалось в 51% случаев, характеризовалось наличием развернутой клинико-рентгенологической и лабораторной симптоматики. Малосимптомный вариант зарегистрирован в 21% случаев, отличался скудностью легочных проявлений и доминированием тяжелых внелегочных осложнений. Скрытый вариант (28% случаев) характеризовался нивелированием симптоматики пневмонии в дебюте (первые 3 дня) за счет проявлений самого ХЛЛ, и/или коморбидной патологии.

8. Факторами риска летального исхода бактериальной пневмонии при ХЛЛ являются:

- обусловленные самим ХЛЛ: стадия С, рецидивирующее течение, тяжелый функциональный статус (ECOG 4), гипогаммаглобулинемия, скрытый вариант течения пневмонии;

- связанные с пневмонией: высокая тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II (≥ 16 баллов), ассоциация возбудителей, двустороннее поражение легких;

- обусловленные характеристикой пациента: пожилой возраст и наличие коморбидной патологии.

3.4. Поражения околоносовых пазух у пациентов с ХЛЛ

В структуре инфекционных осложнений ХЛЛ патология придаточных пазух носа на протяжении всего периода наблюдения занимает вторую позицию. Зарегистрировано 70 инфекционных эпизодов у 64 больных. Отмечается статистически значимое снижение частоты синуситов в 2020–2023 гг. по сравнению с перио-

дами 2012–2016 гг. В этот период наблюдение за 160 пациентами с диагнозом ХЛЛ выявило 15 эпизодов поражения околоносовых пазух, что соответствует 9%. Данный показатель оказался статистически значимо ниже по сравнению с двумя другими периодами. В 2012 – 2015 гг (153 пациента) было зарегистрировано 29 случая заболевания (19%, $p=0.023$), а в 2016 – 2019 гг (139 пациентов) – 26 случаев (19%, $p=0.030$). Если же рассматривать группы пациентов, перенесших инфекционные осложнения – $p=0,033$ и $p=0,040$, соответственно.

Среди пациентов преобладали мужчины – 34 человека, женщин было 30. Средний возраст составил $65\pm 5,5$ года.

В таблице 22 представлено распределение поражений различных отделов околоносовых пазух. Диагноз обострения хронического процесса устанавливался при наличии задокументированного хронического синусита до верификации ХЛЛ. У пяти больных отмечено по два эпизода обострения хронического гайморита, у одного – два обострения хронического фронтита. Острый синусит диагностировался при впервые возникшем в течение или после курса химиотерапии заболевании, продолжительностью не более трех месяцев. Развитию острого синусита всегда предшествовала острая респираторная инфекция с явлениями ринита, реже – тонзиллита или фарингита. Каждый пациент перенес острый синусит однократно.

Таблица 22 - Синуситы у больных ХЛЛ

Нозология		В абсолютном количестве (n=70)	Процент от группы	
Синусит	Гайморит	острый	43	61
		обострение хронического	10	14,5
	Фронтит	острый	10	14,5
		обострение хронического	2	3
	Этмоидит	острый	5	7
		хронический	-	-

Примечание - ИЭ – инфекционный эпизод, за 100% взято 70 ИЭ

Развитие острого синусита либо обострение хронического достоверно чаще наблюдалось у пациентов, получавших терапию с включением моноклональных антител ($p<0,001$). В 58 случаях осложнение возникло на этапе индукции ремис-

сии, в 12 – после достижения полной ремиссии, что связано с сохраняющимся иммунодефицитом. Наибольшая частота синуситов зафиксирована на поздних стадиях опухолевой прогрессии на фоне выраженной гипогаммаглобулинемии (Таблица 23).

Таблица 23 - Сравнительная характеристика больных ХЛЛ в зависимости от наличия синусита

Показатель		Всего (n=452)	Синуситы			
			Нет (n=382)		Да (n=70)	
			Абс	%	Абс	%
Пол	Мужчины	243	203	53	40	57
	Женщины	209	179	47	30	43
Возраст	40-49	28	20	5	8	11
	50-59	85	70	18	15	21
	60-69	188	158	41	30	43
	70-79	119	104	27	15	21
	80 и более	32	30	9	2	4
Стадия по классификации J. Binet et al.	B	264	234	61	30	43
	C	188	148	39	40	57
Статус по шкале ECOG	1	71	66	17	5	7
	2	187	182	47	5	7
	3	120	85	22	35	50
	4	74	49	14	25	36
					P1<0,001 P2<0,001	
					P3<0,001 P4<0,001	
Стадия	Впервые выявленный	265	230	60	35	50
	Рецидив 1	138	113	30	25	36
	Рецидив 2 и более	49	39	10	10	14
Уровень иммуноглобулина G	<5 г/л	208	165	43	43	61
	>5 г/л	244	217	57	27	39
Проводимая терапия	С моноклональными антителами	364	300	78,5	64	91,5
	Монотерапия ИТКБ	30	28	7,5	2	3
	Монотерапия венетоклакс	19	18	5	1	1,5
	Другая	39	36	9	3	4
					P5=0,008	
					P6=0,02	

Примечание - процент указан в зависимости от данного параметра в каждой группе; P - достоверность различий по критерию χ^2 -квadrat с поправкой Йейтса – между показателями статуса 3 и 1 (P1), и 2 (P2), между показателями статуса 4 и 1 (P3) и 2 (P4) по шкале ECOG; P5 – уровнями IgG менее и более 5 г/л, P6 – иммунохимиотерапия и другие виды терапии. Между другими показателями достоверных различий не выявлено

Клиническая картина синуситов включала: повышение температуры тела (n=70), ринорею (n=50), затруднение носового дыхания (n=50), боль в проекции пораженной пазухи (n=50), головную боль (n=50), снижение обоняния (n=50). В 50 наблюдениях регистрировалась типичная симптоматика с выраженным болевым синдромом в области околоносовых пазух. В 20 случаях (28,6%) заболевание манифестировало лихорадкой при слабо выраженных местных признаках и отсутствии боли; в этих случаях диагноз был установлен в ходе диагностического поиска по поводу лихорадки неясного генеза.

Верификация воспаления слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух во всех случаях проводилась врачом-оториноларингологом, который при необходимости назначал дополнительные методы исследования (риноскопию, рентгенографию, компьютерную томографию, микробиологическое исследование отделяемого) и лечебные манипуляции (пункцию пазух и др.).

В подавляющем большинстве случаев синуситы развивались как осложнение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. Реже этиологическими агентами выступали *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, стафилококки. Длительность острого инфекционного процесса не превышала четырех недель. Обострения хронических синуситов нередко принимали затяжное течение.

В качестве антибактериальной терапии применялись амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефуроксим, кларитромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин. При тяжелом или резистентном течении использовались цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон/сульбактам. В большинстве случаев выполнялась пункция пораженной пазухи с последующим промыванием антисептическим раствором. При необходимости применялись иные методы лечения (физиотерапия, симптоматические средства).

3.5. Особенности течения пневмоний, ассоциированных с COVID-19, у больных ХЛЛ

В период 2020–2023 гг. у 17 пациентов с ХЛЛ из третьей клинической груп-

пы зарегистрировано 17 эпизодов новой коронавирусной инфекции, течение которой осложнилось развитием пневмонии. Соотношение мужчин и женщин составило 9:8. В качестве программного лечения применялись следующие режимы: FCR (4 пациента), RB (3 пациента), венетоклак в комбинации с ритуксимабом (1), обинутузумаб с хлорамбуцилом (2), а также ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ИТКБ) – 7 наблюдений.

В зависимости от вида проводимой терапии пациенты были разделены на две подгруппы. В подгруппу А вошли 10 больных, получавших иммунохимиотерапию (ИХТ), среди которых у 7 заболевание было впервые выявленным, у 3 – рецидивирующим. Подгруппу Б составили 7 пациентов с рецидивом ХЛЛ, находившихся на монотерапии ИТКБ: 5 из них принимали ибрутиниб (420 мг/сут), двое – акалабрутиниб (200 мг/сут). Демографические и клинические характеристики больных обеих подгрупп, включая распределение по стадиям ХЛЛ, отражены в таблице 24.

Таблица 24 - Клиническая характеристика больных ХЛЛ при осложнении вирусной пневмонией

Показатель	Больные ХЛЛ			
	Подгруппа А (n=10)		подгруппа Б (n=7)	
	Абс. кол-во	%	Абс. кол-во	%
Стадирование по J. Binet et al. (1981)				
А	-	-	-	-
В	6	60	4	57
С	4	40	3	43
Возраст (лет)				
40-49	1	10	1	16
50-59	2	20	2	28
60-69	3	30	2	28
70-79	3	30	2	28
80 и более	1	10	-	-
Пол				
мужской	5	50	4	57
женский	5	50	3	43

*Статистически значимых различий между группами не выявлено, $p > 0,05$.

Диагноз пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, у всех пациентов подтвержден данными компьютерной томографии. Для выявления РНК коронавируса выполняли ПЦР-исследование мазков со слизистой оболочки носо- и ротоглотки в режиме реального времени.

В подгруппе А семи пациентам ИХТ по схемам FCR или RB проводилась в качестве первой линии; к моменту инфицирования SARS-CoV-2 им было выполнено от 1 до 6 циклов. У троих больных с рецидивом заболевания использовались иные режимы химиотерапии. На момент развития COVID-19 полная ремиссия ХЛЛ зафиксирована у 4 человек, частичная – у 3. У трех пациентов констатирована резистентность к проводимому лечению: в двух случаях отмечено отсутствие ответа, в одном – прогрессирование гемобластоза.

У всех больных подгруппы Б имел место рецидив ХЛЛ (первый – у 4, второй – у 3). На начальном этапе лечения они получали терапию по протоколам FCR или RB. Молекулярно-генетическая характеристика: del17p выявлена у одного пациента, мутации гена TP53 – у двух, немутированный статус IGHV – у четырех. К моменту заболевания COVID-19 трое пациентов принимали ИТКБ более двух лет, трое – от одного до двух лет, один – менее года. Полная ремиссия к этому времени достигнута у 4 больных, частичная – у 3.

Статус таких пациентов по шкале ECOG представлен в таблице 25.

Таблица 25 - Оценка функционального состояния и качества жизни пациентов с ХЛЛ до начала терапии гемобластоза и на момент присоединения пневмонии, ассоциированной с НКИ

Статус ECOG	подгруппа А (n=10)				подгруппа Б (n=7)			
	До начала терапии ХЛЛ		На фоне терапии ХЛЛ, на момент присоединения пневмонии		До начала Терапии ХЛЛ		На фоне терапии ХЛЛ, на момент присоединения пневмонии	
	abc	%	abc	%	abc	%	abc	%
0	-	-	4	40	-	-	4	57
1	2	20	3	30	3	43	3	43
2	3	30	1	10	4	57	-	-
3	3	30	1	10	-	-	-	-
4	2	20	1	10	-	-	-	-

Клиническая картина COVID-19 у всех наблюдаемых больных дебютировала с симптомов острой респираторной инфекции: фебрильной лихорадки (выше 38 °С), заложенности носа, выраженной слабости и интоксикационного синдрома. У части пациентов отмечались сухой кашель, утрата вкуса и обоняния, головная боль, миалгии. Заболевание характеризовалось быстрым прогрессированием с нарастанием одышки, явлений интоксикации и дыхательной недостаточности. Аускультативная картина в легких была скудной. Несмотря на клиническую картину тяжелой дыхательной недостаточности, стандартное рентгенологическое исследование часто не выявляло изменений интерстициальной ткани. Наиболее информативным методом диагностики вирусной пневмонии являлась компьютерная томография (Рисунок 5), позволившая верифицировать поражение легких во всех случаях. Преобладали изменения по типу «матового стекла», нередко сопровождавшиеся субсегментарными участками консолидации. При крайне тяжелом течении на КТ определялись билатеральные мультилобарные и субсегментарные зоны консолидации легочной ткани. Клинико-лабораторные и рентгенологические особенности пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у больных ХЛЛ детализированы в таблицах 26–28. Ввиду характерных для ХЛЛ лейкоцитоза и абсолютного лимфоцитоза эти показатели не использовались в диагностике и оценке эффективности лечения.

В подгруппе А двустороннее поражение легких выявлено у 9 больных (90%), одностороннее – у 1 (10%). Тяжелое течение пневмонии отмечено в 90% случаев (9 пациентов), среднетяжелое – в 10% (1 пациент). Распределение объема поражения легочной ткани по данным КТ: КТ-1 (поражение до 25%) не зарегистрировано, КТ-2 (25–50%) – у одного, КТ-3 (50–75%) – у одного, КТ-4 (более 75%) – у 8 больных. Искусственная вентиляция легких потребовалась 8 пациентам (80%). Летальный исход констатирован у 8 больных (80% от числа перенесших пневмонию в данной подгруппе).

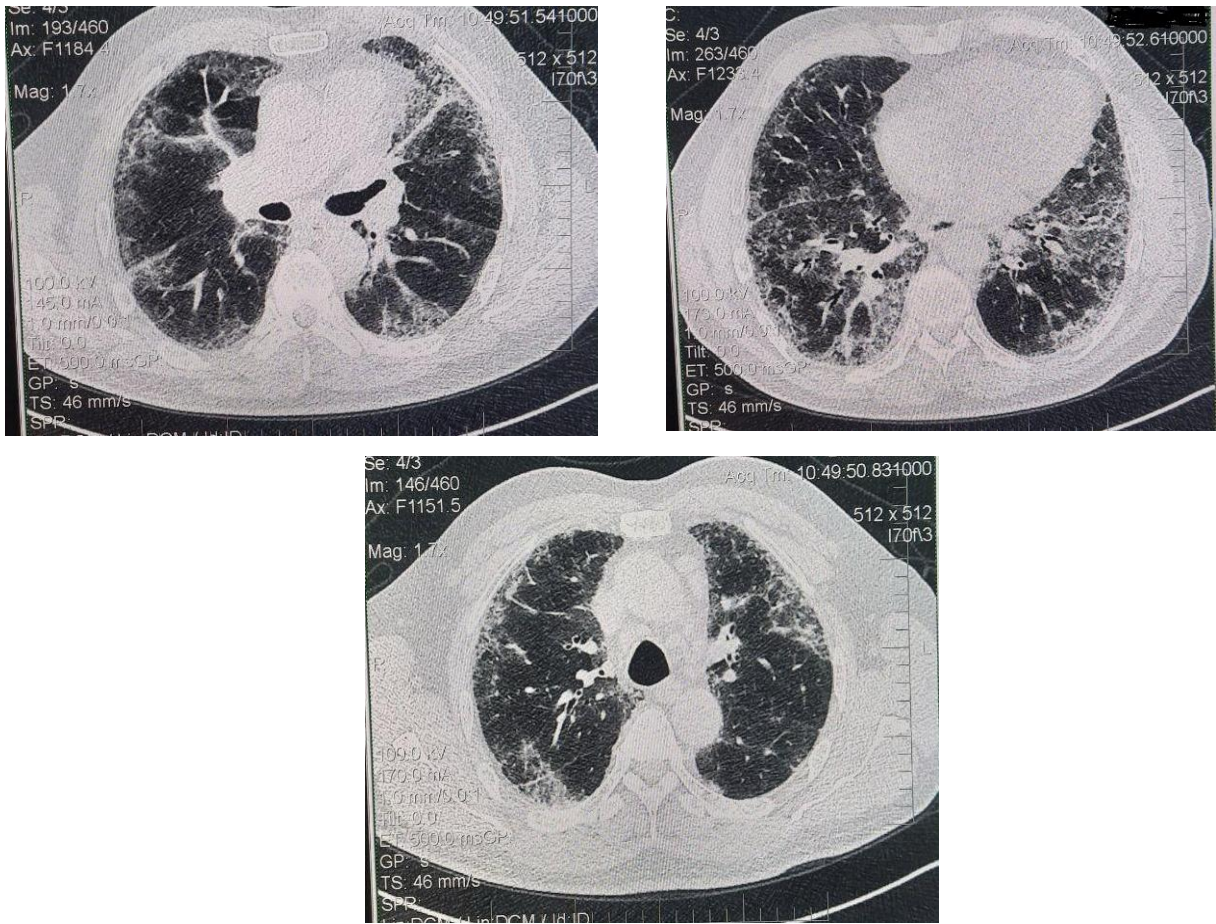


Рисунок 5 - КТ. Пневмония, ассоциированная с НКИ у больного ХЛЛ. В кортикальных отделах обеих легких множественные участки уплотнения по типу «матового стекла»

Таблица 26 - Клинические симптомы пневмонии, ассоциированной с COVID-19 у больных ХЛЛ

Проявление	Всего пневмоний, ассоциированных с Covid-19			
	подгруппа 3А (n=10)		подгруппа 3Б (n=7)	
	Абс. кол-во	%	Абс. кол-во	%
Лихорадка	10	100	7	100
Слабость	10	100	7	100
Миалгии	7	70	3	43
Заложенность носа	8	80	5	71
Потеря обоняния и / или вкуса	6	60	4	57
Головная боль	8	80	4	57
Дыхание:				
жесткое	3	30	1	14
ослабленное	2	20	2	29
везикулярное	5	50	4	57
Кашель	10	100	7	100
Выделение мокроты	5	50	3	43
слизистая	1	10	1	14
серозно-гнойная	3	30	2	29
ржавая	1	10	-	-
Одышка	10	100	7	100

Проявление	Всего пневмоний, ассоциированных с Covid-19			
	подгруппа 3А (n=10)		подгруппа 3Б (n=7)	
	Абс. кол-во	%	Абс. кол-во	%
Хрипы при аускультации	3	30	3	43
Гипотония	5	50	3	43
Тахикардия	10	100	7	100
Цианоз	7	70	5	71
ИВЛ	8	80	-	-

Таблица 27 - Лабораторные показатели активности НКИ у больных ХЛЛ

Проявление	Всего пневмоний, ассоциированных с Covid-19				
	Подгруппа 3А (n=10)		Подгруппа 3Б (n=7)		
	Абс. кол-во	%	Абс. кол-во	%	
Повышение Д-димера (нг/мл)	до 1000	10	100	7	100
	более 1000	1	10	1	14
	более 1000	2	20	3	43
	более 2000	7	70	3	43
С-реактивный белок мг/л	менее 100	7	70	4	57
	более 100	3	30	3	43
Ферритин (мкг/л)	более 300	2	20	4	57
	более 500	8	80	3	43
Повышение билирубина	8	80	2	29	
Повышение креатинина	8	80	2	29	

Таблица 28 - Проявления пневмонии ассоциированной, с Covid-19 у больных ХЛЛ при КТ

Объем поражения по КТ	Пневмонии, вызванные SARS-CoV-2			
	Подгруппа 3А (n=10)		Подгруппа 3Б (n=7)	
	Абс. кол-во	%	Абс. кол-во	%
поражение четверти легких (КТ1)	-	-	1	14
поражение от 25 до 50% (КТ 2)	1	10	2	29
поражение 50-75% (КТ 3)	1	10	4	57
поражение более 75% (КТ 4)	8	80	-	-

Иная тенденция прослеживалась в подгруппе Б. Двустороннее поражение легких наблюдалось у 4 пациентов (57%), одностороннее – у 3 (43%). Тяжелое течение пневмонии зафиксировано в 5 случаях (71%), среднетяжелое – в 2 (29%). По данным КТ, объем поражения распределился следующим образом: КТ-1 – у одного больного, КТ-2 – у двух, КТ-3 – у четырех; случаев КТ-4 (тотального поражения) не отмечено. Летальных исходов, связанных с вирусной пневмонией или прогрессированием ХЛЛ, в данной подгруппе не зарегистрировано.

Резюмируя данные по третьей группе, следует отметить, что среди 50 больных, получавших ИХТ, пневмония, ассоциированная с COVID-19, развилась у 10

(20%). В когорте из 30 пациентов на монотерапии ИТКБ аналогичное осложнение зафиксировано в 7 случаях (23%), различия статистически не значимы ($p=0,9$). Частота тяжелого течения пневмонии в сравниваемых группах существенно не различалась: 90% при ИХТ и 71% при ИТКБ ($p=0,7$). Однако потребность в ИВЛ возникла только у больных, получавших ИХТ (8 пациентов, 80%), тогда как ни одному из пациентов на ИТКБ ИВЛ не потребовалась. Летальность в группе ИХТ составила 80%, в группе ИТКБ летальных исходов не было. Более благоприятный прогноз у пациентов на терапии ИТКБ, вероятно, обусловлен их иммуномодулирующими свойствами, тогда как применение моноклональных антител усугубляет иммунодефицит, присущий ХЛЛ. Кроме того, на фоне лечения ИТКБ чаще достигался терапевтический ответ по сравнению с ИХТ.

В условиях пандемии особую значимость приобрела возможность амбулаторного приема ИТКБ, что минимизировало пребывание пациентов в медицинских учреждениях с высоким риском инфицирования. Напротив, проведение иммунохимиотерапии, как правило, требовало госпитализации или посещения дневного стационара, что сопряжено с дополнительным риском заражения.

Заключение

1. Частота развития пневмоний, ассоциированных с COVID-19, у больных ХЛЛ, получавших иммунохимиотерапию и ингибиторы тирозинкиназы Брутона, была сопоставимой.

2. Течение вирусной пневмонии на фоне терапии ИТКБ характеризовалось меньшей тяжестью и отсутствием летальных исходов, тогда как в группе ИХТ летальность достигла 80%.

3. В период пандемии COVID-19 ингибиторы тирозинкиназы Брутона являются предпочтительным вариантом терапии ХЛЛ благодаря иммуномодулирующему действию, высокой частоте достижения ответа и возможности амбулаторного применения, снижающего риск инфицирования в стационаре.

3.6. Инфекции мочевыводящих путей у пациентов с ХЛЛ

В ходе исследования инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) были выявлены в 29 случаях, что составило 11,7% от общего числа инфекционных эпизодов. Данная патология занимает третье место в структуре инфекционных осложнений при хроническом лимфолейкозе, уступая лишь бактериальным пневмониям и синуситам (Таблица 13.). Это были цистит (n=10) и пиелонефрит (n=19, острый - n=8, обострение хронического - n=10, апостематозный нефрит - 1). Средний возраст пациентов с диагностированными ИМВП составил $71 \pm 4,5$ года.

Анализ факторов риска показал, что наиболее значимыми для развития ИМВП являются сопутствующие заболевания мочевыделительной системы: аденома предстательной железы, хронический пиелонефрит, нефроптоз и мочекаменная болезнь (Таблица 29). Также ИМВП чаще наблюдались у лиц старше 80 лет ($P=0.010$), при функциональном статусе 4 по шкале ECOG ($P=0.014$), получавших ИХТ ($p<0,001$). Влияние остальных факторов риска инфекционных осложнений оказалось статистически незначимым.

Таблица 29 - Сопутствующие заболевания мочевыделительной системы

Патология	Абсолютное количество	% от всех пациентов с осложнением ИМВП
Аденома предстательной железы	8	27,5
Хронический пиелонефрит	10	34
Нефроптоз	9	31
Мочекаменная болезнь	6	20,6

Развитие ИМВП преимущественно диагностировалось у пациентов, получавших иммунохимиотерапию (n=24) или протоколы с включением глюкокортикоидов (n=5). В когорте больных, принимавших ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ИТКБ) или получавших монотерапию венетоклаксом, случаев ИМВП не отмечено, однако сделать окончательные выводы не позволяет ограниченный размер выборки.

Симптомокомплекс цистита проявлялся болевыми ощущениями (боли, рези

при мочеиспускании, надлобковая локализация), нарушениями ритма мочеиспускания (императивные позывы, поллакиурия днем и ночью, микции малыми порциями) при общем удовлетворительном статусе пациента и гипертермии.

Для острого пиелонефрита были типичны следующие проявления: 1) болевые ощущения в поясничной зоне разной степени выраженности - от слабых до крайне интенсивных; боль носила преимущественно постоянный характер, не зависела от движений, позы пациента или отдыха, иногда сопровождалась тошнотой и рвотными позывами; 2) лихорадочное состояние с подъёмом температуры до 38–40°C, сопровождавшееся сильными ознобами, головной болью, ухудшением аппетита, чувством слабости и истощения; 3) расстройства мочеиспускания (учащённые, нередко болезненные позывы), помутнение мочи (изменение её физических свойств), а в некоторых случаях – уменьшение суточного объёма выделяемой мочи.

При обострении хронической формы пиелонефрита наблюдались болевые ощущения в пояснице (от ноющих, до сильных), дизурические явления (учащение, болезненность, никтурия, мочеиспускание скудными порциями), а также лихорадка субфебрильного и фебрильного уровня (37,5–39°C), сопровождающаяся ознобами и приливами жара.

Апостематозный пиелонефрит – острое гнойно-воспалительное заболевание, характеризующееся формированием множественных абсцессов в паренхиме одной почки, диагностирован у одной пациентки. Его дебют был острым: появились боли в поясничной области, озноб и фебрильная лихорадка (39–40 °C). В дальнейшем клиническая картина определялась выраженным интоксикационным синдромом, включавшим головные боли, анорексию и рвоту. На фоне прогрессирования заболевания отмечались артериальная гипотензия, тахикардия и нарушение сознания. Несмотря на проведенную комплексную терапию (консервативную и хирургическую), течение заболевания осложнилось сепсисом, что привело к летальному исходу.

В этиологической структуре заболеваний мочевыводящих путей доминиро-

вала *E. coli* (n=23). Реже выделялись *Enterobacter spp.* (n=3) и *Enterococcus faecalis* (n=3).

Лечение ИМВП осуществлялось согласно клиническим рекомендациям по ведению инфекционных осложнений у больных ХЛЛ [100, 115, 116]. Летальный исход был зарегистрирован лишь в одном наблюдении (на фоне апостематозного нефрита и сепсиса); в остальных случаях инфекционные эпизоды завершились благополучно.

В тоже время следует отметить, что несмотря на благоприятный исход инфекций мочевыделительной системы в большинстве случаев, они создавали существенную проблему при лечении пациентов с ХЛЛ, поскольку в данных ситуациях приходилось прерывать курсы лечения или увеличивать интервалы между ними.

3.7. Инфекционные осложнения иных локализаций

Среди прочих осложнений зарегистрировано 18 эпизодов опоясывающего герпеса (*Herpes zoster*) (Рисунок 6). Во всех случаях пациенты ранее получали терапию с использованием флударабина (протоколы FCR, FC). У десяти больных наблюдалась буллезная форма с образованием пузырей диаметром до 5 см и более. Герпетическая инфекция сопровождалась фебрильной лихорадкой (до 39°C) и интенсивным болевым синдромом. Если в прошлом данное осложнение нередко приводило к летальному исходу у пациентов с ХЛЛ, то в настоящем исследовании прогноз во всех случаях был благоприятным благодаря наличию современных противовирусных средств. Терапия включала внутривенное введение ацикловира (10 мг/кг или 500 мг/м² трижды в сутки) с последующим переходом на пероральные формы: ацикловир (800 мг 5 раз/сут) или валацикловир (1000 мг 3 раз/сут). При снижении уровня иммуноглобулина G менее 5 г/л дополнительно назначались внутривенные иммуноглобулины. Также проводилась симптоматическая и местная терапия.

Инвазивные микозы (во всех случаях кандидоз с поражением бронхов и легочной ткани) встречались относительно редко – 7 эпизодов за 12-летний период. Данная группа была представлена пациентами с рецидивирующим течением заболевания, получившими не менее двух линий иммунохимиотерапии. У двух больных сопутствующей патологией являлся сахарный диабет. У всех пациентов данной группы регистрировалось снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов. Лечение инвазивного кандидоза проводилось в соответствии с действующими национальными рекомендациями, исход во всех случаях был благоприятным.



Рисунок 6 - Опоясывающий герпес у больной ХЛЛ

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция диагностирована у 12 пациентов. Клиническая картина во всех случаях включала лихорадку; в ряде наблюдений развивались пневмонит (n=2), ретинит (n=2), энтерит (n=1) и гепатит (n=1). Это были сильно предлеченные пациенты, которым проводились флударабин-содержащий протоколы или протоколы с использованием глюкокортикоидов.

Инфекции кожи и мягких тканей регистрировали нечасто. Среди них отмечены рожистое воспаление (n=3) и абсцессы (n=2). Несмотря на склонность к упорному и рецидивирующему течению (Рисунок 7), во всех случаях прогноз был благоприятным.



Рисунок 7 - Эритематозно-буллезная форма рожи у больного ХЛЛ

Поражение кишечника при ХЛЛ наблюдалось в четырех случаях, всем проводились флударабин-содержащие протоколы, во всех случаях был диагностирован энтероколит, вызванный *Clostridioides Difficile* (в двух случаях легкое и в двух тяжелое течение). Дебют инфекции характеризовался гипертермией, в последующем присоединялись боли в животе, диарея (разной степени выраженности), метеоризм, тошнота и рвота. У двух больных отмечался выраженный болевой абдоминальный синдром схваткообразного характера и симптомы раздражения брюшины. Диагноз ставился на основании клинических проявлений заболевания и дополнительных методов исследования [100]. В лечении использовали метронидазол и ванкомицин [100]. Во всех случаях исход был благоприятным.

В период с 2012 по 2023 гг. у больных ХЛЛ диагностировали 8 эпизодов *sepsis*. В семи наблюдениях сепсис явился следствием пневмонии, в одном случае имел урогенное происхождение. Этиология сепсиса была представлена *E. coli* (n=2), *P. aeruginosa* (n=2), *S. haemolyticus* (n=1) *S. pneumoniae* (n=1), *S. aureus* (n=1), а также ассоциацией *E. coli* и *Corynebacterium amycolatum* (n=1). Это были рецидивирующие, предлеченные пациенты. Во всех случаях был констатирован летальный исход.

ГЛАВА 4. ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

4.1. Анализ структуры и динамики инфекционных осложнений у пациентов с множественной миеломой в период 2012–2023 гг.

Оценка частоты и спектра инфекционных осложнений (ИО) у больных множественной миеломой (ММ) проводилась в динамике за двенадцать лет, которые были разделены на три периода: 2012–2015, 2016–2019 и 2020–2023 годы. Такой подход позволил проследить эволюцию инфекционной патологии на фоне смены терапевтических подходов, а у части пациентов – оценить индивидуальную траекторию развития осложнений в ходе болезни.

В исследование включены данные 233 пациентов, получавших лечение в 2012–2015 гг., 260 человек – в 2016–2019 гг. и 287 – в 2020–2023 гг. Пациенты, у которых были зарегистрированы инфекционные эпизоды, составили три основные группы наблюдения. В первую группу включено 79 больных (34% от числа лечившихся в 2012 – 2015 гг), во вторую группу – 100 человек (38,5% от числа лечившихся в 2016 – 2019 гг), и в третью группу – 124 пациента (44% от числа лечившихся в 2020 – 2023 гг) (Таблица 30). Суммарно в этих группах зарегистрировано 452 инфекционных эпизода (ИЭ) у 303 человек.

Таблица 30 - Характеристика групп больных ММ с зарегистрированными ИЭ

Группа	Период	Всего	Первичные	С рецидивами		
				Всего	1 -й	2 и более
1-я	2012–2015	79	30	49	28	21
2-я	2016–2019	100	41	59	39	20
3-я	2020–2023	124	54	70	41	29

Однако, ММ это рецидивирующее и на настоящий момент неизлечимое заболевание, в связи с этим у части пациентов на протяжении исследования изменялись различные параметры (возраст, стадия, статус ECOG, проводимая терапия и т.д.). Это привело к тому, что 101 человек присутствовали в нескольких основных

группах. Исходя из указанных особенностей, для анализа влияния меняющихся параметров на риск инфекционных осложнений мы использовали общее число наблюдений в каждой группе ($n=303$). Для персонифицированного анализа применяли абсолютное количество пациентов с учетом повторных включений – 202. Для корректной оценки влияния различных факторов (возраст, стадия, статус ECOG, терапия) на риск инфекций в каждой временной когорте расчеты производились исходя из общего числа пациентов в группах ($n=303$). При анализе персональных данных использовалась когорта из 202 человек. В таблице 31 представлены данные о 452 инфекционных эпизодах (ИЭ) у 303 пациентов, что соответствует в среднем 1,5 эпизода на одного больного. Однако с учётом 101 «повторяющихся» пациентов среднее число эпизодов на одного уникального больного возрастает до 2,2 эпизода на человека (202 пациента).

Статистический анализ установил достоверное увеличение инфекционных эпизодов в 3-й группе по сравнению с 1-й ($p=0,039$). Различий в частоте интеркуррентных инфекций между 1 и 2 и 2 и 3 группами не установлено ($p>0,05$). Пациенты без признаков инфекционных осложнений в соответствующие периоды составили вторую контрольную группу. Средний возраст пациентов в первой группе – $67\pm 3,8$ года, во второй и третьей – $68\pm 4,5$ года.

В общей структуре инфекционных осложнений за весь период наблюдения доминировали бактериальные пневмонии (20,5%). Также часто регистрировались инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) – 14,5%, лихорадка неясного генеза (ЛНГ) – 13%, синуситы (10%) и цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) – 9,5%. В период с 2020 по 2023 гг. существенную долю составила новая коронавирусная инфекция (НКИ), осложнившаяся пневмонией – заняв первое место в структуре ИО в этот период (23%). Реже встречались поражения кожи, опоясывающий герпес, кишечные инфекции и инфекции кровотока (Таблица 31).

Таблица 31 - Структура инфекционных осложнений при проведении программной химиотерапии пациентов с ММ

Пациенты с ММ		Всего (2012-2023) n=303	1 группа (2012-2015) n= 79	2 группа (2016-2019) n= 100	3 группа (2020-2023) n= 124
Осложнение основного заболевания					
Лихорадка неясного генеза	Абс.	58	10	20 P1=0,270	28 P2=0.114; P3=0.762
	%	13	9	14	14
Мукозит	Абс.	24	5	12 P1=0.304	7 P2=0.918; P3=0.146
	%	5	4,5	8	3,5
Микоз инвазивный	Абс	5	1	2 P1=0.837	2 P2=0.692; P=0.772
		1	1	1,5	1
Бактериальная пневмония	Абс.	92	31	41 P1=0.933	20 P2<0,001; p3<0,001
	%	20,5	28	29	10
Опоясывающий герпес	Абс.	21	6	7 P1=0.891	8 P2=0.977; P3=0.916
	%	4,5	5,5	5	4
Синуситы	Абс.	46	24	10 P1=0.002	12 P2<0,001; P3=0.885
	%	10	22	7	6
Патология кишечника	Абс.	18	1	7 P1=0.140	10 P2=0.078; P3=0.964
	%	4,5	1	5	5
Инфекции мочевыделительной системы	Абс.	65	25	20 p1=0.108	20 P2=0.016; P3=0.565
	%	14,5	23	14	10
Инфекции кожи и мягких тканей	Абс.	10	3	4 P1=0.750	3 P2=0.889; P3=0.773
	%	2	2,5	2,5	1,5
Пневмонии, ассоциированные с НКИ	Абс.	46	-	-	46
	%	10,5	-	-	23
ЦМВ инфекция	Абс.	43	1	15 P1=0.004	27 P2<0,001; P3=0.264
	%	9,5	1	10	13,5
Сепсис	Абс.	5	1	2 P1=0.837	2 P2=0.772; P3=0.692
	%	1	1	1,5	1
Бактериемия	Абс	12	-	2	10 P3= 0.089
	%	2,5	-	1,5	5
Другие	Абс	7	2	1 P1=0.837	4 P2=0.889; P3=0.506
	%	1,5	1,5	1	2,5
Общее число ИЭ	Абс	452	110	143	199
Среднее количество ИЭ на одного пациента		1,5	1,4	1,43	1,6

Примечание - ИЭ – инфекционный эпизод; в таблице указаны проценты от общего числа ИЭ в данной группе; P – достоверность различий, P1 между показателями 1 и 2, P2 – 1 и 3, P3 – 2 и 3 групп.

В первой группе (2012–2015 гг.) ИО диагностированы у 71 пациента (90%) в круглосуточном стационаре (98 ИЭ, 89%) и у 8 (10%) в дневном стационаре (12

ИЭ, 11%). Наибольшее число инфекционных эпизодов приходилось на этап индукции 42 человека (53%) в 65 ИЭ (59%), консолидации – 29 человек (34%) в 37 ИЭ (34%), поддерживающей терапии – 8 человек (13%) в 8 ИЭ (7%). В терапии первой линии использовались протоколы: VD (велкейд/бортезомиб, дексаметазон), VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), PAD (бортезомиб, доксорубин, дексаметазон), RD (ревлимид/леналидомид, дексаметазон), VRD (бортезомиб, ревлимид, дексаметазон), а при резистентности – RD, VRD, VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон), VBMCP/M2 (винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид, преднизолон), VBAR (винкристин, кармустин, доксорубин, преднизолон). Лидирующие позиции занимали бактериальная пневмония (28%), ИМВП (23%) и синуситы (22%). ЛНГ зафиксирована в 9% случаев.

Во второй группе (2016–2019 гг.) инфекционные осложнения были зарегистрированы в условиях круглосуточного стационара – у 68 человек (68% от числа всех пациентов) в 101 ИЭ (71% от числа всех ИЭ), дневного стационара – 32 человека (32%) в 42 ИЭ (29%). Инфекции чаще возникали на этапе индукции – 50 человек (50%) в 61 ИЭ (42%), консолидации – 22 человека (22%) в 32 ИЭ (22%), поддерживающей терапии – 10 (10%) в 10 ИЭ (7%), при подготовке и проведении аутоТСГК – 36 человек (36%) в 40 ИЭ (29%). У 18 больных ИО регистрировали на разных этапах терапии. Применялись протоколы первой линии VD, VCD, RD, VRD, а у рефрактерных больных – Pom+dex (помалидомид, дексаметазон), DaraVd (даратумумаб, бортезомиб, дексаметазон), IxaRd (иксазомиб, ревлимид, дексаметазон). В структуре ИО первое место удерживала бактериальная пневмония (29%), далее следовали ЛНГ и ИМВП (по 14%), а также ЦМВ (10%).

В третьей группе (2020 – 2023 гг) интеркуррентные инфекции в условиях круглосуточного стационара были зарегистрированы у 81 (65%) пациентов в 150 ИЭ (75%), в условиях дневного стационара у 22 человек (18%) в 28 ИЭ (14%), амбулаторного лечения – 21 человек (17%) в 21 ИЭ (11%); на этапах индукции – 45 (36%) в 80 ИЭ (40%), консолидации – 22 (18%) в 28 ИЭ (14%), поддерживающей терапии – 21 (17%) в 21 ИЭ (11%), при подготовке и проведении аутоТСГК – 63 (29%) в 70 ИЭ (35%). У 27 больных ИО регистрировали на разных этапах терапии.

Рост амбулаторных случаев и числа ИЭ на этапах консолидации и поддержки связан с распространением НКИ. В лечении использовались современные схемы: VD, VCD, RD, VRD, DaraRd (даратумумаб, ревлимид, дексаметазон), DaraVd, IsaPd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон), EloPd (элотузумаб, помалидомид, дексаметазон), Kd (карфилзомиб, дексаметазон), IxaRd. Лидирующую позицию заняла пневмония, ассоциированная с НКИ (23%), за ней следовали ЛНГ (14%), ЦМВ (13,5%), ИМВП и бактериальная пневмония (по 10%).

Большинство интеркуррентных инфекций в 2012 – 2023 гг. были диагностированы в круглосуточном стационаре. При этом, в условиях круглосуточного стационара получали лечение пациенты с наиболее тяжелыми проявлениями заболевания на этапе индукции ремиссии. При достижении ответа, часть из них переводилась для проведения консолидирующего лечения в дневной стационар. Также в условиях круглосуточного стационара происходит подготовка пациентов к проведению ауто-ТСГК.

Динамика структуры инфекционных осложнений ММ представлена в таблице 31. Наиболее значимые изменения коснулись респираторной патологии. Зарегистрировано статистически значимое снижение доли бактериальных пневмоний в 2020–2023 гг. по сравнению с предыдущими периодами ($p < 0,001$). Если в 2012–2015 и 2016–2019 гг. они составляли 28% и 29% соответственно, занимая первое место, то в 2020–2023 гг. их доля сократилась до 10%, уступив первенство вирусным пневмониям, ЛНГ и ЦМВ. Также отмечено снижение частоты синуситов в 2016–2023 гг. ($p < 0,001$).

Данная положительная динамика объясняется комплексом мер: оптимизация асептического режима круглосуточного стационара, профилактическое введение иммуноглобулинов при гипогаммаглобулинемии ($IgG < 5$ г/л) и вакцинацией от пневмококковой инфекции. Кроме того, внедрение новых противоопухолевых препаратов реже вызывает длительную глубокую нейтропению, а появление пероральных форм позволило минимизировать пребывание пациентов в стационаре, снижая риск нозокомиальных инфекций, что было особенно актуально в период пандемии COVID-19.

С 2017 года возросло число инфекций кровотока, что напрямую коррелирует с активным внедрением аутологичной трансплантации стволовых клеток (ауто-ТСК). Высокодозная химиотерапия мелфаланом в режиме кондиционирования приводит к тяжелой нейтропении, а использование центральных венозных катетеров создает дополнительные ворота для инфекции. Этим же фактором – увеличением числа трансплантаций – обусловлен и рост заболеваемости ЦМВ-инфекцией во второй и третьей группе.

Снижение частоты ИМВП в 2020–2023 гг., вероятно, связано с улучшением гигиенического режима и качества сопроводительной терапии. Доля ЛНГ оставалась стабильно высокой во все периоды. Частота герпетической инфекции, мукозитов и инфекций мягких тканей существенно не менялась.

Таким образом, эволюция программной терапии ММ за последние годы привела к значительной трансформации структуры инфекционных осложнений: снижению доли одних инфекций (бактериальные пневмонии, синуситы) и росту других (ЦМВ, инфекции кровотока), что обусловлено как успехами сопроводительной терапии, так и появлением новых факторов риска (ауто-ТСК). Безусловно, ключевым событием, изменившим структуру ИО в 2020–2023 гг., стала пандемия НКИ.

Заключение

1. У пациентов с ММ в процессе противоопухолевого лечения закономерно развиваются инфекционные осложнения, среди которых доминируют бактериальные пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, ЛНГ, синуситы и ЦМВ-инфекция, а в 2020-2023 гг – пневмонии, ассоциированные с НКИ.

2. Этап индукции ремиссии, когда пациенты проходят лечение в круглосуточном стационаре, характеризуется самой высокой частотой инфекционных осложнений.

3. В период 2020–2023 гг. отмечено снижение частоты бактериальных пневмоний, синуситов и ИМВП по сравнению с 2012–2019 гг., что связано с оптимизацией асептического режима, совершенствованием сопроводительной терапии и применением новых противоопухолевых препаратов, реже вызывающих

продолжительную нейтропению. Это позволяет переводить часть пациентов на амбулаторное ведение, снижая риск внутрибольничного инфицирования.

4. Рост числа инфекций кровотока и ЦМВ-инфекции в последние годы обусловлен более широким применением ауто-ТСГК в терапии ММ.

5. Анализ инфекционных осложнений 2020–2023 гг. показал, что лидирующую позицию занимала пневмония, вызванная новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

6. Интегральный показатель частоты интеркуррентных инфекций составил в среднем 2,2 эпизода на одного пациента с множественной миеломой.

4.2. Оценка факторов, влияющих на развитие инфекционных осложнений у пациентов с множественной миеломой

В ходе наблюдения за пациентами с впервые диагностированной множественной миеломой (ММ) инфекционные эпизоды были выявлены у 32% из них. У больных, находящихся в стадии первого рецидива, этот показатель возрастал до 51%, а при втором и последующих рецидивах достигал 67%.

Анализ частоты возникновения инфекций в зависимости от этапа терапии показал, что пик приходится на индукционный период – 46% всех случаев. На этапах консолидации и поддерживающей терапии инфекции регистрировались реже (21% и 9% соответственно), а в процессе подготовки и проведения аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (ауто-ТСГК) их доля составила 24% (Таблица 32).

Наименьшее количество инфекционных осложнений наблюдалось у пациентов, достигших терапевтического ответа (частичный ответ, очень хороший частичный ответ, полный ответ). Это различие было статистически значимым как при сравнении с группой впервые выявленных больных ($p < 0,05$), так и с пациентами, имеющими рецидивы или резистентность к терапии ($p < 0,001$). Наибольшая частота инфекций была характерна для рефрактерных к лечению больных и пациентов с рецидивами ($p < 0,001$).

Таблица 32 - Инфекционные осложнения на разных этапах терапии ММ

Пациенты с ММ		Инфекционные осложнения				P
		Количество пациентов (n=303)*		Количество ИЭ (n=452)		
		абс	%	абс	%	
Этап терапии	Индукция	137	40	206	46	
	Консолидация	73	21	97	21	P1<0,001
	АутоТСГК	99	28	110	24	P2<0,001; P3<0,001
	Поддержива- ющая	39	11	39	9	P4<0,001; P5<0,001 P6<0,001

Примечание - Количество пациентов – 303, у 45 из них ИО регистрировали на разных этапах терапии (348). p – достоверность различий между количеством ИЭ: p1- на этапах индукции и консолидации, p2 –индукции и ауто-ТСГК, p3- консолидации и ауто-ТСГК, p4- индукции и поддерж. терапии, p5 – консолидации и поддерж. терапии, p6 – ауто-ТСГК и поддерж. терапии.

На протяжении исследования удалось проследить развитие заболевания у 285 пациентов от первичной диагностики до летального исхода. Клинически значимые инфекционные осложнения были зарегистрированы у 199 из них (70%).

С целью выявления предикторов развития интеркуррентных инфекций был проведен анализ обширного ряда клинико-лабораторных параметров. К ним относились: стадия заболевания по классификациям В. Durie и S. Salmon, а также по шкале ISS; наличие почечной недостаточности; демографические показатели (возраст и пол); этап заболевания (впервые выявленная, полная ремиссия, частичная ремиссия, очень хорошая частичная ремиссия, рецидив); функциональный статус пациента по шкале ECOG; тип секретируемого парапротеина; признаки иммунодефицита (нейтропения, дефицит иммуноглобулинов класса G); а также коморбидность 2-4 степени по шкале CIRS, касающаяся патологий сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной и эндокринной систем (Таблица 33). Учитывая, что пациенты, включенные в исследование в период 2012-2019 гг., проходили через разные стадии болезни (ремиссии, рецидивы), что сопровождалось изменением статуса ECOG, показателей крови и коморбидности, для анализа факторов риска инфекций использовался совокупный учет всех наблюдений в трех группах, даже если одни и те же больные присутствовали в них несколько раз. Сравнивали показатели трех основных и второй контрольной групп.

Таблица 33 - Характеристика больных ММ в зависимости от наличия инфекционных осложнений (n=780)

Показатель		Всего	Инфекционные эпизоды			
			Основные группы - Да (n=303)		КГ-2. Нет (n=477)	
		780	Абс.	%	Абс.	%
Пол	Мужчин	365	129	43	236	49
	Женщин	415	174	57	241	51
Возраст (лет)	40-49	130	44	14	86	19
	50-59	182	82	27	100	21
	60-69	233	97	32	136	28
	70-79	208	72	24	136	28
	80 и более	27	8	3	19	4
Распределение по стадиям (классификация V.Durie, S.Salmon, 1975)	IA	40	-	-	40	8
	IIA	112	50	17	62	13
	IIIB	67	37	12	30	6,5
	IIIA	403	128	42	275	57,5
	IIIB	158	88	29	70	15
Распределение по системе ISS	I	47	6	2	41	8
	II	178	60	20	118	25
	III	555	237	78	318	67
Иммунохимический вариант	миелома G	566	227	74	339	71
	миелома A	109	47	15	62	13
	несекретирующая	41	11	3	30	6
	миелома Бенс-Джонса	64	18	8	46	10
Статус больного по шкале ECOG	0	100	-	-	100	21
	1	182	46	15	136	29
	2	187	73	25	114	24
	3	194	92	30	102	21
	4	117	92	30	25	5
Стадия заболевания	Впервые выявленная	500	125	41	375	79
	1 рецидив	185	108	36	77	16
	2 рецидив и более	95	70	23	25	5
Проводимая терапия (индукция, консолидация, поддерживающая) Комбинации на основании	Ингибиторы протеасом	330	121	40	209	44
	Иммуномодуляторы	130	41	13	89	18
	Ингибиторы протеасом + иммуномодуляторы	140	50	17	90	19
	С моноклональными антителами	130	68	22	62	13
	Другие	50	23	8	27	6
Снижение Нв <70 г/л		251	101	33	150	31
Снижение тромбоцитов менее 50×10^9 /л		113	51	17	62	13
Нейтропения менее $0,5 \times 10^9$ /л более 7 дней		125	63	21	62	13
Снижением нормальных иммуноглобулинов класса G <5 г/л		270	210	69	60	12,5
Коморбидность 2 – 4 балла по заболеваниям систем	Сердечно-сосудистой	250	100	33	150	31
	Бронхолегочной (ХОБЛ)	80	50	17	30	6
	Эндокринной	50	15	5	35	7
	Пищеварительной	60	20	6	40	8
	Мочевыделительной	82	41	13,5	41	9

Примечание - в таблице приведен процент от количества больных с данным показателем в основной и контрольной группах. ИЭ – инфекционный эпизод

Для количественной оценки риска инфекций при наличии того или иного фактора применялся расчет отношения шансов (ОШ) и относительного риска

(OR), а для проверки статистической значимости различий использовался критерий χ^2 Пирсона (результаты представлены в таблицах 34 и 35).

Таблица 34 - Факторы риска присоединения инфекционных осложнений при ММ

Показатель		ОШ	ДИ	χ^2	P
Пол	Мужчин	0.757	0.567 - 1.012	3.273	0.071
	Женщин	0.757	0.567 - 1.012	3.273	0.071
Возраст (лет)	40-49	0.772	0.520 - 1.147	1.399	0.237
	50-59	1.399	1.000 - 1.957	3.519	0.061
	60-69	1.181	0.864 - 1.614	0.924	0.337
	70-79	0.782	0.561 - 1.088	1.901	0.168
	80 и более	0.654	0.283 - 1.513	0.639	0.425
Распределение по стадиям (классификация B.Durie, S.Salmon, 1975)	IIA	1.323	0.883 - 1.981	1.576	0.210
	IIВ	2.073	1.251 - 3.434	7.539	0.007
	IIIA	0.537	0.401 - 0.719	17.004	<0,001
	IIВВ	2.380	1.669 - 3.393	22.799	<0,001
Распределение по системе ISS	I	0.215	0.090 - 0.512	13.175	<0,001
	II	0.751	0.529 - 1.067	2.291	0.131
	III	1.795	1.287 - 2.504	11.489	<0,001
Иммунохимический вариант	миелома G	1.216	0.877 - 1.685	1.192	0.275
	миелома A	1.229	0.816 - 1.851	0.776	0.379
	несекретирующая миелома	0.561	0.277 - 1.138	2.124	0.146
	миелома Бенс-Джонса	0.592	0.336 - 1.041	2.900	0.089
Статус больного по шкале ECOG	1	0.449	0.310 - 0.651	17.668	<0,001
	2	1.011	0.721 - 1.416	0.001	0.981
	3	1.603	1.154 - 2.226	7.522	0.007
	4	7.883	4.921 - 12.630	89.760	<0,001
Стадия заболевания	Впервые выявленная	0.191	0.139 - 0.262	110.789	<0,001
	1 рецидив	2.877	2.050 - 4.037	37.877	<0,001
	2 рецидив и более	5.432	3.350 - 8.807	53.609	<0,001
Проводимая терапия. Комбинации на основании	Ингибиторы протеасом	0.938	0.702 - 1.254	0.126	0.723
	Иммуномодуляторы	0.682	0.456 - 1.020	3.147	0.077
	Ингибиторы протеасом + иммуномодуляторы	0.850	0.581 - 1.243	0.553	0.458
	С моноклональными антителами	1.937	1.325 - 2.831	11.230	<0,001
	Другие	1.369	0.770 - 2.435	0.852	0.357
Снижение Hb <70 г/л		1.090	0.802 - 1.482	0.222	0.638
Снижение тромбоцитов менее 50×10^9 /л		1.355	0.906 - 2.025	1.9	0.169
Нейтропения < $0,5 \times 10^9$ /л более 7 дней		1.757	1.196 - 2.582	7.795	0.006
Снижение нормальных иммуноглобулинов класса G <5 г/л		15.694	10.900 - 22.595	260.964	<0,001
Коморбидность 2 – 4 балла по заболеваниям систем	Сердечно-сосудистой	1.074	0.789 - 1.461	0.141	0.708
	Бронхолегочной (ХОБЛ)	2.945	1.825 - 4.750	19.900	<0,001
	Эндокринной	1.127	0.354 - 3.582	0.009	0.924
	Пищеварительной	0.772	0.442 - 1.348	0.599	0.439
	Мочевыделительной	1.639	1.036 - 2.594	4.024	0.045

Примечание - в таблице – 1. ОШ – оценка шансов, ДИ – доверительный интервал, p – достоверность; 2. Тут и в таблице 35 жирным выделены достоверные факторы риска

Таблица 35 - Абсолютный и относительный риски развития инфекционных осложнений у больных ММ

Признак		Абсолютный риск		Разность рисков	Относительный риск	ДИ ОР	Стандартная ошибка ОР
		Основная группа	Контрольная группа				
Распределение по стадиям (В.Durie, S.Salmon, 1975)	IIА	0.446	0.362	0.085	1.235	0.981 - 1.554	0.117
	IIВ	0.552	0.422	0.130	1.307	1.038 - 1.646	0.118
	IIIА	0.318	0.464	0.147	0.684	0.572 - 0.819	0.092
	IIIВ	0.557	0.346	0.211	1.611	1.351 - 1.922	0.090
Распределение по системе ISS	I	0.128	0.405	0.278	0.315	0.148 - 0.669	0.384
	II	0.337	0.404	0.067	0.835	0.665 - 1.049	0.116
	III	0.427	0.292	0.135	1.462	1.168 - 1.831	0.115
Возраст	40-49	0.338	0.398	0.060	0.849	0.656 - 1.100	0.132
	50-59	0.451	0.370	0.081	1.219	1.007 - 1.477	0.098
	60-69	0.416	0.377	0.040	1.105	0.917 - 1.332	0.095
	70-79	0.346	0.404	0.058	0.857	0.694 - 1.059	0.108
	80 и более	0.296	0.392	0.095	0.756	0.420 - 1.362	0.300
Пол	мужчины	0.353	0.419	0.066	0.843	0.705 - 1.008	0.091
	женщины	0.419	0.353	0.066	0.843	0.705 - 1.008	0.091
статус по шкале ECOG	1	0.253	0.430	0.177	0.588	0.451 - 0.768	0.177
	2	0.390	0.388	0.003	1.006	0.819 - 1.236	0.105
	3	0.474	0.360	0.114	1.317	1.096 - 1.582	0.094
	4	0.786	0.318	0.468	2.471	2.135 - 2.859	0.075
Иммунохимический вариант	G	0.401	0.355	0.046	1.129	0.918 - 1.389	0.105
	A	0.431	0.382	0.050	1.130	0.892 - 1.431	0.120
	несекретирующая	0.268	0.395	0.127	0.679	0.406 - 1.134	0.262
	Бенс-Джонса	0.281	0.398	0.117	0.707	0.473 - 1.056	0.205
Стадия заболевания	Впервые выявленная	0.250	0.636	0.386	0.393	0.330 - 0.469	0.090
	1 рецидив	0.584	0.328	0.256	1.781	1.507 - 2.106	0.085
	2 и более рецидив	0.737	0.340	0.397	2.166	1.848 - 2.540	0.081
Проводимая терапия. Комбинации на основании	Ингибиторы протеасом	0.367	0.404	0.038	0.907	0.757 - 1.086	0.092
	Иммуномодуляторы	0.315	0.403	0.088	0.782	0.597 - 1.025	0.138
	Ингибиторы протеасом + Иммуномодуляторы	0.357	0.395	0.038	0.903	0.709 - 1.151	0.123
	С моноклональными антителами	0.523	0.362	0.162	1.447	1.192 - 1.755	0.099
	Другие	0.460	0.384	0.076	1.199	0.876 - 1.642	0.160
В анализе крови	Нв <70 г/л	0.402	0.382	0.021	1.054	0.875 - 1.269	0.095
	Тромбоциты <50×10 ⁹ /л	0.451	0.378	0.074	1.195	0.953 - 1.497	0.115
	Нейтропения < 0,5×10⁹/л более 7 дней	0.504	0.366	0.138	1.375	1.125 - 1.682	0.103
Снижение нормальных иммуноглобулинов G <5 г/л		0.778	0.182	0.595	4.265	3.511 - 5.181	0.099
Коморбидность по шкале CIRS по заболеваниям систем	Сердечно-сосудистой	0.385	0.394	0.010	0.976	0.816 - 1.167	0.091
	Бронхолегочной (ХОБЛ)	0.625	0.361	0.264	1.729	1.421 - 2.104	0.100
	Пищеварительной	0.333	0.393	0.060	0.760	0.493 - 1.172	0.221
	Мочевыделительной	0.500	0.375	0.125	1.332	1.051 - 1.688	0.121
	Эндокринной	0.300	0.395	0.095	0.848	0.586 - 1.227	0.188

Полученные данные свидетельствуют, что ведущим фактором, предрасполагающим к развитию инфекционных осложнений у больных ММ, является снижение уровня нормальных иммуноглобулинов класса G менее 5 г/л. Это подтверждается высокими значениями ОШ=15,694 (ДИ=10,900 – 22,595), $\chi^2=260,964$ ($p<0,001$) и ОР=4,265 (ДИ=3,511 – 5,181), что подчеркивает ключевую роль нарушений гуморального звена иммунитета в повышенной восприимчивости к инфекциям при лимфопролиферативных заболеваниях.

Кроме того, высокий риск присоединения инфекций был связан с рядом других факторов. Среди них: тяжелый функциональный статус (ECOG 4: ОШ=7,883, ОР=2,471; ECOG 3: ОШ=1,603, ОР=1,317), наличие рецидивов (при втором и более рецидивах ОШ=5,432, ОР=2,166; при первом рецидиве ОШ=2,877, ОР=1,781), почечная недостаточность (стадия ПВ: ОШ=2,073, ОР=1,307; стадия ШВ: ОШ=2,380, ОР=1,611), III стадия по шкале ISS (ОШ=1,795, ОР=1,462), применение моноклональных антител в схемах терапии (ОШ=1,937, ОР=1,447), глубокая и длительная нейтропения (менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 7 дней: ОШ=1,757, ОР=1,375), а также наличие сопутствующей патологии, такой как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (ОШ=2,945, ОР=1,729) и заболевания мочевыводящих путей (ОШ=1,639, ОР=1,332). За исключением терапии моноклональными антителами и коморбидности, все перечисленные параметры характерны для поздних стадий ММ.

Не было обнаружено достоверной связи между вероятностью инфекционных осложнений и другими изучаемыми параметрами (Таблицы 34, 35).

Отдельно изучалось влияние различных режимов противоопухолевой терапии на частоту инфекций. Достоверных различий между группами пациентов, получавших лечение на основе ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов или их комбинаций, выявлено не было. Однако подтвердилось, что включение в схемы лечения моноклональных антител (даратумумаб, изатуксимаб, элотузумаб) ассоциировано с ростом числа инфекционных эпизодов. Несмотря на то, что эти препараты значительно улучшили прогноз для пациентов с ММ, включая рефрактерные и рецидивирующие формы, они способствуют дополнительному угнетению и без того ослабленной иммунной системы, что и было продемонстрировано в

нашем исследовании (Таблицы 34-35).

Анализ сопутствующей патологии показал, что клинически значимыми являются лишь ХОБЛ (у этих больных часто развивалась бактериальная пневмония, подробнее в гл. 4.3) и заболевания мочевыделительной системы (на фоне химиотерапии у них чаще возникают урологические инфекции, см. гл. 4.6). Взаимосвязи с коморбидностью по другим системам органов выявлено не было.

На основании полученных результатов можно сформулировать следующее заключение:

1. В процессе заболевания и на фоне проводимой терапии клинически значимые инфекционные осложнения развиваются у 70% пациентов с множественной миеломой.

2. Наиболее высокий риск инфекционных осложнений наблюдается у следующих категорий пациентов: с уровнем нормального IgG <5 г/л; с функциональным статусом ECOG 3-4; с почечной недостаточностью; при рецидивирующем течении миеломы; при тяжелой длительной нейтропении; с III стадией по шкале ISS; получающих терапию моноклональными антителами; а также при наличии сопутствующих ХОБЛ и заболеваний мочевыделительной системы.

3. Частота инфекционных осложнений закономерно нарастает по мере прогрессирования заболевания: при de novo ММ – 32%, при первом рецидиве – 51%, при последующих рецидивах – 67%.

4. Наибольшее число инфекций регистрируется на этапе индукционной терапии (46%), тогда как на этапах консолидации (21%), поддерживающей терапии (9%) и при проведении ауто-ТСГК (24%) они встречаются реже.

5. Установлена статистически значимая обратная зависимость ($p < 0,001$) между достижением терапевтического ответа (ЧР, ОХЧР, ПР) и частотой инфекционных осложнений, в то время как у резистентных и рецидивирующих пациентов отмечено наибольшее количество ИЭ.

4.3. Случаи бактериальной пневмонии у пациентов с множественной миеломой

В рамках данного исследования у 77 пациентов было выявлено 92 эпизода пневмонии бактериальной этиологии. Это составило 20,5% от общего числа инфекционных осложнений у данной категории больных и 30% от общего количества пациентов с ММ. У большинства пациентов (66 человек) пневмония возникла однократно. У семи больных наблюдалось два эпизода, а у четырех – три эпизода за весь период наблюдения. В группу вошли 35 мужчин и 42 женщины. Возрастной состав распределился следующим образом: 15 человек в возрасте 40–49 лет, 20 – 50–59 лет, 26 – 60–69 лет, 23 – 70–79 лет и 8 старше 80 лет. Средний возраст составил $64 \pm 5,5$ года.

В ходе анализа результатов программной терапии у пациентов с ММ в 2020 – 2023 гг было зарегистрировано снижение частоты возникновения бактериальных пневмоний. В этот период наблюдение за 287 пациентами с ММ выявило 20 ИЭ бактериальной пневмонии, что соответствует 7%. Данный показатель оказался статистически значимо ниже по сравнению с другими двумя периодами. В 2012 – 2015 гг (233 пациента) был зарегистрирован 31 случай заболевания (13%; $p=0.024$), а в 2016 – 2019 гг (260 человек) – 41 случай (16%, $p=0.002$). Если же рассматривать группы пациентов, перенесших инфекционные осложнения, то у 124 пациентов третьей группы, бактериальные пневмонии зарегистрированы в 20 случаях (16% от общего числа больных ММ и 10% от общего количества ИЭ в этот временной промежуток), что достоверно ниже по сравнению с показателями первой (31 случай у 79 пациентов, 39 и 28% соответственно, $p<0,001$) и второй (41 случай у 100 пациентов, 41 и 29% соответственно, $p<0,001$) групп (глава 4.1).

Анализ показал, что частота развития пневмоний возрастала на поздних этапах миеломной болезни, при ее рецидивирующем течении, III стадии по шкале ISS, при функциональном статусе пациентов 2–4 балла по шкале ECOG, при наличии почечной недостаточности, а также при проведении терапии с использованием моноклональных антител. Кроме того, высокая заболеваемость регистри-

ровалась у лиц старше 80 лет и у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Детализация представлена в таблице 36.

Таблица 36 - Характеристика больных ММ в зависимости от осложнения бактериальной пневмонией

Показатель		Всего (n=780)	Пневмония			
			Да (n=92)		Нет (n=688)	
			Абс.	%	Абс.	%
Пол	Мужчин	365	39	42	326	47
	Женщин	415	53	58	362	53
Возраст (лет)	40-49	130	15	16	115	17
	50-59	182	20	22	162	23
	60-69	233	26	28	207	29
	70-79	208	23	25	185	27
	80 и более	27	8; P1=0.035; p2=0.019 P3=0.017, p4=0.018	9	19	4
Распределение по стадиям (классификация V.Durie, S.Salmon, 1975)	IA	40	-	-	40	6
	IIA	112	8	9	104	15
	IIВ	67	14; P5=0.014	15	53	8
	IIIA	403	40	43	363	53
	IIIV	158	30; P6=0.006	33	128	18
Распределение по системе ISS	I	47	1	1	46	7
	II	178	17	18	161	23
	III	555	74; P7=0.046	81	481	70
Иммунохимический вариант	миелома G	566	66	72	500	73
	миелома A	109	10	11	99	14
	несекретирующая миелома	41	6	6	35	5
	миелома Бенс-Джонса	64	10	11	54	8
Статус больного по шкале ECOG	0	100	-	-	100	14
	1	182	6	6,5	176	26
	2	187	20; p8=0.011	22	167	24
	3	194	30; P9<0,001	32,5	164	24
	4	117	36; P10<0,001 P11<0,001; P12=0.003	39	81	12
Стадия заболевания	Впервые выявленная	500	20	22	480	69
	1 рецидив	185	26; P13<0,001	28	159	24
	2 рецидив и более	95	46, P14<0,001, p15<0,001	50	49	7
Терапия	Моноклональные антитела	130	25; p16=0.007	27	105	15
	Другие	650	67	73	583	85
Снижение нормальных Ig класса G <5 г/л		270	62 p17<0,001	67	208	30
Нейтропения менее 0,5×10 ⁹ /л более 7 дней		125	20	22	105	15
Коморбидность 2 – 4 по заболеваниям систем	Сердечно-сосудистой	250	44	18	206	82
	Бронхолегочной (ХОБЛ)	80	30, p18<0,001	37,5	50	62,5
	Эндокринной	50	6	12	44	88
	Пищеварительной	60	8	8	55	92
	Мочевыделительной	82	20	11	62	76

Примечание - процент указан в зависимости от данного параметра в каждой группе; в графе «коморбидность» - от общего количества коморбидной патологии по данной системе. p – достоверность различий: между возрастными группами более 80 лет и p1 – 40-49, p2- 50-59, p3 – 60-69, p4 – 70-79 лет; между показателями стадий p5 –IIA и IIВ, P6 – IIIA и IIIV по V.Durie, S.Salmon, P7 – I и III стадиями по ISS; статусами по шкале ECOG p8 – 1 и 2, p9 – 1 и 3, p10 -1 и 4, p11 – 2 и 4, p12 – 3 и 4; p13 - de novo и первым, p14 - de novo и последующими рецидивами, p15 – первым и последующими рецидивами; p16 - между пациентами получавшими терапию с использованием моноклональных антител и другими видами терапии; p17 – между пациентами с уровнем нормальных иммуноглобулинов класса G > и <5 г/л; p18 – пациентов с ХОБЛ. Достоверных различий между другими показателями не выявлено. Нейтропению менее 0,5×10⁹/л учитывали, если она была диагностирована до присоединения пневмонии, случаи развития нейтропении на фоне воспалительного процесса в легких не учитывали

В первой группе (2012–2015 гг). Из 31 эпизода пневмонии, диагностированного в стационаре, три были отнесены к ранним нозокомиальным (развились на 3–5 день госпитализации), а 28 – к поздним (спустя 5 и более дней). В 16 случаях воспаление имело двусторонний характер, в 15 – односторонний. Микробиологическое исследование мокроты и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) позволило выделить следующих возбудителей: *S. pneumoniae* (16 случаев), *E. coli* (n=4), *K. pneumoniae* (n=4), *S. aureus* (n=4), *P. aeruginosa* (n=2). В 22 случаях инфекция была монокультурой, в 4 – микст-инфекцией. В 5 случаях этиологию установить не удалось. Тяжелое течение пневмонии зарегистрировано в 21 случае, средней тяжести – в 8, легкое – в 2. Четыре эпизода развились на фоне глубокой нейтропении (IV степени). Восемь случаев пневмонии у пациентов с резистентным и рецидивирующим течением ММ завершились летально.

Во второй группе (2016 – 2019 гг) у 41 стационарного больного были зарегистрированы поздние нозокомиальные пневмонии. Двустороннее поражение легких наблюдалось в 29 случаях, одностороннее – в 12. Спектр выделенных патогенов включал: *S. pneumoniae* (n=18), *K. pneumoniae* (n=5), *E. coli* (n=4), *P. aeruginosa* (n=4), *S. aureus* (n=2), *Enterobacter spp* (n=2). Моноинфекция отмечена в 31 случае, ассоциации возбудителей – в двух. В восьми ситуациях возбудитель не идентифицирован. Тяжелое течение болезни диагностировано у 32 пациентов, среднетяжелое – у 8, легкое – у одного. Восемь эпизодов пневмонии протекали на фоне нейтропении IV степени. Зарегистрировано пять летальных исходов у пациентов с прогрессирующим течением ММ.

В третьей группе (2020–2023 гг.) зарегистрировано 20 случаев бактериальной пневмонии у госпитализированных пациентов. Среди них 19 – поздние формы и одна – ранняя. Двусторонняя локализация процесса отмечена у 13 больных, односторонняя – у 7. Выявлены следующие микроорганизмы: *S. pneumoniae* (n=10), *E. coli* (n=2), *K. pneumoniae* (n=2), *S. aureus* (n=2), а также по одному случаю *Enterobacter spp*, *Acinetobacter spp*. и *P. aeruginosa*. В 13 случаях зарегистрирована монокультура, в трех – микст-инфекция. В четырех случаях патоген не был обнаружен. Тяжелое течение наблюдалось у 14 пациентов, средней

степени – у 6. Восемь случаев пневмонии развились на фоне нейтропении IV степени. Летальный исход констатирован у трех пациентов.

Все описанные случаи пневмоний у больных ММ регистрировались в условиях круглосуточного стационара. Это объясняется тем, что стационарное лечение проходили пациенты либо с выраженной клинической симптоматикой ММ на этапе индукционной терапии, либо пациенты с хорошим ответом на химиотерапию, госпитализированные для подготовки и проведения ауто-ТСГК. Проводимая программная терапия углубляла иммунодефицит, что и обусловило преобладание поздних нозокомиальных пневмоний.

Анализ локализации воспалительного процесса представлен в таблице 37.

Таблица 37 - Локализация пневмоний у больных ММ (2012 – 2023 гг)

Локализация	Количество больных	Процент от общего числа
Левое легкое	15	16
Верхн. доля	1	1
Ниж. доля	14	15
Правое легкое	19	21
Верхн. доля справа	1	1
Средн. доля справа	2	2
Ниж. доля справа	16	18
Двусторонняя	58	63

Данные таблицы 38 демонстрируют, что среди выделенных микроорганизмов преобладала грамположительная флора (62%), в то время как доля грамотрицательной составила 38%.

Таблица 38 - Возбудители НП у больных ММ (2012 – 2023 гг)

Возбудитель		Всего (n=84)	Моноинфекции (n=66)	Ассоциации (n=18)
1.	<i>S. pneumoniae</i>	44	36	8
2.	<i>S. aureus</i>	8	4	4
3.	<i>K. pneumoniae</i>	11	10	1
4.	<i>Enterobacter spp</i>	3	-	3
5.	<i>E. coli</i>	10	9	1
6.	<i>Acinetobacter</i>	1	-	1
7.	<i>P. aeruginosa</i>	7	7	-
8.	Этиология не установлена	17		

Все 92 случая были классифицированы по клиническому варианту течения. Типичное течение зарегистрировано в 45 наблюдениях (49%), малосимптомное – в 30 (33%), а скрытое – в 17 (18%).

Для типичного варианта (4 случая ранней и 41 поздней пневмонии) были характерны: фебрильная лихорадка (выше 38°C), продуктивный кашель с гнойной мокротой, классические аускультативные данные (ослабленное/жесткое дыхание, влажные хрипы), тахикардия и тахипноэ. Инфильтрация легочной ткани четко визуализировалась как при стандартной рентгенографии (Рисунок 8), так и при КТ. Распределение по тяжести: 26 случаев тяжелых, 16 – среднетяжелых и 3 – легких.

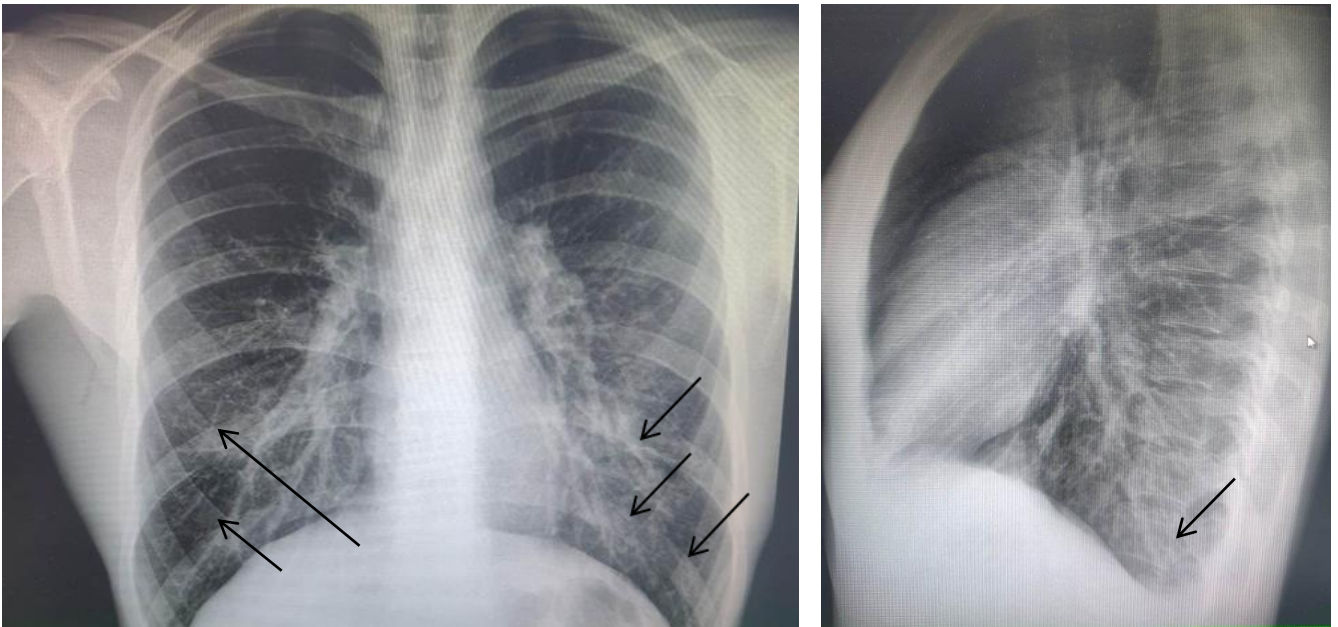


Рисунок 8 - Двусторонняя полисегментарная пневмония в базальных отделах обеих легких (типичный вариант) у больного ММ (показано стрелками)

Малосимптомный вариант (30 случаев) проявлялся скудностью физикальных данных на фоне тяжелого состояния. У всех пациентов была поздняя пневмония. Кашель часто отсутствовал или был непродуктивным, хрипы выслушивались с трудом только у трети пациентов. У 20 пациентов (67% от данного варианта) имела место нейтропения менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Заболевание манифестировало выраженной лихорадкой (до 40°C) или, напротив, субфебрилитетом, тяжелой интоксикацией и дыхательной недостаточностью. У восьми человек дебют воспали-

тельного процесса осложнился инфекционно-токсическим шоком. На фоне агранулоцитоза хрипы не прослушивались, а инфильтраты не выявлялись при обычной рентгенографии, визуализируясь только на КТ (Рисунок 9).

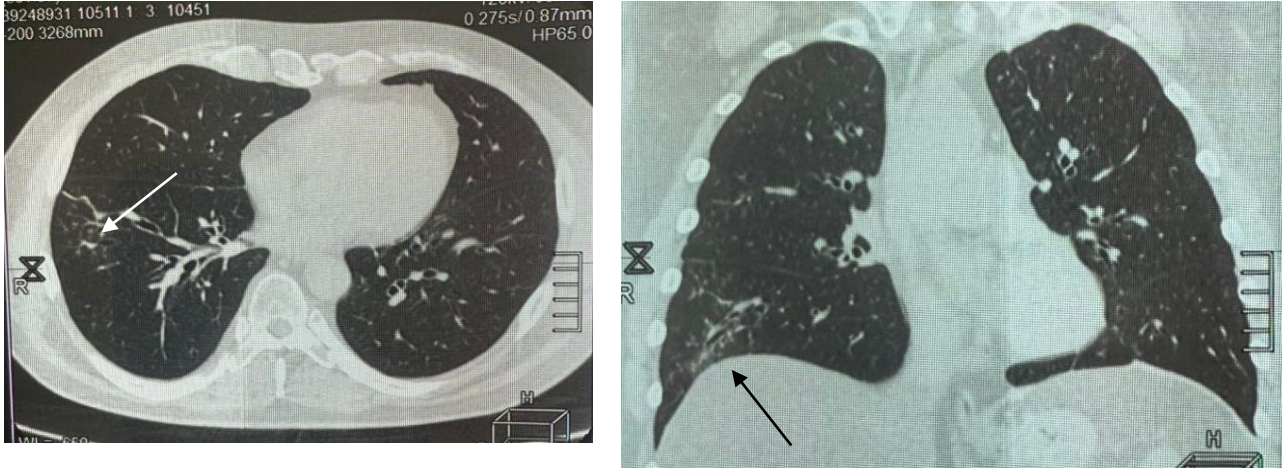


Рисунок 9 - КТ картина пневмонии с малосимптомным вариантом течения у больного ММ (количество нейтрофилов в анализе крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$). Множественные очаги воспалительных инфильтратов в нижней доле правого легкого (показаны стрелками). Не визуализируются при традиционной рентгенографии

Лечение включало антибиотики широкого спектра действия и гранулоцитарные колониестимулирующие факторы. По мере восстановления уровня гранулоцитов более $0,75 \times 10^9/\text{л}$ общее состояние улучшалось, но одновременно появлялась классическая симптоматика пневмонии (кашель, хрипы), а инфильтраты становились видны и на рентгенограммах. У пациентов с менее выраженной нейтропенией, но длительно получавших глюкокортикоиды, вариант течения характеризовался субфебрилитетом и умеренными симптомами.

Скрытый вариант (17 случаев поздних НП) характеризовался тем, что симптомы основного заболевания или сопутствующей патологии маскировали признаки легочного воспаления. У 10 пациентов с выраженной деструкцией костей грудной клетки и хронической болью, у 5 с терминальной ХБП (5 стадия) и явлениями уремии, гидротораксом (Рисунок 10), а также у больных с ХОБЛ и анемией, было крайне сложно выделить первые специфические симптомы пневмонии на фоне уже имеющих болей в грудной клетке, одышки, кашля и хрипов. По-

вышение температуры и СОЭ также часто связывали с прогрессией гемобластоза. Визуализировать пневмонический очаг у этих пациентов позволяло только КТ-исследование (Рисунок 10)

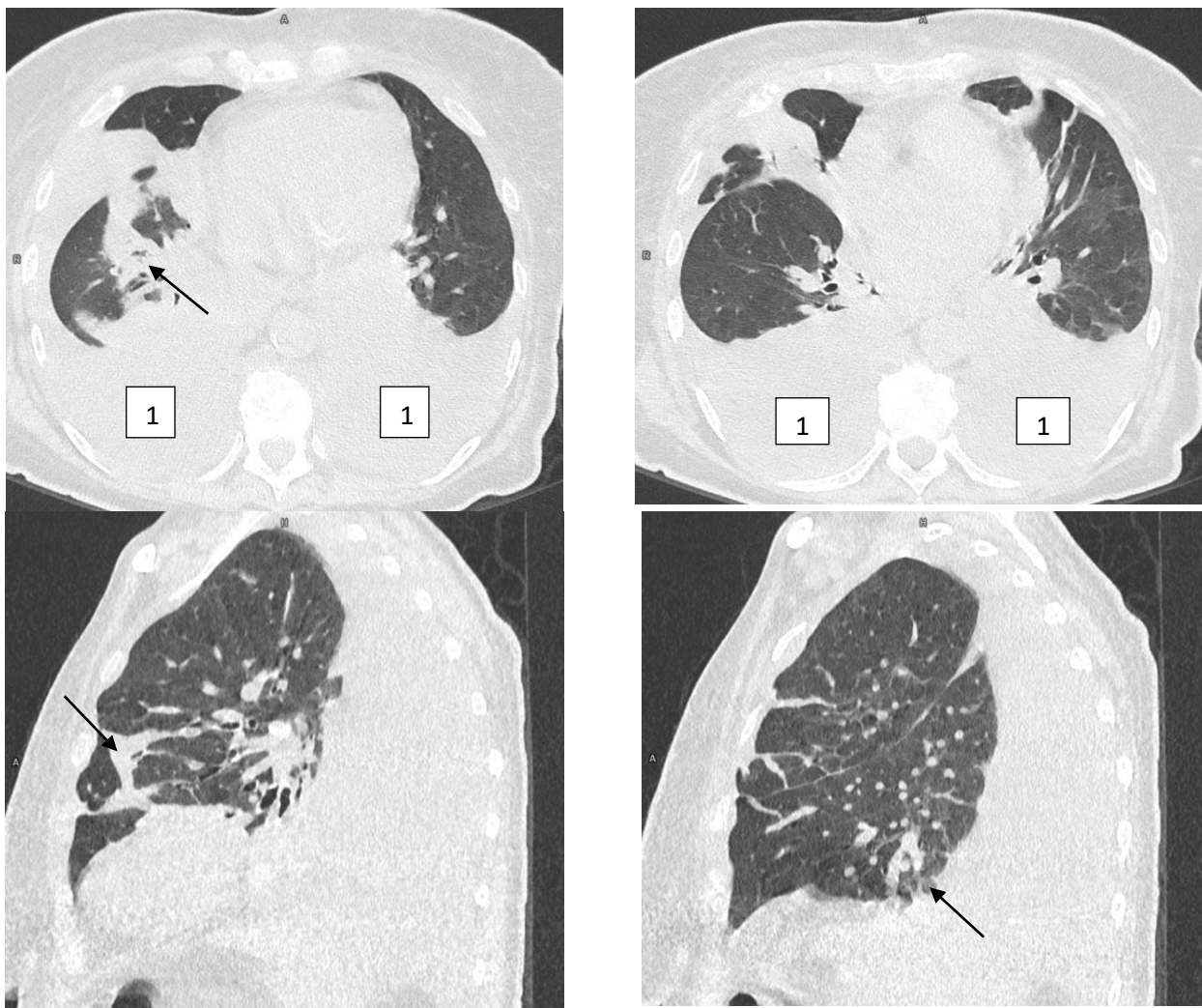


Рисунок 10 - КТ. Пациент с ШВ стадией ММ, ХБП 5. Двусторонний гидроторакс (1). Двусторонняя полисегментарная пневмония. Скрытый вариант течения. Зона консолидации легочной паренхимы воспалительного характера в нижних долях обеих легких (показана стрелками)

Клинические и лабораторные проявления пневмонии у больных ХЛЛ представлены в таблицах 39 и 40.

Таблица 39 - Клинические проявления НП при ММ в зависимости от варианта течения (n=92)

Признак	Типичный, n=45		Скрытый, n=17		Малосимптомный, n =30	
	абс. кол-во;	% от гр.	абс. кол-во	% от гр.	абс. кол-во;	(% от гр.)
Кашель:						
- есть	45	100	12	71	10	33
- нет	-	-	5	29	20	67
Мокрота:						
- отсутствует	-		7	42	20	67
- слизистая	-		-	-	10	33
- слизисто-гнойная	23	51	5	29	-	-
- гнойная	22	49	2	12	-	-
- кровянистая	-	-	3	17	-	-
Дыхание:						
- везикулярное	-	-	-	-	10	67
- жесткое	20	44	10	58	-	-
- ослабленное	20	44	3	18	20	33
- жесткое/ослаб-е	5	12	4	24	-	-
Хрипы:						
- сухие	-	-	5	29	-	-
- влажные	22	49	5	29	6	20
- сухие/влажные	23	51	5	29	4	13
- нет	-	-	2	13	20	67
Повышение температуры тела:						
- нет	-	-	-	-	5	16,5
- и менее 38 ⁰	-	-	7	42	5	16,5
- 38 ⁰ и более	45	100	10	58	20	67
ЧД:						
- 20 в мин.	-	-	-	-	-	-
- более 20 в мин.	45	100	17	100	30	100
Гипотония						
Да	5	11	5	29	15	50
Нет	40	89	12	71	15	50

Эмпирическая антибиотикотерапия первой линии включала амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины, ингибитор-защищенные пенициллины и фторхинолоны. Препаратами второй линии служили карбапенемы и другие защищенные бета-лактамы. Коррекция терапии проводилась после идентификации возбудителя и определения его чувствительности.

Летальный исход констатирован у 16 пациентов с ММ. Преимущественно это были пациенты со скрытым течением заболевания в терминальной стадии гемобластоза (n=10), реже летальный исход был зарегистрирован у пациентов с малосимптомным (n=4) и типичным (n=2) вариантами течения пневмонии.

Таблица 40 - Лабораторные показатели больных ММ при присоединении бактериальной пневмонии (n =92)

Признак	Варианты течения пневмонии					
	Типичный; n=45		Скрытый; n=17		Малосимптомный; n =30	
	абс. число	% от гр.	абс. число	% от гр.	абс. число	% от гр.
Лейкоциты						
-более $9 \times 10^9/\text{л}$	20	44	4	24	-	-
- более $4 \times 10^9/\text{л}$	20	44	3	17	-	-
- менее $4 \times 10^9/\text{л}$	5	12	10	59	10	34
- менее $1 \times 10^9/\text{л}$	-	-	-	-	20	66
Нейтрофилы						
- более $2 \times 10^9/\text{л}$	20	44	7	41	-	-
- менее $2 \times 10^9/\text{л}$	20	44	4	24	-	-
- менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$	5	12	4	24	5	17
- менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$	-	-	2	11	5	17
- менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$	-	-	-	-	20	66
Тромбоциты:						
- более $100 \times 10^9/\text{л}$	10	22	-	-	8	27
- менее $100 \times 10^9/\text{л}$	20	44	7	42	8	27
- менее $70 \times 10^9/\text{л}$	10	22	6	35	8	27
- менее $50 \times 10^9/\text{л}$	5	12	4	23	6	19
Гемоглобин:						
- более 100 г/л	14	31	-	-	12	40
- менее 100 г/л	29	64	9	53	12	40
- менее 70 г/л	2	5	7	42	6	20
- менее 50 г/л	-	-	1	5	-	-
Креатинин:						
- менее 170 мкм/л	30	66	-	-	18	60
- более 170 мкм/л	15	34	10	59	12	40
- более 700 мкм/л	-	-	7	41	-	-
Билирубин:						
- в норме.	35	77	6	35	9	30
- повышен	10	23	11	65	21	70
Трансаминазы						
- повышение	30	66	17	100	25	83
- в норме	15	34	-	-	5	17

У больных с малосимптомным вариантом течения пневмонии по сравнению с типичным вариантом отмечена затяжная динамика таких ее проявлений как одышка, и рентгенологическая динамика (Таблица 41). У пациентов со скрытым вариантом пневмонии, кроме вышеуказанных симптомов, отмечена затяжная динамика таких проявлений как кашель, лихорадка, тахикардия, продолжительность хрипов (Таблица 41). Учитывая особенности ММ показатель СОЭ при анализе динамики пневмонии у таких пациентов не учитывали.

Таблица 41 - Динамика клинических проявлений бактериальной пневмонии с благоприятным исходом у больных ММ

	Вариант течения пневмонии		
	Типичный (n=43)	Малосимптомный (n=26)	Скрытый (n=7)
Одышка	6,0±1,2	10,9±1,0 P1<0,01	14,5±2,0 P2<0,01; P3>0,05
Кашель	9,8±1,2	10,1±2 P1>0,05	20,0±2,5 P2<0,001; P3<0,01
Выделение мокроты	7,8±1,2	9,0±1,2 P1>0,05	12,0±2,0 P2>0,05; P3>0,05
Боли при дыхании	6,0±0,2	6,9±1,2 P1>0,05	11,0±2,5 P2>0,05; P3>0,05
Хрипы	8,0±1,4	9,5±1,1 P1>0,05	16±2,0 P2<0,01; P3<0,01
Повышение температуры тела	6,0±0,5	6,8±1,0 P1>0,05	18±2,5 P2<0,001; P3>0,05
Цианоз	6,5±1,1	9,0±1,5 P1>0,05	10,5±2,5 P2>0,05; P3>0,05
Тахикардия	8±1,2	10,5±2,0 P1>0,05	19,5±2,7 P2<0,001; P3<0,05
Гипотония	3,0±0,2	4,0±0,3 P1>0,05	6,2±1,0 P2>0,05; P3>0,05
Рентгенологическая динамика	12,5±1,2	18,5±2,5 P1<0,05	23±4,2 P1<0,05; P3>0,05

Примечание - P – достоверность различий. P1 - между показателями пациентов с типичным и малосимптомным, P2 – с типичным и скрытым, P3 – малосимптомным и скрытым вариантами пневмонии

С целью выявления факторов риска летального исхода был проведен анализ 92 эпизодов, из которых 76 завершились выздоровлением, а 16 – смертью пациента (Таблица 42). Статистический анализ выявил достоверную связь неблагоприятного исхода со следующими параметрами: статус ECOG 4 балла (ОШ=17,182); скрытый вариант пневмонии (ОШ=16,429); выявление ассоциации микроорганизмов (ОШ=14,6); двустороннее поражение легких (ОШ=11,512); ХБП 4–5 стадии (ОШ=5,909); тяжелая анемия (гемоглобин <70 г/л) (ОШ=5,790); рецидивирующее течение ММ (ОШ=5,646); тяжесть состояния по APACHE II >16 баллов (ОШ=4,767); возраст старше 70 лет (ОШ=4,365).

Эти предикторы были разделены на три категории: 1) связанные с течением самой миеломы (статус ECOG, скрытое течение воспалительного процесса в легких, ХБП, анемия, рецидивы), 2) обусловленные особенностями пневмонии (двустороннее поражение, ассоциация патогенов, тяжесть по APACHE II) и 3) обу-

словленные характеристикой пациента (пожилой возраст). Таким образом, ключевое влияние на исход оказывают факторы, обусловленные гемобластозом, для них дополнительно рассчитали показатели абсолютного и относительного риска с 96% доверительным интервалом (Таблица 43).

Заключение

1. Бактериальная пневмония остается ведущим инфекционным осложнением при ММ, составляя 20,5% от всех инфекционных эпизодов.

2. Частота пневмоний нарастает с прогрессированием миеломы, особенно на фоне иммунодефицита (снижение нормальных IgG <5 г/л), при ХБП 3–5 ст., низком функциональном статусе (ECOG 3–4), рецидивах, терапии моноклональными антителами, ХОБЛ и в возрасте старше 80 лет.

3. Все бактериальные пневмонии были нозокомиальными, в подавляющем большинстве случаев – поздними (95,5%).

4. Среди возбудителей доминирует грамположительная флора (62%).

5. В 78,5% случаев возбудитель выделялся в монокультуре.

6. Двусторонняя пневмония диагностирована в 63% наблюдений.

7. Типичная клиническая картина бактериальной пневмонии отмечена в 49% случаев. Малосимптомное течение с преобладанием внелегочных осложнений – в 33%. Скрытое течение, где симптоматика нивелировалась проявлениями ММ или коморбидной патологии – в 18% случаев.

8. Факторами риска летального исхода выступают: 1) связанные с течением самой миеломы (статус ECOG, скрытое течение, ХБП, анемия, рецидивы), 2) обусловленные особенностями пневмонии (двустороннее поражение, ассоциация патогенов, тяжесть по APACHE II) и 3) обусловленные характеристикой пациента (пожилой возраст).

Таблица 42 - Риск летального исхода у пациентов с ММ при присоединении пневмонии

Признак	Количество ИЭ (n=92)				ОШ	ДИ	χ^2	P
	Летальный исход (n=16)		Выздоровление (n=76)					
	ФР есть	ФР нет	ФР есть	ФР нет				
статус 4 по шкале ECOG	14	2	22	54	17.182	3.602 - 81.958	19.025	<0,001
2 рецидив и более	13	3	33	43	5.646	1.486 - 21.453	6.128	=0.014
Возраст старше 70 лет	10	6	21	55	4.365	1.410 - 13.515	5.717	=0.017
ХБП 4 – 5 ст.	8	8	11	65	5.909	1.834- 19.038	8.127	=0.005
Снижение нормальных иммуноглобулинов класса G менее 5 г/л	13	3	54	22	1.765	0.458 - 6.808	0.275	=0.601
Нейтропения менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 10 дней	3	13	17	59	0.801	0.204 - 3.141	0.102	=0.989
Коморбидность 2-4 степени по шкале CIRS по заболеваниям систем:								
сердечно-сосудистой	8	8	36	40	1.111	0.378 - 3.267	0.007	0.934
дыхательной	3	13	23	53	0.532	0.138 - 2.046	0.390	0.533
мочевыделительной	4	12	16	60	1.250	0.355 - 4.402	0.121	=0.989
Двусторонняя локализация	15	1	43	33	11.512	1.446-91.637	6.324	=0.012
Вариант течения пневмонии								
типичный	2	14	43	33	0.110	0.023 - 0.516	8.589	=0.004
скрытый	10	6	7	69	16.429	4.585 - 58.869	21.505	<0,001
малосимптомный	4	12	26	50	0.641	0.188 - 2.186	0.177	=0.674
тяжесть состояния больного более 16 б. по шкале APACHE II	11	5	24	52	4.767	1.490 - 15.244	6.251	=0.013
Гемоглобин <70 г/л	7	9	9	67	5.790	1.730 - 19.383	7.277	=0.007
Снижение тромбоцитов менее 50×10^9	5	11	10	66	3.000	0.860 - 10.460	1.983	0.160
Возбудитель								
В ассоциации	6	10	3	73	14.600	3.144 - 67.793	13.272	<0,001

Примечание - ФР – фактор риска. ОШ – оценка шансов, ДИ – доверительный интервал

Таблица 43 - Расчет рисков летального исхода пневмонии при наличии предикторов связанных с ММ

Фактор риска (ФР)	Количество ИЭ (n=92)				Абсолютный риск в основной гр.	Абсолютный риск в контрольной гр.	Разность рисков	Относительный риск	ДИ	Стандартная ошибка
	Летальный исход		Выздоровление							
	ФР есть	ФР нет	ФР есть	ФР нет						
Статус 4 по шкале ECOG	14	2	22	54	0.389	0.036	0.353	10.889	2.629-45.104	0.725
Скрытый вариант течения пневмонии	10	6	7	69	0.588	0.080	0.508	7.353	3.098-17.453	0.441
Гемоглобин <70 г/л	7	9	9	67	0.438	0.118	0.319	3.694	1.615-8.453	0.422
ХБП 4 – 5	8	8	11	65	0.421	0.110	0.311	3.842	1.659-8.900	0.429
Второй и более рецидив	13	3	33	43	0.283	0.065	0.217	4.333	1.322-14.202	0.606

4.4. Характеристика течения пневмоний, вызванных вирусом SARS-CoV-2, у пациентов с множественной миеломой

В период пандемии коронавирусной инфекции (2020–2023 гг.) среди пациентов с ММ, получавших программное лечение, было зарегистрировано 46 случаев вирусной пневмонии (COVID-19). Это составило 16% от всей когорты больных ММ, 37% от числа пациентов, имевших инфекционные осложнения, и 23% от общего количества зафиксированных инфекционных эпизодов. В группу вошли 22 мужчины и 24 женщины. В указанный период вирусная пневмония вышла на первое место в структуре инфекционных осложнений ММ (Таблица 31).

Распределение случаев по этапам терапии оказалось следующим: на этапе индукции ремиссии пневмония диагностирована у 18 пациентов, на этапе консолидации – у 10, на этапе поддерживающей терапии – у 18 человек. Увеличение заболеваемости НКИ на постиндукционных этапах объясняется тем, что в стационаре в этот период был установлен строгий эпидемиологический режим, пациенты с признаками ОРВИ не госпитализировались, и при необходимости интервалы между курсами химиотерапии удлинялись. В этот период в качестве консолидации и поддерживающей терапии предпочитали пероральные схемы, которые не требовали частых визитов в лечебные учреждения, где концентрируются пациенты с различными инфекциями. В тоже время у этих больных не исключался другой контакт с инфицированными SARS-CoV-2.

В отличие от бактериальных пневмоний, для вирусной пневмонии не было установлено зависимости частоты возникновения от пола, возраста, варианта секретируемых иммуноглобулинов, стадии заболевания, наличия почечной недостаточности, проводимой терапии или сопутствующей патологии. Статистически значимое повышение заболеваемости COVID-19 наблюдалось лишь у пациентов с дефицитом нормальных иммуноглобулинов класса G (менее 5 г/л) – 35 случаев ($p < 0,001$). При этом у больных, достигших ответа на терапию (частичная ремиссия, очень хорошая частичная ремиссия, полная ремиссия), заболеваемость была достоверно ниже по сравнению как с впервые диагностированными ($p = 0,035$), так и с пациентами с рецидивирующим/рефрактерным течением заболевания ($p = 0,007$).

Во всех наблюдаемых случаях инфекционный процесс начинался с проявлений, типичных для ОРВИ: подъём температуры до фебрильных значений, ярко выраженная интоксикация, чувство заложенности носа, резкая слабость. Несколько реже больные жаловались на головные боли, ломоту в мышцах, непродуктивный кашель, потерю вкуса и обоняния. С развитием заболевания усиливались одышка, интоксикационный синдром и признаки дыхательной недостаточности. Аускультативные изменения в лёгких, как и у пациентов из общей популяции, были невыраженными. Хрипы (сухие или влажные) выслушивались у 20 человек (43%), ослабленное дыхание у 16 (35%), жесткое дыхание – у 10 (22%) пациентов, при этом у 20 человек (43%) аускультативная картина оставалась неизменной. В клинической картине доминировали лихорадка и тяжелая дыхательная недостаточность.

Стандартная рентгенография оказалась малоинформативной для визуализации интерстициальных изменений. Основным методом диагностики выступала компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, позволившая выявить изменения в 100% случаев (Рисунок 11). Характерными находками были участки «матового стекла» и зоны субсегментарной консолидации. Двустороннее поражение легких диагностировано у 36 пациентов, одностороннее – у 10. Детальные клинические, лабораторные и рентгенологические данные представлены в таблицах 44–46.

Среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 3–5 стадий вирусная пневмония развилась у 14 человек, и у всех из них наблюдалось увеличение уровня креатинина. У 11 больных с исходной ХБП присоединение инфекции привело к развитию острой почечной недостаточности (ОПН) на фоне хронической, что проявлялось быстрым ростом креатинина, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и олигурией. У 10 пациентов, не имевших до заболевания почечной патологии, на фоне вирусной пневмонии развилась ОПН.

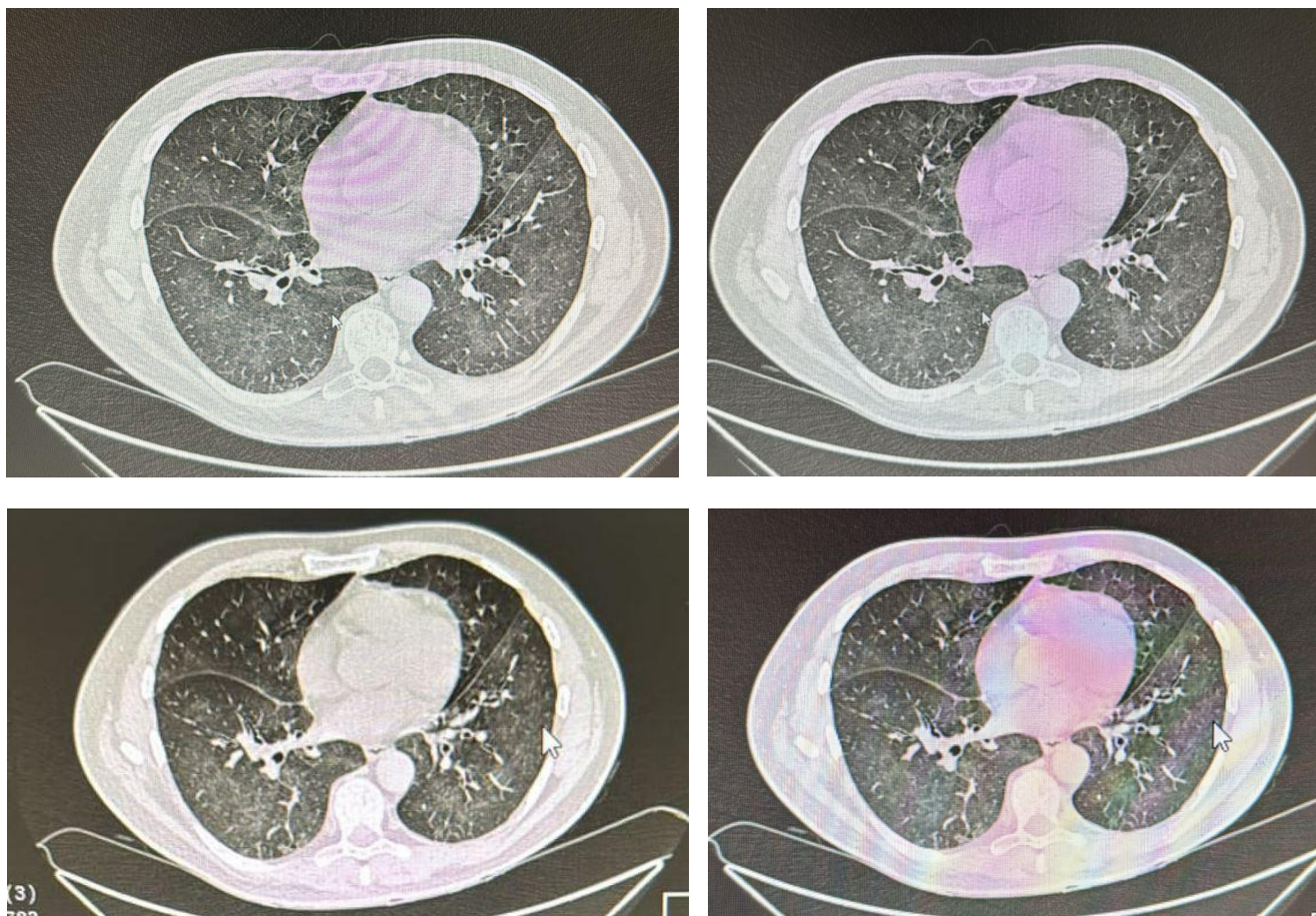


Рисунок 11 - КТ картина поражения легких при НКИ у больного ММ. Множественные участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» в нижней доле обеих лёгких

Таблица 44 - Клинические проявления пневмонии, ассоциированной с инфекцией Covid-19 при ХЛЛ (n=46)

Проявление	Всего пневмоний, ассоциированных с Covid-19	
	Абс. кол-во	%
лихорадка	46	100
слабость	46	100
миалгии	27	59
заложенность носа	46	100
потеря обоняния и / или вкуса	26	56
головная боль	30	65
дыхание		
везикулярное	20	43
ослабленное	16	35
жесткое	10	22
кашель	35	76
выделение мокроты	20	43
слизистая	10	22
серозно-гнойная	6	13
ржавая	4	8
одышка	46	100

Проявление	Всего пневмоний, ассоциированных с Covid-19	
	Абс. кол-во	%
хрипы	20	43
сухие	10	21,5
влажные	10	21,5
гипотония	18	39
тахикардия	46	100
цианоз	36	78
ИВЛ	20	43

Примечание - в таблицах 44 - 46 указан процент от общего числа больных с вирусной пневмонией

Таблица 45 - Лабораторные проявления пневмонии, ассоциированной с НКИ при ММ (n=46)

Проявление	Всего пневмоний, ассоциированных с Covid-19	
	Абс. количество	%
Лейкоциты		
более $9 \times 10^9/\text{л}$	12	26
$4-9 \times 10^9/\text{л}$	9	19
менее $4 \times 10^9/\text{л}$	15	33
менее $1 \times 10^9/\text{л}$	19	41
Нейтрофилы		
более $2 \times 10^9/\text{л}$	9	20
$1-2 \times 10^9/\text{л}$	6	13
менее $1 \times 10^9/\text{л}$	6	13
менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$	25	54
Снижение гемоглобина менее 70 г/л	20	43
Тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$	18	39
СОЭ	46	100
Повышение билирубина	23	50
Повышение трансаминаз	32	69
С-реактивный белок мг/л		
менее 100	23	50
более 100	23	50
Ферритин (мкг/л)		
более 300	20	43
более 500	26	57
Повышение креатинина	25	54

Таблица 46 - Проявления пневмонии, ассоциированной с НКИ у больных ММ при КТ(n=46)

Объем поражения по КТ	Пневмонии, вызванные SARS-CoV-2	
	Абс. кол-во	%
поражение четверти легких (КТ-1)	5	11
поражение от 25 до 50% (КТ-2)	10	22
поражение 50-75% (КТ-3)	14	30
поражение легких более 75% (КТ-4)	17	37

Анализ гематологических показателей показал, что у 5 пациентов нейтропения IV степени (менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) имела место до инфицирования и была следствием химиотерапии. У 20 пациентов столь глубокое снижение нейтрофилов развилось уже на фоне тяжелого течения вирусной пневмонии. У 6 пациентов снижение уровня тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ было изначально связано с основным гематологическим заболеванием, тогда как у 12 человек подобное нарушение впервые возникло уже в период инфекционного процесса. Тяжелая анемия (содержание гемоглобина ниже 70 г/л) имела место на старте наблюдения у 7 больных, у остальных 13 пациентов её прогрессирование отмечалось на фоне течения COVID-19.

Летальный исход зарегистрирован у 21 пациента с вирусной пневмонией, что составило 45% от всех случаев. Среди них у 17 пациентов отмечались изменения по КТ 4-й степени, у 4 – 3-й степени. Анализ факторов риска летального исхода (Таблицы 47, 48) выявил следующие значимые показатели: поражение легких 4-й степени по КТ – все пациенты; снижение уровня нормальных IgG менее 5 г/л (ОШ=23,467; ОР=4,547); статус 3–4 по шкале ECOG (ОШ=10,133; ОР=3,491); ХБП 3Б–5 стадии (ОШ=8,067; ОР=2,514); нейтропения менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ=5,689; ОР=2,688); Возраст старше 60 лет (ОШ=5,571; ОР=2,727).

Влияние таких факторов, как пол, наличие рецидива, коморбидность, тяжелая анемия и тромбоцитопения, а также характер проводимой терапии на исход вирусной пневмонии в данном исследовании статистически не подтвердилось, что, возможно, связано с ограниченным размером выборки.

Таким образом, факторы неблагоприятного исхода при COVID-19-пневмонии у пациентов с ММ можно разделить на связанные с гемобластозом (гипогаммаглобулинемия, ХБП, низкий функциональный статус по ECOG), обусловленные самой пневмонией (поражение КТ-4) и характеризующие пациента (пожилой возраст). Сочетанное влияние на развитие нейтропении четвертой степени оказывают проводимая цитостатическая терапия и вирусная пневмония.

Таблица 47 - Вероятность наступления летального исхода у пациентов с ММ при присоединении пневмонии ассоциированной с SARS-Cov-2

Признак	Исход (n=46)				ОШ	ДИ	χ^2	P
	Летальный (n=21)		Выздоровление (n=25)					
	ФР есть	ФР нет	ФР есть	ФР нет				
Пол								
Мужчины	10	11	12	13	0.985	0.308 - 3.146	0.073	=0.787
Женщины	11	10	13	12	0.985	0.308 - 3.146	0.073	=0.787
Возраст старше 60 лет	15	6	7	18	5.571	1.297 - 23.935	6.974	=0.009
Статус 3-4 по шкале ECOG	16	5	6	19	10.133	2.600- 39.500	10.455	= 0.002
Рецидив	12	9	9	16	2.037	0.532 - 7.794	1.292	=0.256
Терапия								
С использованием моноклональных антител	10	11	11	14	1.157	0.361 - 3.709	0.003	=0.959
Другая	11	10	14	11	0.864	0.270 - 2.177	0.003	=0.959
ХБП ЗБ – 5 ст.	11	10	3	22	8.067	1.837 - 35.414	6.986	= 0.009
Нейтропения менее 0,5×10⁹/л	16	5	9	16	5.689	1.559 - 20.757	5.899	=0.016
Коморбидность 2-4 степени по шкале CIRS по заболеваниям систем:								
сердечно-сосудистой	11	10	8	17	2.338	0.704-7.759	1.205	=0.273
дыхательной	8	13	7	18	1.582	0.458 - 5.469	0.170	=0.681
пищеварительной	9	12	4	21	3.938	0.996 - 15.571	2.844	=0.092
мочевыделительной	7	14	6	19	1.583	0.436 - 5.755	0.138	=0.711
эндокринной	8	13	6	19	1.949	0.546- 6.953	0.509	=0.476
Поражение легких КТ 4	17	4	0	25	-	-	-	-
Гемоглобин <70 г/л	10	11	10	15	2.273	0.736-7.018	1.327	=0.250
Тромбоциты менее 50×10 ⁹	8	13	10	15	0.923	0.281- 3.034	0.029	=0.864
Снижение нормальных иммуноглобулинов класса G менее 5 г/л	16	5	3	22	23.467	4.884 - 112.748	16.840	<0,001

Таблица 48 - Расчет абсолютного и относительного риска летального исхода при развитии пневмонии ассоциированной с SARS-Cov-2

Признак	Исход (n=46)				Абсолютный риск в 1 гр.	Абсолютный риск во 2 гр.	Разность рисков	Относительный риск	ДИ	Стандартная ошибка
	Летальный (n=21)		Выздоровление (n=25)							
	ФР есть	ФР нет	ФР есть	ФР нет						
Пол										
Мужчины	10	11	12	13	0.455	0.458	0.004	0.992	0.527- 1.865	0.322
Женщины	11	10	13	12	0.458	0.455	0.004	1.008	0.536- 1.896	0.322
Возраст старше 60 лет	15	6	7	18	0.682	0.250	0.432	2.727	1.289- 5.771	0.382
Статус 3-4 по шкале ECOG	16	5	6	19	0.727	0.208	0.519	3.491	1.536- 7.933	0.419
Рецидив	12	9	9	16	0.571	0.360	0.211	1.587	0.836-3.012	0.327
Терапия										
с использованием моноклональных антител	10	11	11	14	0.476	0.440	0.036	1.082	0.576-2.032	0.321
другая	11	10	14	11	0.440	0.476	0.036	0.924	0.492-1.735	0.321
ХБП ЗБ – 5 ст.	11	10	3	22	0.786	0.313	0.473	2.514	1.405- 4.500	0.297
Нейтропения менее 0,5×10⁹/л	16	5	9	16	0.640	0.238	0.402	2.688	1.184- 6.101	0.418
Коморбидность 3-4 степени по шкале CIRS по заболеваниям систем:										
сердечно-сосудистой	11	10	8	17	0.579	0.370	0.209	1.563	0.838 -2.916	0.318
дыхательной	8	13	7	18	0.533	0.419	0.114	1.272	0.678 - 2.386	0.321
пищеварительной	9	12	4	21	0.692	0.364	0.329	1.904	1.067- 3.396	0.295
мочевыделительной	7	14	6	19	0.538	0.424	0.114	1.269	0.668 - 2.410	0.327
эндокринной	8	13	6	19	0.533	0.419	0.114	1.272	0.678- 2.386	0.321
Поражение легких КТ 4	17	4	0	25	-	-	-	-	-	-
Гемоглобин <70 г/л	10	11	10	15	0.5	0.423	0.077	1.182	0.631-2.213	0.320
Тромбоциты менее 50×10 ⁹	8	13	10	15	0.444	0.464	0.02	0.957	0.499-1.837	0.333
Снижение нормальных иммуноглобулинов класса G менее 5 г/л	16	5	3	22	0.842	0.185	0.657	4.547	2.013- 10.272	0.416

Заключение

1. В интервале с 2020 по 2023 год среди инфекционных осложнений у пациентов с ММ доминирующее положение заняли пневмонии, индуцированные SARS-CoV-2. Их доля от общего числа инфекционных эпизодов достигла 23%.

2. Существенно более высокие показатели заболеваемости COVID-19-ассоциированной пневмонией регистрировались у больных с концентрацией нормальных иммуноглобулинов G ниже 5 г/л.

3. В отличие от бактериальных пневмоний, для вирусной пневмонии не было выявлено статистически значимой зависимости риска развития от таких факторов, как проводимая терапия (включая моноклональные антитела), возраст пациента, стадия основного заболевания, функциональный статус по шкале ECOG, наличие рецидивов, сопутствующая патология или состояние почечной функции.

4. Достижение терапевтического ответа (ЧР, ОХЧР, ПР) ассоциировалось с более низкой заболеваемостью COVID-19 по сравнению с впервые диагностированными ($p=0,035$) и рефрактерными/рецидивирующими ($p=0,007$) пациентами.

5. Предикторами летального исхода при развитии COVID-19-пневмонии у больных ММ являются: обширность поражения легких (КТ-4), исходная гипогаммаглобулинемия ($IgG < 5$ г/л), развитие нейтропении менее $0,5 \times 10^9$ /л, наличие ХБП 3Б–5 стадий, низкий функциональный статус (ECOG 3–4) и возраст старше 60 лет.

6. Ключевыми факторами неблагоприятного прогноза, обусловленными течением самого гемобластоза, выступают гипогаммаглобулинемия, хроническая болезнь почек и функциональный статус по шкале ECOG.

4.5. Поражение околоносовых пазух (синуситы) у пациентов с множественной миеломой

Воспалительные заболевания придаточных пазух носа занимают четвертое место в структуре инфекционных осложнений при ММ. Согласно полученным данным, у 36 пациентов было зафиксировано 46 эпизодов синусита, что составило 10% от общего числа инфекционных осложнений данного гемобластоза (табл. 31).

Примечательно, что после 2016 года наблюдается статистически значимое снижение частоты инфекций данной локализации по сравнению с предшествующим четырехлетним периодом ($p < 0,001$) (Таблица 31).

Диагностика во всех случаях осуществлялась врачом-оториноларингологом, который при необходимости назначал дополнительные инструментальные исследования или лечебные манипуляции. Средний возраст пациентов с синуситами составил $65 \pm 5,5$ лет. В группу вошли 20 мужчины и 16 женщин.

В таблице 49 показано поражение различных отделов верхних дыхательных путей. Обострение хронического процесса диагностировалось в том случае, если диагноз был установлен до выявления ММ. Так, обострения хронического гайморита отмечены у 8 пациентов (по 2 случая у каждого), а хронического фронтита – у 2 больных (также по 2 эпизода). Острый синусит диагностировался при отсутствии заболевания в анамнезе, при его возникновении вовремя или после курса химиотерапии и продолжительности не более 3 месяцев. Развитию острого синусита, как правило, предшествовало острое респираторное заболевание с явлениями ринита, реже – тонзиллита или фарингита.

Таблица 49 - Синуситы у больных ММ

Нозология			В абсолютном количестве (n=46)	Процент от группы
Синусит	Гайморит	острый, подострый	12	26
		обострение хронического	16	34
	Фронтит	острый, подострый	10	22
		обострение хронического	4	9
	Этмоидит	острый, подострый	4	9
		хронический	-	-

Примечание - ИЭ – инфекционный эпизод, за 100% взято 46 ИЭ

В 20 случаях осложнение возникло на этапе индукции ремиссии, в 16 – на этапе консолидации, и в десяти при проведении поддерживающей терапии, что обусловлено вторичным иммунодефицитом.

Статистический анализ показал, что развитие как острого, так и обострение хронического синусита достоверно чаще наблюдалось у пациентов, с уровнем собственного IgG < 5 г/л и ($p = 0,006$) и длительно получавших терапию монокло-

нальными антителами ($p=0,001$). Достоверной связи развития синуситов с другими параметрами (пол, возраст, стадия заболевания и др.) не было установлено.

В 10 случаях (22%) заболевание манифестировало лихорадкой при слабо выраженных местных признаках и отсутствии боли; в этих случаях диагноз был установлен в ходе диагностического поиска по поводу лихорадки неясного генеза. В 36 случаях имела место явная клиническая картина поражения околоносовых пазух. Клиническая картина синуситов включала: упорные выделения из носа, затруднение носового дыхания, интенсивную головную боль и болезненность в проекции пораженных пазух, снижение обоняния, чувство заложенности ушей, лихорадку, общую слабость и недомогание, в ряде случаев – кашель.

В большинстве случаев инфекции верхних дыхательных путей являлись осложнением перенесенных ОРВИ и гриппа. В качестве возбудителей выступали *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, стафилококки. Длительность острых форм не превышала четырех недель, тогда как обострения хронических процессов нередко принимали затяжное течение.

Летальных исходов, напрямую связанных с синуситами, не зарегистрировано. Тем не менее, их развитие осложняло лечебную тактику, вынуждая прерывать программную терапию или увеличивать интервалы между курсами химиотерапии.

4.6. Инфекции мочевыводящих путей у пациентов с ММ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) диагностированы на протяжении исследования у 55 пациентов в 65 случаях, что соответствует 14,5% от всех инфекционных осложнений при ММ. По частоте встречаемости ИМВП находятся на втором месте, уступая лишь бактериальным пневмониям. Спектр нозологий включал цистит (20 наблюдений) и пиелонефрит (30 наблюдений), причем последний в равной степени был представлен острыми формами ($n=15$) и обострениями хронического процесса ($n=15$). Бессимптомная бактериурия (состояние, при котором в моче выявляется значительное количество бактерий – более 10^5 степени КОЕ/мл, но человек при этом не испытывает боли, жжения и других ха-

рактрных признаков инфекции) зарегистрирована в 15 наблюдениях. Средний возраст пациентов с ИМВП составил $67 \pm 3,5$ года. Соотношение мужчин и женщин – 24 и 31 соответственно.

Обращает на себя внимание тенденция к снижению частоты ИМВП. В третьей группе пациентов (2020–2023 гг.) ИМВП были диагностированы в 20 случаев в когорте из 124 пациентов (16%), по сравнению с данными 2012 – 2015 гг. (25 случаев в когорте из 79 пациентов – 32%) - $p < 0,001$. Уменьшение инфицирования ИМВП мы объясняем комплексом мер: оптимизацией асептического режима круглосуточного стационара, профилактическим введением препаратов внутривенных иммуноглобулинов при гипогаммаглобулинемии ($IgG < 5$ г/л) и вакцинацией от пневмококковой инфекции, внедрением новых противоопухолевых препаратов, реже вызывающих длительную и глубокую нейтропению.

Анализ факторов риска показал, что для ИМВП наиболее значимыми являлись наличие почечной недостаточности ($p < 0,001$), а также сопутствующая патология мочевыводящих путей ($p < 0,001$): аденома предстательной железы (10 случаев), хронический пиелонефрит (15), нефроптоз (10), мочекаменная болезнь (10). Кроме того, развитие ИМВП достоверно чаще регистрировалось у пациентов старше 70 лет ($p = 0,008$) и у лиц с функциональным статусом 4 балла по шкале ECOG ($p = 0,025$).

Большая часть эпизодов инфекции мочевыводящих путей – 35 случаев – пришлась на фазу индукционной терапии. Реже инфекция возникала на этапах консолидации (20 наблюдений) и поддерживающего лечения (10 наблюдений).

Цистит проявлялся следующей клинической симптоматикой: болевые ощущения и жжение при опорожнении мочевого пузыря, боль в надлобковой области, императивные (неотложные) позывы к мочеиспусканию, учащённое мочеиспускание в дневное и/или ночное время, выделение мочи малыми порциями на фоне повышения температуры тела.

Клиническими проявлениями острого пиелонефрита были: 1) Боли в спине, поясничной области, разной интенсивности, от незначительной, тянущей до резкой, нестерпимой. Боль отмечалась как в движении, так и в состоянии покоя, не зависела от положения тела. Чаще боль была постоянная, реже – приступообраз-

ная. Иногда боль сопровождалась тошнотой и рвотой. 2) Лихорадка до 38–40°C, сопровождавшаяся сильным ознобом, головной болью, отсутствием аппетита, слабостью, недомоганием. 3) Дизурия – расстройство мочеиспускания. Моча становилась мутной. Наблюдалось учащённое, иногда болезненное мочеиспускание. В ряде случаев суточное выделение мочи уменьшалось.

Обострение хронического пиелонефрита характеризовалось следующими симптомами: поясничные боли различной выраженности – от постоянных тупых (ноющих) до интенсивных; частое и болезненное мочеиспускание, ночные императивные позывы, отхождение мочи небольшим объёмом; лихорадка в пределах 37,5–39°C, сопровождающаяся ознобами и ощущением приливов жара.

О бессимптомной бактериурии говорили в ситуациях, при которых в моче выявляется значительное количество бактерий (более 10⁵ степени КОЕ/мл), но пациент при этом не испытывал боли, жжения и других характерных признаков инфекции. Бессимптомная бактериурия не создавала значительных проблем для пациента, однако приходилось удлинять интервалы между циклами ХТ до достижения нормальных показателей мочи.

В спектре возбудителей доминировала *E. coli* (n=46), также идентифицировались *Klebsiella spp.* (n=8), *Enterobacter spp.* (n=5), *Staphylococcus saprophyticus* (n=4) и *Enterococcus faecalis* (n=2).

Терапия проводилась согласно клиническим рекомендациям. Летальных исходов, связанных с инфекциями мочевыделительной системы, у пациентов с ММ не зарегистрировано, однако у таких пациентов приходилось прерывать программную терапию или увеличивать интервалы между курсами химиотерапии.

4.7. Лихорадка неясного генеза

ЛНГ представляет собой состояние, при котором на фоне нейтропении регистрируется повышение температуры тела выше 38°C, однако очаг инфекции не удается верифицировать, несмотря на комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Данное осложнение составляет значительную долю в структуре инфекционной патологии при ММ. За период 2012–2023 гг. ЛНГ, зани-

мала третье место в структуре инфекционных осложнений ММ, составляя 13% от общего числа инфекционных осложнений.

Высокая частота ЛНГ у онкогематологических пациентов объясняется нарушениями клеточного и гуморального иммунитета, снижением местной воспалительной реакции, длительной терапией глюкокортикоидами и цитостатиками, а также глубокой нейтропенией ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$). Тем не менее, внедрение современных диагностических методов позволяет в большинстве случаев идентифицировать возбудителя и локализацию процесса. В нашем исследовании у пациентов с ММ клинически значимые инфекционные осложнения были верифицированы в 86,5% случаев.

Диагноз лихорадки неясного генеза ставили при уменьшении уровня нейтрофилов ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$, в том числе в период подготовки к ауто-ТГСК или непосредственно после её проведения. В состоянии агранулоцитоза, вызванного нехваткой нейтрофилов, чётко очерченный воспалительный очаг не формировался, что существенно осложняло как клиническую, так и инструментальную верификацию инфекции. Инфекционный процесс манифестировал исключительно лихорадкой. Таким пациентам эмпирически назначались антибиотики широкого спектра, при необходимости – противогрибковые, противовирусные препараты и гранулоцитарные колониестимулирующие факторы. Адекватная терапия позволяла предотвратить развитие клинически выраженного органного поражения.

Отсутствие ЛНГ в структуре инфекционных осложнений при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), вероятно, связано с применением менее агрессивных схем программной терапии. У пациентов с ММ, напротив, режимы кондиционирования при подготовке к ауто-ТГСК закономерно приводят к развитию нейтропении IV степени, поэтому ЛНГ регистрируется часто, несмотря на исключение из современных индукционных протоколов препаратов, вызывающих тяжелую нейтропению.

4.8. Инфекционные осложнения иных локализаций

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ). Диагностирована у 43 пациентов,

что составило 9,5% всех инфекционных эпизодов. Во всех случаях ЦМВ-инфекция клинически манифестировала лихорадкой. В единичных наблюдениях развились пневмонит (2), ретинит (2), энтерит (2) и гепатит (2). Рост заболеваемости ЦМВ у больных ММ ($p < 0,001$) напрямую связан с внедрением в регионе (Иркутская область) с 2017 года метода ауто-ТСГК. В 2017–2019 гг. выполнено 43 процедуры, а в 2020–2023 гг. – уже 74. Высокодозная химиотерапия мелфаланом в режиме кондиционирования приводит к тяжелой нейтропении. Прогноз при данном осложнении во всех случаях был благоприятным.

Герпетическая инфекция. Зарегистрирован 21 эпизод опоясывающего герпеса (*Herpes zoster*). Во всех случаях пациенты длительно получали протоколы, содержащие бортезомиб. Примечательно, что 18 эпизодов пришлись на этапы консолидации и поддерживающей терапии, что, по-видимому, отражает усугубление иммунодефицита по мере увеличения продолжительности цитостатического лечения. У 8 пациентов наблюдалась буллезная форма с крупными пузырями. Инфекция сопровождалась выраженным болевым синдромом в зоне поражения. Лихорадка ($38–39^{\circ}\text{C}$) отмечена в 12 случаях, субфебрилитет – в 5, отсутствие температурной реакции – в 4. Лечение включало внутривенное введение ацикловира с последующим переходом на пероральные формы (ацикловир, валацикловир). При наличии тяжелой гипогаммаглобулинемии дополнительно вводились внутривенные иммуноглобулины. Проводилась также симптоматическая и местная терапия. Прогноз во всех случаях – благоприятный.

Оральный мукозит – воспалительное или язвенное поражение слизистой оболочки полости рта, возникающее как осложнение лучевой или химиотерапии онкологических заболеваний. В рамках настоящего исследования данное осложнение выявлено у 24 пациентов, что составило 5% от всех инфекционных осложнений. Наиболее часто диагностировались мукозиты II степени ($n=7$), характеризующиеся наличием язв, не препятствующих пероральному питанию, и III степени ($n=14$), при которых язвы сопровождалась выраженным болевым синдромом, затрудняющим прием пищи. В трех случаях был зарегистрирован мукозит IV степени с некрозом слизистой оболочки рта (Рисунок 12).



Рисунок 12 - Оральный мукозит, IV степени с некрозом слизистой оболочки рта у пациентки с ММ

Клиническая картина мукозита включала болевой синдром в полости рта различной интенсивности, ксеростомию (сухость во рту), невозможность полноценного питания и гипертермию. В 18 случаях развитие мукозита происходило на фоне нейтропении. Лечебная тактика была направлена на уменьшение выраженности стоматита и включала: механическую чистку; щадящие полоскания ротовой полости с целью снижения бактериальной обсемененности; увлажнение и аппликацию увлажняющих средств на слизистую оболочку. При наличии болевого синдрома терапию начинали с полосканий физиологическим раствором, раствором соды или водой. При недостаточной эффективности дополнительно применяли местные анестетики (например, 2% раствор лидокаина). В комплексном лечении также использовались антибактериальные, противогрибковые и противовирусные препараты. Во всех случаях прогноз был благоприятным.

Инфекции кожи и мягких тканей. Встречались редко – у 10 пациентов (2%). Диагностировались рожистое воспаление (6 случаев) и абсцессы (4 случая). Все завершились благополучно.

Поражения кишечника. Отмечались в 18 случаях (4,5%). В 12 наблюдениях диагностирован клостридиальный колит, вызванный *C. difficile*. При легком течении (6 пациентов) наблюдались диарея (неоформленный стул более 3 раз в сутки) и абдоминальный болевой синдром. Тяжелое течение (6 пациентов) характеризовалось водянистой диареей, гипоальбуминемией, лихорадкой, лейкоцитозом, по-

вышением креатинина и интенсивными болями в животе. Диагноз основывался на клинической картине, анамнезе и лабораторном исследовании кала. Терапия включала ванкомицин и метронидазол.

В 6 случаях, развившихся на фоне нейтропении IV степени, была диагностирована некротическая энтеропатия (некротический энтероколит). Это осложнение регистрировали в 2012 – 2019 гг, когда использовали более миелотоксичные режимы терапии. Клинически проявлялась вздутием живота, диареей, сильным болевым синдромом и лихорадкой. Лечение заключалось в полном голодании, назначении антибиотиков широкого спектра и деконтаминации кишечника.

В 16 из 18 случаев поражения кишечника прогноз был благоприятным, однако зафиксировано два летальных исхода.

Инвазивные микозы регистрировали редко – 5 человек (у трех – аспергиллез и у двух – кандидоз). Во всех случаях поражались легкие. Это были пациенты с рефрактерным и рецидивирующим течением гемобластоза, получившие более трех линий терапии. Прогноз во всех случаях - неблагоприятный.

Сепсис и бактериемия. Зарегистрировано 5 случаев сепсиса и 12 случаев бактериемии (2 человека во второй и 10 в третьей группе). Сепсис рассматривался как тяжелая системная воспалительная реакция с полиорганной недостаточностью при наличии инфекционных агентов в крови. Бактериемия констатировалась при обнаружении бактерий в кровотоке без клинической симптоматики. Возникновение этих осложнений связано с внедрением ауто-ТСГК и проведением высокодозной химиотерапии, приводящей к тяжелому иммунодефициту и нейтропении IV степени, а использование центральных венозных катетеров создает дополнительные ворота для инфекции. Четыре случая сепсиса произошли в период подготовки или проведения ауто-ТСГК и, несмотря на интенсивную терапию, завершились летально. Бактериемия, также диагностированная на этапах ауто-ТСГК, во всех случаях имела благоприятный исход на фоне антибиотикотерапии и применения колониестимулирующих факторов. Возбудителями выступали *E. coli* (n=10), *K. pneumoniae* (n=3), *P. aeruginosa* (n=2), а также ассоциации *E. coli* с *Enterobacter* spp. (n=1) и *Enterococcus faecalis* (n=1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование включало два последовательных этапа. Первый этап (ретроспективный) представлял собой анализ медицинских документов пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и множественной миеломой (ММ) за период 2012–2019 гг. Второй этап (проспективный) охватывал 2020–2023 гг. и заключался в непосредственном наблюдении за больными с изучением их первичной медицинской документации.

В работе были проанализированы истории болезни и амбулаторные карты пациентов с указанными гемобластозами, получавших программное противоопухолевое лечение в ГБУЗ «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница» в течение 2012–2023 гг. Весь период наблюдения был разделён на три временных интервала: 2012–2015, 2016–2019 и 2020–2023 гг. Такое разделение позволило провести сравнительный анализ структуры инфекционных осложнений при данных заболеваниях в разные хронологические отрезки, соответствующие использованию различных протоколов и схем терапии, и оценить, каким образом изменения в подходах к лечению отразились на динамике инфекционной патологии.

Формирование электронных баз данных. Для анализа возрастного-полового состава пациентов с ХЛЛ и ММ, применяемой у них программной терапии, а также зафиксированных инфекционных осложнений были разработаны электронные базы данных. Эти базы содержали информацию о больных с указанными гемобластозами, лечившихся в вышеназванном учреждении, и включали следующие разделы: «Состав онкогематологических пациентов по условиям оказания медицинской помощи», «Структура онкогематологических пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение в амбулаторных условиях» и «Структура онкогематологических пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение в условиях стационара».

Характеристика пациентов с ХЛЛ. Были проанализированы данные 153 пациентов, лечившихся в 2012–2015 гг., 139 больных, получавших терапию в 2016–2019 гг., и 160 пациента, пролеченных в 2020–2023 гг. Общее число пациен-

тов в трех группах составило 452. Однако, учитывая, что ХЛЛ – доброкачественное, но рецидивирующее и неизлечимое заболевание, у 90 пациентов за время исследования развились рецидивы и они были зарегистрированы одновременно в двух или трех временных группах. В процессе опухолевой прогрессии менялись параметры, характеризующие как самого больного, так и течение болезни, а также применялись разные варианты терапии. С учетом повторных случаев общее количество уникальных пациентов составило 362. Пациенты, у которых за все время исследования при проведении программной терапии были зарегистрированы инфекционные осложнения (n=202) составили три основные группы.

Первая группа (71 человек, получавшие химиотерапию (ХТ) в 2012–2015 гг.): 38 первичных больных и 33 с рецидивами (20 – первый рецидив, 7 – второй, 6 – третий).

Вторая группа (64 человека, лечившиеся в 2016–2019 гг.): 42 первичных пациента и 22 с рецидивами (13 – первый рецидив, 9 – второй).

Третья группа (67 человек, получавшие лечение в 2020–2023 гг.): 40 первичных больных и 27 с рецидивами (20 – первый рецидив, 7 – второй).

При суммировании данных трех групп общее количество пациентов составило 202. Однако 49 пациентов из-за рецидивов фигурировали в нескольких группах, поэтому их абсолютное число – 153. Для оценки влияния на инфекционные осложнения таких параметров, как возраст, стадия заболевания, статус по шкале ECOG, органные нарушения, показатели клинического анализа крови и схема химиотерапии, использовалось общее количество пациентов в каждой группе (n=202), поскольку на протяжении исследования эти данные изменялись. При анализе данных конкретного больного применялось абсолютное число (n=153).

Основные результаты исследования у больных ХЛЛ

Выявлено, что в Иркутской области среди инфекционных осложнений на фоне программной терапии ХЛЛ преобладали: бактериальная пневмония (31,7% от всех инфекций), синуситы (28%), инфекции мочевыводящих путей (11,7%), а в период 2020–2023 гг. также пневмонии, ассоциированные с COVID-19 (20,7%).

В интервале 2020–2023 гг. по сравнению с периодами 2012–2015 гг. и 2016–2019 гг. наблюдалось статистически значимое снижение частоты бактериальных

пневмоний ($p=0,041$ и $p=0,044$ соответственно), а также синуситов ($p=0,033$ и $p=0,040$ соответственно). Это объясняется внедрением в практику ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ИТКБ), обладающих иммуномодулирующими свойствами, с возможностью их применения в амбулаторных условиях (что снижает риск внутрибольничной инфекции), исключением глюкокортикоидов из протоколов лечения ХЛЛ, а также профилактическими мерами: введением препаратов внутривенных иммуноглобулинов при гипогаммаглобулинемии (IgG менее 5 г/л), вакцинацией против пневмококка.

В данном случае наши данные полностью соответствуют с результатами других авторов, что амбулаторный прием ИТКБ снижает риск внутрибольничного инфицирования. Это является их важным преимуществом, авторы связывают это с тем, что ИТКБ реже вызывают тяжелую нейтропению, чем ИХТ, хотя их прием и связан с риском развития инвазивных грибковых инфекций [180, 203, 323]. ИТКБ не только высокоэффективны в отношении опухоли, но и обладают важным иммуномодулирующим действием: через 12 месяцев лечения они нормализуют гуморальный и клеточный иммунитет, минимизируя риск инфекций [180, 203, 323]. Ингибиторы тирозинкиназы Брутона нормализуют пул иммунных клеток, приближая их показатели к уровню здоровых доноров соответствующего возраста. Это проявляется в увеличении числа наивных Т-лимфоцитов, НК-клеток и классических моноцитов, а также в снижении содержания трансформированных В-клеток и некоторых Т-клеточных субпопуляций. Параллельно под действием ИТКБ восстанавливаются пролиферативная активность, способность к дегрануляции и секреция цитокинов Т-клетками [142, 183, 249].

Однако есть и противоположные данные, так в исследовании Buchrits S. et al. (2025), показано, что при применении ИТКБ риск пневмоний даже повышен по сравнению с ИХТ [196].

Заболеваемость другими интеркуррентными инфекциями оставалась стабильной на протяжении 12 лет. Среднее число инфекционных эпизодов на одного больного ХЛЛ – 1,6. Риск инфекций возрастает при наличии: гипогаммаглобулинемии (IgG <5 г/л), спленомегалии, значительной лимфаденопатии, времени удвоения лимфоцитов менее 6 месяцев, сопутствующей ХОБЛ, проводимой иммуно-

химиотерапии, иммунной гемолитической анемии, стадии С по классификации Binet, двух и более рецидивов гемобластоза.

Особенности течения бактериальных пневмоний при ХЛЛ

Бактериальная пневмония по нашим данным занимает первое место (у 68 больных ХЛЛ, в 79 случаях; 31,7% от общего числа ИЭ) в структуре инфекционных осложнений ХЛЛ. Частота пневмоний варьировала в разные периоды наблюдения, составив 11–21% от общего числа больных в различные временные промежутки. Наибольшая заболеваемость отмечена у пациентов в стадии С, установлена связь между повышением статуса по ECOG и частотой пневмоний. Чаще пневмонии диагностировались при двух и более рецидивах гемобластоза, уровне IgG <5 г/л, сопутствующей ХОБЛ, в возрастной группе старше 70 лет, после проведения иммунохимиотерапии. Все ИЭ развились в круглосуточном стационаре.

В крупном ретроспективном исследовании (Падуанский университет, 706 пациентов) пневмония была зарегистрирована у 9,8% пациентов с ХЛЛ и составила 70% всех тяжелых инфекций [137]. Согласно обзору, в *Clinics in Chest Medicine*, риск пневмонии у пациентов с гемобластозами в ходе лечения превышает 30% [137].

В нашем исследовании отмечено отсутствие бактериальных пневмоний у пациентов на монотерапии ИТКБ и венетоклаксом. Наша выборка была небольшой, но она согласуется с данными мета-анализа (2022), где кумулятивная частота инфекций на ИТКБ составила 19,86%, а на венетоклаксе – 17,49% [258].

Наши данные о том, что бактериальная пневмония является ведущей инфекцией у пациентов с ХЛЛ (31,7%), полностью согласуются с данными мировой литературы. Показатели частоты (11–21%) сопоставимы с результатами других крупных когортных исследований [258]. Различия в абсолютных цифрах объясняются разным дизайном исследований.

Данное исследование демонстрирует доминирование грамположительной флоры (63,5%) как возбудителя бактериальной пневмонии при ХЛЛ, в то время как работа Войцеховского и соавт. (2024) на схожей когорте пациентов указывает на преобладание грамотрицательных бактерий при НП [42].

Типичное течение воспалительного процесса в легких в нашей работе отмечено в 51%, малосимптомное – в 21% (минимальные легочные проявления, выраженные внелегочные осложнения пневмонии), скрытое – в 28% (клиника ХЛЛ или сопутствующей патологии маскировала воспалительный процесс в легких в первые трое суток от его развития). По сравнению с данными В.В. Войцеховского (2009) [11] и А.А. Синюк (2022) [89] проводивших аналогичное исследование в Амурской области в 1995 – 2007 и 2012-2019 гг соответственно, в нашем исследовании место пневмонии в структуре инфекционных осложнений ХЛЛ было несколько меньшим: 31,7% в нашем исследовании, 45% в исследовании В.В. Войцеховского и 39% в исследовании А.А. Синюк. В тоже время в работе А.А. Синюк типичное клиническое течение воспалительного процесса в легких отмечено у 42,5% пациентов, малосимптомный вариант в 32,5% и скрытый в 25% случаях. Наши показатели, в общем, соответствуют этим данным. Некоторые различия возможно связаны с тем, что А.А. Синюк изучала все инфекционные осложнения, зарегистрированные у больных ХЛЛ, пневмонии как нозокомиальные, так и внебольничные. Мы же изучали только те инфекционные осложнения, которые возникли на фоне проводимой программной терапии и пневмонии тут были зарегистрированы только госпитальные.

К факторам, повышающим риск летального исхода при бактериальной пневмонии у пациентов с ХЛЛ, в нашем исследовании, относятся: 1) особенности, связанные с гемобластозом (С-стадия, рецидивирующее течение, тяжёлый соматический статус, гуморальная иммунная недостаточность, скрытая форма пневмонии); 2) характеристики самой пневмонии (двустороннее поражение лёгких, микст-инфекция (ассоциация возбудителей), оценка по шкале АРАСНЕ II более 16 баллов); 3) индивидуальные особенности пациента (пожилой возраст, наличие сердечно-сосудистой коморбидности). В то же время в нашем исследовании не было выявлено влияния на смертность таких факторов, как выраженная тромбоцитопения и геморрагический синдром, а также моноинфекция, вызванная *K. pneumoniae*, и сопутствующая бронхолёгочная патология, в отличие от данных, представленных А.А. Синюк [89].

Синуситы у больных ХЛЛ. В приведенном исследовании синуситы у больных ХЛЛ занимают второе место в структуре инфекционных осложнений (70 инфекционных эпизодов у 64 больных, 28% от всех ИЭ), что соответствует данным других авторов. Анализ литературы подтверждает, что синусит является одним из частых инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов, особенно после химиотерапии или трансплантации стволовых клеток [16]. В структуре синуситов преобладал гайморит – острый (61%) и обострения хронического (14,5%). Реже диагностирован фронтит – острый (14,5%) и хронический (3%), острый этмоидит (7%).

Основными бактериальными возбудителями являлись *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, стафилококки. Отмечена связь с вирусными инфекциями (ОРВИ, грипп) как триггером развития острого процесса или обострения хронического. По данным литературы пневмококк и гемофильная палочка не являются классическим возбудителем синуситов у иммунокомпрометированных лиц. У гематологических пациентов, особенно с нейтропенией, значительно чаще выделяются грамотрицательные бактерии (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*). В нашем исследовании преобладает грамположительная флора, что может указывать на особенности локальной микробной картины или на менее тяжелую степень иммуносупрессии у части пациентов.

В зарубежной и российской литературе особо подчеркивается риск инвазивного грибкового синусита (аспергиллез, мукомикоз) у данной категории больных. У пациентов с ХЛЛ и другими лимфопролиферативными заболеваниями грибковые поражения околоносовых пазух часто ассоциированы с высокой летальностью [115]. В нашей работе микотическое поражение околоносовых пазух не диагностировано.

Важной клинической особенностью синуситов в данном исследовании является то, что у 20 пациентов (28,6%) имела место манифестация только лихорадкой при слабых местных проявлениях заболевания. Данные о том, что у иммунокомпрометированных больных лихорадка может быть единственным симптомом синусита, широко подтверждены в литературе [83, 108, 222]. Классические симптомы (боль, выделения) часто отсутствуют, и диагноз устанавливается именно

при поиске причины лихорадки [83, 108, 222].

Вирусные пневмонии (COVID-19) при ХЛЛ. В 2020–2023 гг. вирусные пневмонии (SARS-CoV-2) вышли на второе место (17 пациентов, 20,7% от всех ИЭ в этот временной период). Они регистрировались одинаково часто у пациентов, получавших ИХТ и ИТКБ, однако у больных на ИТКБ протекали легче. Так у пациентов, получавших ИХТ изменения при КТ четвертой степени (поражено более 75% легких) отмечено в 80% случаев. Поражения КТ 4 в группе пациентов, получавших ИТКБ не было. Как не было в группе ИТКБ и летальных исходов. В группе ИХТ летальность при вирусной пневмонии достигла 80%. ИТКБ признаны наиболее эффективными и безопасными в период пандемии благодаря иммуномодуляции и высокой частоте ответа; возможность амбулаторного приема снижала риск внутрибольничного инфицирования.

Правда, для широкомасштабных выводов необходимо изучение более объемных когорт пациентов. В нашем исследовании группа ИХТ состояла из 10, а ИТКБ – 7 пациентов. Тем не менее, на высокую эффективность ИТКБ у больных ХЛЛ в период пандемии НКИ указывали и другие авторы [61, 103, 104, 160]. Существуют экспериментальные и клинические данные, подтверждающие, что ибрутиниб может снижать острое повреждение легких при вирусных инфекциях за счет ингибирования воспалительных цитокинов и модуляции макрофагов [181, 182]. Данные крупных регистров, посвященных инфекции COVID-19 неоднозначны. Некоторые исследования (TERAVOLT) показали, что предшествующая терапия ингибиторами тирозинкиназы (включая ИТКБ) не ассоциирована с повышенным риском смерти, в отличие от химиотерапии [159]. Однако другие крупные когортные исследования (ERIC) не выявили однозначного защитного эффекта ИТКБ в период пандемии [252].

Инфекции мочевыводящих путей у больных ХЛЛ. В данном исследовании ИМВП выявлены в 29 случаях, что составило 11,7% от общего числа инфекционных эпизодов. ИМВП занимают третье место в структуре инфекционных осложнений при ХЛЛ, уступая бактериальным пневмониям и синуситам. В структуре ИМВП преобладал пиелонефрит (19 случаев, 65,5%), цистит составил 10 случаев (34,5%).

В исследовании AACR (2015) с участием 1174 больных ХЛЛ установлено, что генитоуринарные заболевания (как коморбидная патология) встречаются у 35% пациентов с впервые диагностированным ХЛЛ [155, 161], что значительно выше, чем в нашем исследовании и вероятно объясняется гораздо большей выборкой обследованных пациентов. Различия в абсолютных показателях также могут объясняться тем, что AACR учитывал коморбидные заболевания мочевыделительной системы, а не только инфекционные эпизоды. Наше наблюдение о преобладании пиелонефрита над циститом (65,5% против 34,5%) является важным клиническим дополнением, так как большинство исследований не разделяют эти формы ИМВП.

По данным нашего исследования ИМВП встречается чаще у пациентов, получавших иммунохимиотерапию ($p < 0,001$). Наш вывод о более высокой частоте ИМВП у пациентов, получающих ИХТ (83%), согласуется с данными Subramaniam et al. о функциональных дефектах нейтрофилов при ХЛЛ, которые усугубляются на фоне терапии [226]. Мета-анализ исследований по терапии ИТКБ показал, что частота ИМВП у пациентов с ХЛЛ составляет 0-4% [208]. Это совпадает с данными нашего исследования.

Наши данные о доминировании *E. coli* (79,3% от всех выделенных возбудителей) полностью согласуются с данными Subramaniam et al. [226]. Однако следует отметить, что в данном исследовании не выявлены вирусные возбудители ИМВП, в то время как в литературе описаны случаи вирусных ИМВП (ВК-вирус, аденовирус, ЦМВ) у пациентов с ХЛЛ после иммунохимиотерапии [208].

Наш вывод о необходимости временной отмены или отсрочки противоопухолевой терапии при развитии ИМВП согласуется с литературными данными [207]. Данный факт указывает на важность создания действенных подходов к профилактике инфекций мочевыводящих путей у пациентов с ХЛЛ, в особенности на этапе подготовки к иммунохимиотерапевтическому лечению.

Опоясывающий герпес (Herpes zoster). В этом исследовании все 18 случаев опоясывающего герпеса развились у пациентов, получавших терапию с использованием флударабина (протоколы FCR, FC). Это полностью соответствует данным международных исследований. В ретроспективном анализе Sanfilippo et

al. (2015) с участием 7155 пациентов с ХЛЛ было продемонстрировано, что флударабин ассоциируется с более высокими показателями реактивации Herpes zoster по сравнению с бендамустином [236].

Инвазивные микозы. В нашем исследовании инвазивные микозы (только кандидоз с поражением бронхов и легочной ткани) встречались относительно редко – 7 эпизодов за 12-летний период (3% от всех ИЭ). Частота инвазивных грибковых инфекций при ХЛЛ в литературе варьирует от 0,5% до 18% в зависимости от получаемого лечения и характеристик популяции [198]. Наши данные находятся на нижней границе этого диапазона. Все пациенты с верифицированным инвазивным кандидозом в нашем исследовании имели рецидивирующее течение заболевания и получили не менее двух линий ИХТ, что соответствует литературным данным о том, что основными факторами риска инвазивных микозов являются рефрактерное/рецидивирующее течение гемобластоза и количество предшествующих линий терапии [198]. У двух пациентов сопутствующей патологией являлся сахарный диабет, что также является известным фактором риска. В тоже время в эпоху таргетной терапии спектр грибковых осложнений меняется. Согласно исследованию, Higueta et al. (2024), ИТКБ, особенно ибрутиниб, ассоциируются с более высокой частотой инвазивного кандидоза (3,5% против 2,7%; ОР 1,3; $p=0,012$) и пневмоцистной пневмонии (0,5% против 0,3%; ОР 2,1; $p=0,02$) [198]. В данном исследовании, проведенном преимущественно в эпоху иммунохимиотерапии, спектр инвазивных микозов был представлен исключительно кандидозом.

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция. ЦМВ-инфекция диагностирована у 12 пациентов (все – сильно предлеченные, получавшие флударабин-содержащие протоколы или протоколы с глюкокортикоидами). Клиническая картина включала лихорадку, пневмонит ($n=2$), ретинит ($n=2$), энтерит ($n=1$) и гепатит ($n=1$). Сравнение с данными других авторов показывает, что реактивация ЦМВ является хорошо документированным осложнением у пациентов с ХЛЛ, получающих флударабин-содержащую терапию. В исследовании, опубликованном Agudelo Higueta N. I. et al (2024), сообщается о реактивации ЦМВ у 52% пациентов, получавших консолидацию алемтузумабом после FC-терапии, причем медиана времени до

инфекции составила 3 недели от начала лечения алемтузумабом [237]. В этом исследовании не было пациентов, получавших алемтузумаб, что объясняет более низкую частоту ЦМВ-инфекции по сравнению с исследованиями, включавшими этот препарат. В то же время, наше наблюдение подтверждает, что даже без алемтузумаба флударабин-содержащие протоколы создают риск ЦМВ-реактивации у тяжело предлеченных пациентов.

Инфекции, вызванные *Clostridioides difficile*. В нашем исследовании зафиксировано 4 случая энтероколита, вызванного *C. difficile*, все у пациентов, получавших флударабин-содержащие протоколы (2 случая легкого и 2 – тяжелого течения). Мы не встретили информацию в доступной нам литературе о крупных эпидемиологических исследованиях частоты *C. difficile*-ассоциированной диареи у пациентов с ХЛЛ на фоне флударабин-содержащей терапии.

Характеристика пациентов с ММ. Проанализированы данные 233 пациентов с ММ, лечившихся в 2012–2015 гг., 260 – в 2016–2019 гг., 287 – в 2020–2023 гг. (всего 780).

Распределение пациентов с ММ по группам с инфекциями. 1 группа (79 пациентов, 2012–2015 гг.): 30 первичных, 49 рецидивирующих (28 – первый рецидив, 21 – второй и более). 2 группа (100 человек, 2016–2019 гг.): 41 первичный, 59 рецидивирующих (39 – первый рецидив, 20 – второй и более). 3 группа (124 человека, 2020–2023 гг.): 54 первичных, 70 рецидивирующих (41 – первый рецидив, 29 – второй и более).

Общее число пациентов в трех группах с инфекциями – 303, зарегистрировано 452 инфекционных эпизода. Исходя из указанных особенностей, для анализа влияния меняющихся параметров на риск инфекционных осложнений мы использовали общее число наблюдений в каждой группе ($n=303$). Для персонифицированного анализа применяли абсолютное количество пациентов с учетом повторных включений – 202. Статистический анализ установил увеличение инфекционных эпизодов в 3-й группе по сравнению с 1-й ($p=0,039$). Различий в частоте интеркуррентных инфекций между 1 и 2 и 2 и 3 группами не установлено ($p>0,05$).

Структура инфекций при ММ. Наиболее частыми инфекционными осложнениями на фоне проведения программной терапии были: бактериальная

пневмония (20,5%), инфекции мочевыводящих путей (14,5%), лихорадка неясного генеза (13%), синуситы (10%), цитомегаловирусная инфекция (9,5%), а в 2020–2023 гг. – COVID-19. Большинство осложнений возникает на этапе индукции ремиссии при проведении лечения в круглосуточном стационаре.

В 2020–2023 гг. отмечено снижение частоты бактериальных пневмоний, синуситов и инфекций мочевыводящих путей по сравнению с 2012–2019 гг. за счет профилактических мероприятий (улучшение асептического режима круглосуточного стационара, введение препаратов внутривенных иммуноглобулинов при гипогаммаглобулинемии – IgG <5 г/л, вакцинация пневмококковой вакциной) и внедрения препаратов, редко вызывающих длительную тяжелую нейтропению, что позволяет переводить пациентов на консолидирующее лечение в дневной стационар или проводить его амбулаторно.

Рост заболеваемости ЦМВ-инфекцией и инфекций кровотока связан с активным применением ауто-ТСГК, внедренной в данном лечебном учреждении с 1917 г.

В 2020–2023 гг. имела место высокая заболеваемость COVID-19-ассоциированной пневмонией, которая заняла первое место в структуре всех ИО (23%).

Клинически значимые инфекции регистрировались у 70% больных ММ за весь период терапии. Наиболее часто – при уровне собственного IgG менее 5 г/л, статусе ECOG 3–4, ХБП 3–5 стадии, рецидивирующем течении заболевания, длительной тяжелой нейтропении, III стадии по ISS, терапии моноклональными антителами, коморбидности по заболеваниям бронхолегочной (ХОБЛ) и мочевыделительной систем 2–4 по CIRС.

У пациентов с ММ *de novo* инфекции зарегистрированы в 32%, при первом рецидиве – в 51%, при втором и более – в 67%. Наибольшее число инфекций (46%) отмечены во время индукционной терапии, при консолидации (21%), поддерживающей терапии (9%), при подготовке/проведении ауто-ТСГК (24%). Минимум инфекций отмечается при достижении ответа (ЧР, ОХЧР, ПР, $p < 0,001$). Наибольшее количество инфекционных осложнений регистрируется у резистентных и рецидивирующих пациентов.

Наши данные о распространенности инфекционных осложнений при ММ соответствуют результатам исследования других авторов. По данным Новиковой А.А. и соавт. (2018), инфекционные осложнения у пациентов с впервые выявленной ММ в период первого курса полихимиотерапии развиваются в 49,4% случаев [31]. В более позднем исследовании этих же авторов (2019) показано, что на протяжении всего периода противоопухолевой терапии инфекционные осложнения регистрируются у 74,1% пациентов с ММ [59]. Различие в частоте инфекций при анализе только первого курса (49,4% у Новиковой А.А. против 32% у нас для пациентов *de novo*) может объясняться тем, что в исследование А.А. Новиковой включались пациенты уже имевшие инфекцию при поступлении (37,7% от всех инфицированных) [31]. В тоже время есть существенные различия в структуре инфекционной патологии в нашем исследовании и сравниваемых работах. Так в работах А.А. Новиковой и соавт. получился больший процент бактериальных пневмоний (54,9 – 62,3% при расчете на общее количество пациентов с ММ). В нашем исследовании, при расчете на общее количество пациентов этот показатель в 2 раза меньше – 30%. Это можно объяснить большим периодом наблюдений в нашем исследовании и снижением заболеваемости в 2020 – 2023 гг, а также тем, что в сопоставляемом исследовании изучали только инфекционные осложнения у больных с впервые диагностированной ММ. В 2012 – 2015 гг в нашем исследовании этот показатель составлял 39%, а в 2016 – 2019 гг – 41%, что выше интегрального показателя, но ниже, чем в исследовании, с которым поводится сравнение. В то же время в работах А.А. Новиковой реже регистрировалась лихорадка неясного генеза – 5,2% при расчете на общее количество пациентов, в нашем исследовании аналогичный показатель составил – 19%. Меньший процент ЛНГ в работах, с которыми проводится сравнение, можно объяснить более широкими диагностическими возможностями в Федеральном Центре. По остальным ИЭ показатели примерно равнозначные.

Бактериальная пневмония при ММ в нашем исследовании занимает первое место (у 77 пациентов было выявлено 92 эпизода, 20,5% от всех ИЭ) в структуре инфекционных осложнений ММ. За время исследования она регистрировалась 7–16% в разные временные периоды, по сравнению с данными других авто-

ров (6–28%) [194] приблизительно с такой же частотой. Крупное шведское популяционное исследование (n=8672) показало, что пневмония развивается у 18% пациентов с ММ, а сепсис – у 20%. Другое исследование указывает на частоту пневмоний на уровне 26,8% [213].

Заболеваемость бактериальной пневмонией увеличивается с прогрессией ММ; наибольшие факторы риска присоединения данной инфекции это – снижение нормального IgG менее 5 г/л, почечная недостаточность, статус 3–4 по шкале ECOG, рецидивирующее течение ММ, терапия с использованием моноклональных антител, возраст старше 80 лет, коморбидность по ХОБЛ (2–4 стадии по шкале CIRS). Все пациенты лечились в условиях круглосуточного стационара.

Среди возбудителей НП в нашем исследовании преобладает грамположительная флора (62% против 38% грамотрицательной). *S. pneumoniae* традиционно считается основным патогеном при ММ из-за гуморального иммунодефицита. Иммуноглобулиновая недостаточность (снижение IgG <5 г/л, что мы также выделили как фактор риска) напрямую связана с восприимчивостью к инкапсулированным бактериям, в первую очередь к пневмококку [214]. По данным других авторов информация о возбудителях бактериальной пневмонии у больных ММ разнится, в ряде работ [246] отмечается высокая частота пневмоний, вызванных *S. pneumoniae*, однако многие исследования указывают на доминирование грамотрицательных бактерий (60-68%): *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. Aeruginosa* [192]. Наблюдение, что микст-инфекция (ассоциация возбудителей) является фактором риска летального исхода (ОШ=14.167), полностью соответствует данным литературы о тяжелых иммунокомпрометированных пациентах [193]. В работе А.А. Синюк (2022), посвящённой анализу бактериальных пневмоний у пациентов с гемобластозами, показано, что при множественной миеломе в этиологии нозокомиальной пневмонии (НП) доминировала грамотрицательная микрофлора (70%), тогда как грамположительные возбудители встречались реже (30%). При этом ранние формы НП чаще ассоциировались с грамположительными бактериями, а поздние – с грамотрицательными. Что касается внебольничной пневмонии, то здесь, напротив, преобладала грамположительная флора (76%) по сравнению с грамотрицательной (24%) [97, 98].

В нашем исследовании все зарегистрированные случаи пневмонии относились к внутрибольничным (госпитальным), причём 95,5% из них были поздними – развились в условиях стационара на фоне иммуносупрессивной терапии. Из них двустороннее поражение лёгких отмечено в 63% эпизодов. Данные других авторов также свидетельствуют о высокой доле нозокомиальных пневмоний у пациентов с множественной миеломой – до 39% случаев [238]. Тяжелое течение, которое мы отметили в большинстве случаев (73%), также является общемировой тенденцией. По данным литературы, тяжелое течение наблюдается в 61% случаев пневмоний при ММ [238].

В нашем исследовании отмечено большое количество случаев атипичного течения пневмонии. Типичное течение пневмонии зарегистрировано у 49% пациентов. Атипичное течение воспалительного процесса – малосимптомное, диагностировано у 33% (характерны минимальные легочные проявления, при выраженных внелегочных осложнениях пневмонии), скрытое течение – у 18% (маскировка симптоматики пневмонии проявлениями ММ или коморбидной патологии). А.А. Новикова и соавторы (2018, 2024) также отметили в своей работе, 30% афебрильных случаев инфекции при ММ [31, 123], что представляет собой серьезную диагностическую проблему и требует активного инструментального обследования таких пациентов при любом подозрении на инфекцию, даже при отсутствии классической клинической картины. По сравнению с данными В.В. Войцеховского (2009) [11] и А.А. Синюк (2022) [97] проводивших аналогичное исследование в Амурской области в 1995 – 2007 и 2012-2019 гг. соответственно, количество бактериальных пневмоний в нашем исследовании несколько меньше – 20,5%, в то время как в работах указанных авторов соответственно – 26,8% и 26% соответственно. Это обусловлено тем, что в нашем исследовании учитывались только пневмонии, присоединившиеся на фоне программной терапии (они все были нозокомиальными), а в работах В.В. Войцеховского и А.А. Синюк учитывались все инфекционные осложнения ММ, как госпитальные, так и внебольничные. В исследовании А.А. Синюк ранние НП были зарегистрированы в 25%, поздние в 75% госпитальных пневмоний [97, 98].

В работе А.А. Синюк в структуре НП пневмонии с типичным вариантом те-

чения составили 25%, малосимптомное у 35%, преобладали пневмонии со скрытым вариантом течения воспалительного процесса в легких – 40%. Возможно, это обусловлено меньшим количеством пациентов с НП в этом исследовании. В структуре внебольничных пневмоний у больных ММ в работе А.А. Синюк преобладали пневмонии с типичным течением – 76%, в 24% регистрировали малосимптомный вариант. Если суммировать все пневмонии у больных ММ в данном исследовании, то типичный вариант составил 48%, малосимптомный 30%, скрытый – 22%, что в большой степени соответствует нашим данным.

Предикторами летального исхода при бактериальной пневмонии у ММ в нашем исследовании являлись: 1) обусловленные ММ (ЕСОГ 4, скрытое течение пневмонии, ХБП, 4–5 рецидивов, тяжелая анемия); 2) связанные с пневмонией (ассоциация возбудителей, АРАСНЕ II >16, двустороннее поражение); 3) возраст пациента. В исследовании А.А. Синюк 2022 [97] возраст пациента, ХБП и анемия не были факторами риска неблагоприятного исхода при ММ, но в отличие от нашей работы предикторами летального исхода были снижение тромбоцитов менее 50×10^9 и тяжелый геморрагический синдром.

Пневмонии, ассоциированные с COVID-19, при множественной миеломе. За период 2020–2023 гг. они вышли на первое место по частоте среди всех инфекционных осложнений, затронув 46 пациентов, что составило 23% от общего числа инфекционных эпизодов. Наиболее высокий уровень заболеваемости наблюдался у больных с тяжёлой гипогаммаглобулинемией (снижением нормальных иммуноглобулинов G менее 5 г/л). Распределение эпизодов пневмонии, связанной с новой коронавирусной инфекцией, по этапам терапии выглядело следующим образом: в фазу индукции ремиссии – 18 случаев, на этапе консолидации – 10, на поддерживающей терапии – 18.

Увеличение заболеваемости НКИ на постиндукционных этапах объясняется тем, что в стационарах в этот период был установлен строгий эпидемиологический режим, пациенты с признаками ОРВИ не госпитализировались, и при необходимости интервалы между курсами химиотерапии удлинялись. В указанный период для консолидации и поддерживающего лечения отдавалось предпочтение пероральным режимам, не требующим частого посещения медицинских учрежде-

ний, где скапливаются больные с разными инфекциями. В тоже время у этих больных не исключался другой контакт с инфицированными SARS-CoV-2.

Меньшая заболеваемость вирусными пневмониями в нашем исследовании была отмечена при достижении ответа (ЧР, ОХЧР, ПР). Это может объясняться тем, что у пациентов в ремиссии реже применяется агрессивная иммуносупрессивная терапия, и имеет место лучший иммунный статус. Здесь наблюдается определенное расхождение с данными ряда авторов. Некоторые исследования показывают, что статус заболевания (ремиссия, рецидив/рефрактерное течение) не влияет на риск госпитализации или смертности от COVID-19 [162].

Летальность больных ММ от присоединения вирусных пневмоний в нашем исследовании составила 45%. По данным других авторов, уровень летальности варьирует в зависимости от когорты и периода пандемии. Ранние работы (2020 г.) демонстрировали крайне высокую летальность – до 57% (4 из 7 пациентов) в небольшом исследовании Dhakal et al. [168]. Более поздние и крупные исследования (2023-2024 гг.) сообщают о летальности в диапазоне 22–29%, а анализ смертности в США (CDC WONDER) показал пик смертности в 2020–2021 гг. с последующим снижением к 2022 году [212].

Риск летальности при COVID-19-пневмонии у ММ по данным нашего исследования связан с: КТ-поражением легких 4 степени, IgG <5 г/л, нейтропенией менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, ХБП 3–5 ст., ECOG 3–4, возрастом старше 60 лет. Факторы, обусловленные гемобластозом это гипогаммаглобулинемия, ХБП, ECOG. Большой объем поражения легких, как ведущий фактор летального исхода полностью согласуется с данными о том, что у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями КТ-картина COVID-19 значительно тяжелее (чаще регистрировались консолидация, плевральный выпот, поражение >50% паренхимы) по сравнению с общей популяцией [133, 186]. Гипогаммаглобулинемия, ХБП, возраст старше 60 лет, статус по шкале ECOG (3-4) также являются общепризнанными предикторами летального исхода у онкогематологических больных при присоединении пневмонии ассоциированной с SARS-CoV-2.

Особенностью нашего исследования является то, что в нашей работе факторами риска летального исхода пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2 при

ММ являются нейтропения ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$), но не является предшествующая терапии моноклональными антителами. В ряде исследований нейтропения не выделялась как независимый предиктор в многофакторном анализе (в отличие от лимфопении) [168]. Крупное исследование (2020) показало, что воздействие даратумумаба (анти-CD38) в течение 6 месяцев до инфекции является независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19 [168, 218], наш результат может быть связан с малым размером выборки.

Синуситы у больных ММ. Синуситы в данном исследовании составили 10% (у 36 пациентов было диагностировано 46 ИЭ) от всех инфекционных осложнений при ММ, заняв третье место в их структуре: гайморит (60% от всех эпизодов: 26% острый и 34% обострение хронического), фронтит (31%: 22% острый и 9% обострение хронического), острый этмоидит (9%). По данным других авторов, этмоидит является наиболее часто встречающейся формой поражения околоносовых пазух у пациентов с множественной миеломой [199]. Это интересное расхождение с нашими данными, где преобладает гайморит, что может быть связано с особенностями иммунодефицита у пациентов с ММ.

В качестве возбудителей в нашем исследовании выступают *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, стафилококки, что соответствует стандартному спектру возбудителей при типичном течении ОРВИ. В литературе описаны редкие, но тяжелые случаи грибковых синуситов у пациентов с ММ, в том числе вызванных *Aspergillus* и *Cryptococcus neoformans* [164]. В нашей работе такие случаи не были зарегистрированы.

В 10 случаях (22%) заболевание проявлялось только лихорадкой при отсутствии боли и местных симптомов, что сделало диагноз синусита находкой при поиске причины лихорадки. В литературе описаны сходные особенности [195]. Наблюдение подчеркивает, что синусит у пациентов с ММ может протекать атипично.

Инфекции мочевыделительной системы при ММ. В нашем исследовании ИМВП зарегистрированы у 55 пациентов в 65 случаях, что соответствует 14,5% от всех инфекционных осложнений при ММ. По частоте встречаемости ИМВП находятся на втором месте, уступая лишь бактериальным пневмониям.

Данные других авторов разнятся, от ИМВП, как «наиболее частая локализация инфекции – 39.2% в общей структуре ИО при ММ» [147, 235] так и «занимают третье место после патологии желудочно – кишечного тракта и дыхательных путей (19.05%)» [191]. В нашем исследовании в структуре ИМВП выделяли цистит (n=20), пиелонефрит (n=30, в 15 случаев острый и в 15 обострение хронического), бессимптомная бактериурия (n=15). Факторами, способствующими присоединению ИМВП при ММ, являются почечная недостаточность (p<0,001), сопутствующая патология МВП (p<0,001), возраст более 70 лет (p=0,008), ECOG 4 (p=0,025). Возбудителями являются *E. coli* (n=46), *Klebsiella spp.* (n=8), *Enterobacter spp.* (n=5), *S. saprophyticus* (n=4), *E. faecalis* (n=2), что соответствует данным других авторов, указывающих на преобладание грамотрицательной флоры, как возбудителей ИМВП [191].

Обращает на себя внимание тенденция к снижению частоты ИМВП в группе пациентов 2020–2023 гг. по сравнению с периодом 2012 – 2015 гг, что можно объяснить оптимизацией асептического режима круглосуточного стационара, профилактическим введением препаратов внутривенных иммуноглобулинов при гипогаммаглобулинемии (IgG <5 г/л), внедрением новых противоопухолевых препаратов, реже вызывающих длительную и глубокую нейтропению. Однако, с учетом показателей периода 2016 – 2019 гг (нет достоверных различий с показателями 1 и 3 групп), для формирования обоснованного заключения необходимо дальнейшее наблюдение за динамикой этого ИО при ММ.

Летальных исходов вследствие инфекций мочевыделительной системы, как и синуситов, у пациентов с ММ не зарегистрировано, однако у таких пациентов приходилось прерывать программную терапию или увеличивать интервалы между курсами химиотерапии.

Лихорадка неясного генеза. За период 2012–2023 гг. ЛНГ занимает третье место в структуре инфекционных осложнений ММ (n=58), составляя 13% от общего числа ИО. Внедрение современных диагностических методов позволяет в большинстве случаев идентифицировать возбудителя и локализацию процесса. В нашем исследовании у пациентов с ММ клинически значимые инфекционные осложнения были верифицированы в 86,5% случаев. Критерием для постановки

диагноза лихорадки неясного генеза (ЛНГ) служило уменьшение абсолютного числа нейтрофилов ниже $0,5 \times 10^9/\text{л}$, в том числе в период подготовки к ауто-ТГСК или непосредственно после неё. В состоянии агранулоцитоза полноценный воспалительный очаг не успевал сформироваться, что существенно осложняло как клиническое, так и инструментальное выявление источника инфекции.

Инфекционный процесс манифестировал исключительно лихорадкой. Таким пациентам эмпирически назначались антибиотики широкого спектра, противогрибковые, противовирусные препараты и гранулоцитарные колониестимулирующие факторы. Адекватная терапия позволяла предотвратить развитие клинически выраженного органного поражения.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) в нашем исследовании зарегистрирована у 43 пациентов (9,5% в общей структуре ИО). Клинически манифестировала только лихорадкой, редко – пневмонитом/ретинитом. Резкий рост заболеваемости отмечается с 2017 года, что совпало с внедрением ауто-ТГСК в данной клинике. По данным литературы именно проведение ауто-ТГСК и глубокая иммуносупрессия являются триггерами реактивации ЦМВ у пациентов с ММ [153]. У пациентов на стандартной терапии ММ ЦМВ встречается редко, что объясняет ее редкость в группе ХЛЛ в нашем исследовании [153].

Herpes Zoster. В нашем исследовании частота составила 4,5% (21 эпизод), все случаи регистрировали у пациентов на терапии бортезомибом, преимущественно на этапах консолидации/поддерживающей терапии. Данные о связи с бортезомибом и поздними этапами лечения (консолидация) полностью коррелируют с литературой. Однако этот показатель (4,5%) находится ниже среднемирового. Согласно крупным ретроспективным исследованиям, частота реактивации Varicella-Zoster Virus (VZV) у пациентов с ММ на фоне терапии бортезомибом варьирует от 13% до 34% [136]. Исследование APЕХ показало риск 13% на бортезомибе против 5% на дексаметазоне [136]. Корейское исследование 2008 года зафиксировало рост заболеваемости с 11% до 22,3% после начала терапии бортезомибом [255]. Китайское исследование 2024 года указывает частоту 12,8%, подчеркивая, что ауто-ТГСК и дисфункция почек являются факторами риска [234]. Возможно, расхождение в частоте VZV обусловлено меньшим количеством паци-

ентов в нашем исследовании и активной противогерпетической профилактикой, проводимой в нашем центре.

Оральный мукозит в нашем исследовании встречается с частотой 5% (24 пациента). Детально описаны степени тяжести: II (n=7), III (n=14), IV (n=3). Этот показатель также ниже данных литературы. Так в работе И.Ю. Тороповой (2015), изучавшей особенности инфекционных осложнений у больных гемобластозами, мукозит был зарегистрирован у 30,3% больных с ММ [106]. Возможно, это обусловлено различиями в протоколах оценки и недорегистрацией легких степеней мукозита в ретроспективной части нашего исследования.

Поражение кишечника в нашем исследовании зарегистрировано в 18 случаях (4,5%). В шести случаях, развившихся на фоне нейтропении IV степени, была диагностирована некротическая энтеропатия (некротический энтероколит). Это осложнение регистрировали в 2012 – 2019 гг, когда использовали более миелотоксичные режимы терапии. В 12 наблюдениях диагностирован кластридиальный колит, вызванный *C. difficile*.

Наше исследование подтвердило, что **инвазивные микозы** при множественной миеломе остаются редким (около 1–6%), но прогностически значимым осложнением [213, 214, 248]. Как и в других исследованиях в подавляющем большинстве случаев поражают легкие, вызываются преимущественно *Aspergillus* и *Candida*, и развиваются у пациентов с длительным (более 3 линий терапии) и рефрактерным течением болезни [101].

Инфекции кровотока (Бактериемия и Сепсис). В нашем исследовании зарегистрированы 5 случаев сепсиса (4 летальных), 12 случаев бактериемии. Этиология: *E. coli* (n=10), *K. pneumoniae* (n=3), *P. aeruginosa* (n=2). 100% случаев связаны с ауто-ТСГК. Это ожидаемое и хорошо задокументированное осложнение режимов кондиционирования перед ауто-ТСГК. Выделенный спектр возбудителей (*Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas*) типичен для нозокомиальных инфекций у нейтропенических пациентов. Однако в нашем исследовании в качестве возбудителей отсутствуют грамположительные кокки (*S. aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *S. viridans*), которые в западных когортах нередко доминируют или составляют значительную долю (связано с внутривенными катетерами). Вероятно,

это обусловлено небольшим количеством инфекций кровотока в нашем исследовании, а также особенностями местной эпидемиологии и эффективной профилактикой катетер-ассоциированных инфекций.

Таким образом, с данными литературы совпадают следующие основные результаты нашей работы.

Бактериальная пневмония – является ведущим инфекционным осложнением при ХЛЛ (31,7%) и ММ (20,5%).

Отмечена высокая частота синуситов, ИМВП, реактивации Herpes zoster на фоне флударабина (ХЛЛ) и бортезомиба (ММ).

Гипогаммаглобулинемия (IgG <5 г/л), статус пациента 3–4 по шкале ECOG, рецидивы онкогематологического заболевания, нейтропения являются ведущими факторами присоединения и неблагоприятного исхода у больных ХЛЛ и ММ.

Преимуществом ИТКБ перед ИХТ при лечении ХЛЛ является не только высокая противоопухолевая эффективность, но и их иммуномодулирующие свойства, что клинически проявилось в снижении заболеваемости бактериальными пневмониями и синуситами, и в более легком течении пневмоний ассоциированных с НКИ у данной когорты пациентов.

Реактивация ЦМВ инфекции и появление инфекций кровотока после ауто-ТСГК при ММ.

Особенностями нашего исследования явилось:

Доминирование грамположительной флоры (63%) при госпитальных пневмониях (по данным литературы при НП она чаще грамотрицательная).

Снижение частоты бактериальных пневмоний и ИМВП в 2020–2023 гг., что обусловлено активными профилактическими мероприятиями и таргетной терапией.

Высокая доля пневмоний с атипичным течением (51% при ХЛЛ и 49% при ММ – малосимптомные и скрытые формы).

Низкая частота Herpes zoster при проведении программной терапии ХЛЛ и ММ.

ВЫВОДЫ

1. В структуре инфекционных осложнений ХЛЛ и ММ, при проведении программной терапии, наибольшее значение имеют: бактериальные пневмонии (31,7% и 20,5% соответственно), синуситы (28% и 10%), инфекции мочевыводящих путей (11,7% и 14,5%). Для ММ также характерны лихорадка неясного генеза (13%) и реактивация ЦМВ (9,5%). В 2020–2023 гг. большую долю (20,7% при ХЛЛ и 23% при ММ) составила пневмония, вызванная COVID-19.

2. По мере прогрессирования опухолевого процесса частота регистрации интеркуррентных инфекций достигает 75% у больных ХЛЛ и 70% - у больных ММ, наиболее высокие показатели характерны для поздних стадий гемобластозов. Среди всех этапов лечения максимальная частота инфекций отмечена в фазу индукции ремиссии (в круглосуточном стационаре). Более высокий уровень инфекционных осложнений свойственен группе первично рефрактерных и рецидивирующих больных. Пациенты с достигнутым ответом на терапию страдают от инфекционных осложнений значительно реже.

3. В 2020–2023 гг. по сравнению с периодами 2012–2015 и 2016–2019 гг. наблюдается статистически значимое снижение частоты бактериальных пневмоний и синуситов ($p < 0,05$) как при ХЛЛ, так и при ММ. Данная динамика объясняется комплексом профилактических мер (введение препаратов внутривенных иммуноглобулинов, вакцинация против пневмококка и др.), а также возможностью лечения части больных в условиях дневного стационара или в амбулаторном режиме. У пациентов с ХЛЛ особую роль играют ингибиторы тирозинкиназы Брутона, сочетающие противоопухолевый и иммуномодулирующий эффекты. В тоже время с внедрением ауто-ТСГК в данной клинике при ММ увеличились случаи реактивации ЦМВ-инфекции и инфекций кровотока.

4. Бактериальная пневмония является самым частым и клинически значимым осложнением обоих гемобластозов. Атипичная клиническая картина отмечена в 49% случаев при ХЛЛ и в 51% – при ММ. Малосимптомный вариант характеризуется минимальными физикальными признаками лёгочного инфильтрата и преобладанием внелёгочных проявлений; скрытое течение – нивелированием

признаков пневмонии симптомами самого гемобластоза или сопутствующей патологии (21–28% при ХЛЛ, 18–33% при ММ). Среди возбудителей нозокомиальных пневмоний преобладают грамположительные микроорганизмы (63,5% – при ХЛЛ, 62% – при ММ).

5. В период 2020–2023 гг. пневмонии, ассоциированные с вирусом SARS-CoV-2, вышли на первое место в структуре инфекций при ММ и на второе – при ХЛЛ. У пациентов с ХЛЛ, получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы Брутона, течение COVID-19-ассоциированной пневмонии было более лёгким по сравнению с группой больных, которым проводилась иммунохимиотерапия.

6. Основным фактором, ухудшающим прогноз при инфекционных осложнениях у больных ХЛЛ и ММ, является тяжёлое состояние пациента, обусловленное течением гемобластоза. На ранних стадиях опухолевой прогрессии прогноз инфекционных осложнений остаётся благоприятным в большинстве наблюдений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для учёта демографических характеристик (возраст и пол) пациентов с ХЛЛ и ММ, и применяемых у них режимов программной терапии, а также зарегистрированных инфекционных осложнений, сформированы электронные базы данных: «Состав онкогематологических пациентов по условиям оказания медицинской помощи», «Структура онкогематологических пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение в амбулаторных условиях», «Структура онкогематологических пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение в условиях стационара».

2. Рекомендуется продолжить мониторинг заболеваемости интеркуррентными инфекциями среди больных гемобластозами, для улучшения прогноза и профилактики инфекционных осложнений.

3. Необходимо продолжить профилактические мероприятия, способствующие снижению заболеваемости тяжелыми инфекциями пациентов с ХЛЛ и ММ. Пациентам с уровнем IgG <5 г/л рекомендуется профилактическое введение препаратов иммуноглобулинов, особенно перед началом иммунохимиотерапии и на этапах индукции ремиссии. До начала программной терапии (или на ранних её этапах) рекомендуется вакцинация пневмококковой вакциной.

4. При ХЛЛ предпочтительно использование ингибиторов тирозинкиназы Брутона вместо иммунохимиотерапии, так как они кроме хорошего противоопухолевого эффекта, обладают иммуномодулирующим действием и позволяют проводить лечение амбулаторно, что снижает риск внутрибольничных инфекций.

5. При лихорадке неясного генеза необходим расширенный диагностический поиск (с использованием современных инструментальных методов диагностики), т.к. у больных ХЛЛ и ММ инфекционные осложнения (пневмонии, синуситы) часто протекают атипично, без явных локальных проявлений.

6. При проведении ауто-ТСГК пациентам с ММ необходим регулярный контроль реактивации ЦМВ-инфекции, профилактика инфекций кровотока (в том числе катетер-ассоциированных) и готовность к эмпирической антибиотикотерапии при нейтропении.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ауто-ТСКГ – аутологичная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

БС – бронхиальный смыв

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИО – инфекционное осложнение

ИМВП – инфекции мочевыводящих путей

ИТКБ – ингибиторы тирозинкиназы Брутона

ИХТ - иммунохимиотерапия

ИЭ – инфекционный эпизод

КТ – компьютерная томография

ЛНГ – лихорадка неясного генеза

ММ – множественная миелома

НП – нозокомиальная пневмония

ОГК – органы грудной клетки

ОПН – острая почечная недостаточность

ОШ – отношение шансов

ОР – относительный риск

ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия

ПН – почечная недостаточность

ПНП – поздняя нозокомиальная пневмония

ПР – полная ремиссия

РНП – ранняя нозокомиальная пневмония

ХБП – хроническая болезнь почек

ХЛЛ – хронический лимфолейкоз

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХЛПЗ – хронические лимфопролиферативные заболевания

ЦМВ – цитомегаловирус

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧР – частичная ремиссия

ЧСС – частота сердечных сокращений

S. pneumoniae – *Streptococcus pneumoniae*

K. pneumoniae – *Klebsiella pneumoniae*

P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*

E. coli – *Escherichia coli*

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

S. haemolyticus – *Staphylococcus haemolyticus*

S. oralis – *Streptococcus oralis*

S. pyogenes – *Streptococcus pyogenes*

VZV – *Varicella Zoster Virus*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. Е. Н. Паровичниковой. – М. : НМИЦГ ; ИД «Практика», 2024. – Т. 2. – 765 с.
2. Анализ инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области / В. В. Войцеховский, А. В. Груздова, Е. А. Филатова, и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 46. – С. 64–68.
3. Анти-CD38-антитела в монотерапии у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением множественной миеломы: реальная клиническая практика и результаты клинических исследований / М. А. Ульянова, В. И. Воробьев, Быченкова Л.А., Семочкин С.В. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2025. – Т. 18, № 2. – С. 145–152.
4. Бессмельцев, С. С. Множественная миелома: руководство для врачей / С. С. Бессмельцев, К. М. Абдулкадыров. – М. : МК, 2016. – 504 с.
5. Бессмельцев, С. С. Множественная миелома / С. С. Бессмельцев // Федеральное руководство по гематологии : в 2 т. / под ред. С. С. Бессмельцева, С. В. Сидоркевича. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – Т. 2. – С. 257–472.
6. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов / В. В. Войцеховский, Т. В. Заболотских, А. А. Григоренко, Е. А. Филатова. – Благовещенск : ДальГАУ, 2019. – 167 с.
7. Брякотина, Е. В. Инфекции дыхательных путей у больных гемобластозами: особенности этиологии, клинической картины и факторы прогноза : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Е. В. Брякотина. – Новосибирск, 2004. – 116 с.
8. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19 ; под ред. И. В. Поддубной. – М. : Эконом-Информ, 2022. – 140 с.
9. Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации. — М., 2023. – 133 с.
10. Возбудители и механизмы развития инфекции мягких тканей параректальной области у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови / С. В.

Штыркова, Ю. А. Чабаева, С. М. Куликов, и др. // Клеточная терапия и трансплантология. – 2025. – Т. 14, № S1. – С. 62.

11. Войцеховский, В. В. Клинические и морфофункциональные особенности заболеваний бронхолегочной системы при хроническом лимфолейкозе и множественной миеломе : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.43, 14.00.05 / В. В. Войцеховский. – Благовещенск, 2009. – 300 с.

12. Волкова, М. А. Амбулаторное лечение и диспансеризация больных хроническими лейкозами / М. А. Волкова. – М. : Медицина, 1979. – 216 с.

13. Выживаемость пациентов с инфекцией кровотока, вызванной *Klebsiella pneumoniae* с продукцией карбапенемаз, в зависимости от генетических маркеров / Г. А. Клясова, С. А. Хрульнова, А. О. Мальчикова, и др. // Гематология и трансфузиология. – 2023. – Т. 68, № S2. – С. 23–24.

14. Галанин, В. В. COVID-19 инфекция у пациентов с множественной миеломой (обзорная статья) / В. В. Галанин, И. В. Демко, В. И. Бахтина // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – № 4 (28). – С. 116–127.

15. Гематология: национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына. — 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 916 с.

16. Грибковые синуситы у онкогематологических больных (анализ данных регистров и обзор литературы) / А. О. Чарушин, С. Н. Хостелиди, О. В. Шадринова, и др. // Российская оториноларингология. – 2025. – Т. 24, № 3. – С. 110–119.

17. Давыдкин, И. Л. Инфекционные осложнения при множественной миеломе в условиях современной эпидемиологической обстановки: обзор литературы / И. Л. Давыдкин, Е. В. Мордвинова, Т. П. Кузьмина // Клиническая онкогематология. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 386–390.

18. Диагностика заболеваний системы крови: практическое руководство / под ред. Е. Н. Паровичниковой, И. В. Гальцевой. – М.: НМИЦГ; ИД «Практика», 2024. – 559 с.

19. Долгосрочная динамика эпидемиологических показателей ряда хронических лейкозов и лимфом в городе Москве до, во время и после пандемии но-

вой коронавирусной инфекции COVID-19 / О. Ю. Виноградова, М. В. Черников, А. Л. Неверова, и др. // Современная онкология. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 149–158.

20. Домникова, Н. П. Внутрибольничные пневмонии: патоморфогенез, особенности клиники и терапии, критерии прогноза / Н. П. Домникова, Л. Д. Сидорова, Г. И. Непомнящих. – М. : РАМН, 2003. – 287 с.

21. Зинченко, А. В. Covid-19 в гематологическом стационаре, течение и исходы / А. В. Зинченко, В. С. Лим, Е. В. Крюков // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2021. – Т. 7, № 2. – С. 131–141.

22. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.

23. Значение коморбидности для больных хроническим лимфолейкозом / Е. И. Емелина, Г. Е. Гендлин, И. Г. Никитин, и др. // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 10S. – С. 51–60.

24. Зотина, Е. Н. Инфекционные осложнения у больных хроническим лимфолейкозом на фоне лечения алемтузумабом / Е. Н. Зотина, О. В. Малых, Т. П. Загоскина // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9-3. – С. 404–407.

25. Игнатьева, Е. В. Возможности экстренной профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 у гематологических пациентов / Е. В. Игнатьева, С. П. Казаков, О. А. Рукавицын // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 3. – С. 39–44.

26. Игнатьева, Е. В. Особенности состояния иммунной системы у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших COVID-19 / Е. В. Игнатьева, О. А. Рукавицын, С. П. Казаков // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024. – Т. 17, № S2. – С. 54–55.

27. Игнатьева, Е. В. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и состояние гуморального иммунного ответа у пациентов с гематологическими злокачественными опухолями / Е. В. Игнатьева, О. А. Рукавицын, С. П. Казаков // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024. – Т. 17, № 4. – С. 415–421.

28. Игнатъева, Е. В. Изменения в клеточном звене иммунитета у пациентов с заболеваниями системы крови, перенесших COVID-19 / Е. В. Игнатъева, С. П. Казаков, О. А. Рукавицын // Вестник гематологии. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 17–20. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=80455875> (дата обращения: 11.02.2026).
29. Идентификация редких видов *aspergillus spp.* при инвазивном аспергиллезе легких / Н. Р. Хабибуллин, А. О. Мальчикова, С. А. Хрульнова, и др. // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69, № 2 S1. – С. 352.
30. Инфекции у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани: эффект внедрения стационарной защитной среды в отделении гематологии / И. О. Стома, И. А. Исков, И. Ю. Лендина, и др. // Медицинский журнал. – 2018. – № 3 (65). – С. 126–129.
31. Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой в период первого курса химиотерапии / А. А. Новикова, Г. А. Клясова, Е. О. Грибанова, и др. // Онкогематология. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 63–75.
32. Инфекции кровотока у больных с заболеваниями системы крови / А. А. Новикова, Г. А. Клясова, А. В. Фёдорова, и др. // Гематология и трансфузиология. – 2023. – Т. 68, № S2. – С. 25–26.
33. Инфекция кожи и мягких тканей, вызванная мицелиальными грибами *Fusarium proliferatum* и *Acremonium spp.*, у пациентки с первичной кожной γ/δ Т-клеточной лимфомой до начала лечения / Р. Р. Абдурашидова, Л. Г. Горенкова, Я. К. Мангасарова, и др. // Гематология и трансфузиология. – 2023. – Т. 68, № S2. – С. 35.
34. Инфекции, вызванные *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, у больных с гематологическими заболеваниями / Г. А. Клясова, С. А. Хрульнова, А. А. Новикова, и др. // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69, № 2 S1. – С. 46–47.
35. Исследование ELEVATE-RR – первое сравнительное исследование ингибиторов тирозинкиназы Брутона (акалабрутиниба и ибрутиниба) у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом высокого риска, ранее получавших терапию / Т. Е. Бялик, В. И. Воробьев, В. А. Ионин, и др. // Современная онкология.

– 2021. – Т. 23, № 3. – С. 404–406.

36. Кассирский, И. А. Хронический лимфолейкоз / И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев // Клиническая гематология. – 4-е изд., перераб. и доп. – М., 1970. – С. 412–421.

37. Кислова, М. И. Комбинация ибрутиниба и венетоклакса в лечении пациентов с ХЛЛ и комплексным кариотипом / М. И. Кислова, Е. А. Дмитриева, Е. В. Наумова, и др. // Гематология и трансфузиология. — 2024. – Т. 69, № 2 S1. – С. 236–237.

38. Климович, А. М. Методы лучевой визуализации при множественной миеломе / А. М. Климович, Г. Е. Труфанов, Г. Н. Салогуб // Российский журнал персонализированной медицины. – 2025. – Т. 5, № 6. – С. 462–480.

39. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / под ред. М. А. Волковой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2007. – 1118 с.

40. Клиническая эффективность даратумумаба в монотерапии рецидивов и рефрактерной множественной миеломы / С. С. Бессмельцев, Е. В. Карягина, Е. Ю. Илюшкина, и др. // Клиническая онкогематология. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 25–32.

41. Клинический случай применения помалидомида в поддерживающей терапии после salvage аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток у пациента с рецидивирующей множественной миеломой / С. В. Семочкин, В. В. Лунин, М. А. Вернюк, и др. // Онкогематология. – 2023. – Т. 18, № 4. – С. 51–57.

42. Клинические особенности и критерии прогноза бактериальных пневмоний у больных хроническим лимфолейкозом / В. В. Войцеховский, А. А. Синюк, М. В. Саяпина, и др. // Амурский медицинский журнал. – 2024. – Т. 12, № 1(36). – С. 5–16.

43. Клясова, Г. А. Антимикробная терапия / Г. А. Клясова, В. А. Охмат // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. – М. : НМИЦ Гематологии, 2018. – Т. 2. – С. 1067–1114.

44. Клясова, Г. А. Структура инвазивных микозов в гематологии / Г. А. Клясова, А. О. Мальчикова, И. Н. Фролова, Е. Н. Паровичникова // Гематология и трансфузиология. – 2023. – Т. 68, № S2. – С. 35–36.

45. Клясова, Г. А. *Klebsiella pneumoniae* – приоритетный возбудитель тяжелых инфекций в гематологии / Г. А. Клясова, А. А. Новикова, А. В. Федорова. // Клеточная терапия и трансплантология. – 2025. – Т. 14, № S1. – С. 22–23.

46. Козак, Д. М. Клинико-гематологическая характеристика и осложнения больных хроническим лимфолейкозом в Астраханской области / Д. М. Козак, Е. Г. Овсянникова // Астраханский медицинский журнал. – 2024. – Т. 19, № 1. – С. 85–92.

47. Комбинация бендамустина и ритуксимаба в терапии рецидивирующего и рефрактерного хронического лимфолейкоза: результаты ретроспективного исследования / С. В. Семочкин, Е. Г. Аршанская, О. Д. Захаров, и др. // Онкогематология. – 2015. – № 1. – С. 16–23.

48. Комбинация ибрутиниба и венетоклакса в терапии хронического лимфолейкоза: обзор последних данных клинических исследований / А. А. Петренко, М. И. Кислова, Е. А. Дмитриева, и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 37–45.

49. Константинова, Т. С. Лечение и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями / Т. С. Константинова, Г. А. Клясова, К. Д. Капланов // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний / под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. – 2018. – С. 289–311.

50. Кунбазаров, З. А. Особенности диагностики и лечения инфекционных осложнений у больных множественной миеломой после аутологичной трансплантации костного мозга / З. А. Кунбазаров // Молодой ученый. – 2019. – № 7 (245). – С. 139–142.

51. Лучинин, А. С. Очень хорошая частичная ремиссия – предиктор выживаемости без прогрессирования пациентов с множественной миеломой / А. С. Лучинин, С. В. Семочкин // Онкогематология. – 2024. – Т. 19, № 1. – С. 51–55.

52. Лучинин, А. С. Современная стратегия и принципы лечения больных множественной миеломой (обзор литературы) / А. С. Лучинин, А. А. Семенова, С.

В. Семочкин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2025. – Т. 18, № 2. – С. 153–162.

53. Мальчикова, А. О. Значения индекса оптической плотности галактоманнана у разных видов *aspergillus*, выделенных из жидкости бронхоальвеолярного лаважа от больных инвазивным аспергиллезом / А. О. Мальчикова, И. Н. Фролова, Г. А. Клясова // Гематология и трансфузиология. – 2023. – Т. 68, № S2. – С. 40.

54. Множественная миелома: ответ на лечение и выживаемость пациентов по данным промежуточного анализа российского наблюдательного ретроспективно-проспективного многоцентрового когортного исследования (MULTISPECT) / В. В. Птушкин, М. А. Кунст, Т. А. Митина, и др. // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 7. – С. 827–835.

55. Множественная миелома : клинические рекомендации : утверждены Мин-вом здравоохранения Рос. Федерации : одобрены Науч.-практ. Советом Минздрава РФ : ID: 144_2 : год утверждения 2024 / Ассоц. онкологов России, Нац. гематол. о-во, Регион. обществ. орг. «О-во онкогематологов». – Москва, 2024. – 124 с.

56. Множественная миелома: ретроспективный анализ клинических исходов на основе регистра пациентов ГБУЗ «МКНИЦ больница 52 ДЗМ» (2022–2025) / Е. Н. Мисюрина, Е. Н. Зотина, С. М. Гаджиева, и др. // Онкогематология. – 2025. – Т. 20, № 4. – С. 41–50.

57. Муравьева, Е. А. Поражения кожи при хроническом лимфолейкозе / Е. А. Муравьева, О. Ю. Олисова, Е. А. Никитин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 4. – С. 4–8.

58. Никитин, Е. А. Ибрутиниб в лечении хронического лимфолейкоза / Е. А. Никитин // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т. 10, № 3. – С. 282–286.

59. Новикова, А. А. Инфекционные осложнения у больных с впервые диагностированной множественной миеломой при проведении противоопухолевой терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 / А. А. Новикова. – М., 2019. – 27 с.

60. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / под ред. Б. Р. Гельфанда. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицинское информационное агентство, 2016. – 176 с.

61. Основные терапевтические подходы к ведению больных онкогематологического профиля с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / Е. Н. Мисюрина, Е. А. Барях, Н. Ф. Фролова, и др. // Онкогематология. – 2023. – Т. 18, № S. – С. 10–39. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=59464180> (дата обращения 19.01.2026).

62. Особенности диагностики и лечения пневмонии у онкогематологических больных при агранулоцитозе / В. В. Войцеховский, Ю. С. Ландышев, С. Ю. Ландышев, и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 27–30.

63. Особенности диагностики и лечения пневмонии у больных множественной миеломой / В. В. Войцеховский, Ю. С. Ландышев, А. А. Григоренко, и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 50. – С. 23–29.

64. Особенности течения COVID-19 у пациентов с иммунодепрессивным состоянием, вызванным онкогематологическими заболеваниями / Т. Г. Волк, Я. К. Вдовкина, В. А. Жилина, и др. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 154–161.

65. Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями / Н. А. Романенко, Е. Р. Шилова, Л. В. Стельмашенко, и др. // Клиническая онкогематология. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 101–108.

66. Писаревская, О. Н. Моноклональный иммуноглобулин – прогностический фактор тяжести остеодеструктивного синдрома при парапротеинемических гемобластозах и макроглобулинемии Вальденстрема / О. Н. Писаревская, С. А. Алексеев, О. А. Рукавицын // Онкогематология. – 2024. – Т. 19, № 1. – С. 56–69.

67. Писаревская, О. Н. Взаимосвязь тяжести повреждения почек, анемического и остеодеструктивного синдромов с типом и уровнем секреции парапротеина у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями / О. Н. Писарев-

ская, О. А. Рукавицын // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024. – Т. 17, № S2. – С. 27–29.

68. Писаревская, О. Н. Взаимосвязь типа и количества моноклонального иммуноглобулина с тяжестью анемического синдрома у больных с плазмоклеточными новообразованиями и другими заболеваниями с парапротеинемией / О. Н. Писаревская, О. А. Рукавицын // Клиническая медицина. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 208–216.

69. Поддубная, И. В. Промежуточные результаты многоцентрового наблюдательного клинического исследования стратегий лечения хронического лимфоцитарного лейкоза / мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы в России / И. В. Поддубная, В. В. Птушкин // Современная онкология. – 2025. – Т. 27, № 2. – С. 72–79.

70. Поздний экстрамедуллярный рецидив множественной миеломы с преимущественным поражением двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы (клиническое наблюдение и мини-обзор) / О. А. Рукавицын, Е. В. Крюков, В. Н. Троян, и др. // Онкогематология. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 27–39.

71. Поп, В. П. Множественная миелома и родственные ей заболевания / В. П. Поп, Г. К. Козлов, В. В. Правосудов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 224 с.

72. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении / Д. Д. Сакаева, К. Е. Борисов, И. С. Булавина, и др. // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3s2. – С. 55–63.

73. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении / Д. Д. Сакаева, К. Е. Борисов, И. С. Булавина, и др. // Практические рекомендации RUSSCO. – 2023. – Ч. 2. – Т. 13. – С. 60–68.

74. Практическое руководство по диагностике и мониторингу остаточной болезни при множественной миеломе методом многоцветной проточной цитофлуориметрии / И. В. Гальцева, Л. П. Менделеева, К. А. Никифорова, и др. М. : Наука, 2024. – 120 с.

75. Проблема коморбидности при лечении больных хроническим лимфолейкозом / В. В. Войцеховский, Т. В. Есенина, Е. А. Филатова, и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – № 3. – С. 18–22.

76. Прогностическое значение иммунофенотипических особенностей плазматических клеток у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, получавших лечение на основе ингибитора протеасомы первого поколения бортезомиба / Г. Н. Салогуб, Е. Б. Русанова, М. В. Горчакова, и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. – Т. 15, № 4. – С. 377–387.

77. Прогностическое значение уровня лактата и сатурации центральной венозной крови у онкогематологических пациентов с нейтропенией IV степени и сепсисом / Е. А. Смольякова, Е. С. Михайлов, А. А. Тлевцежева, и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16, № S1. – С. 66–67.

78. Противогрибковая профилактика в период до приживления трансплантата у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / Д. А. Миронова, Г. А. Клясова, Л. А. Кузьмина, и др. // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69, № 2 S1. – С. 63–64.

79. Птушкин, В. В. Изатуксимаб, помалидомид и дексаметазон в терапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы в реальной клинической практике / В. В. Птушкин, Ю. Б. Кочкарева, Е. А. Сухова, Е. А. Никитин // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96, № 12. – С. 1182–1189.

80. Распространённость бактериемии и кандидемии у пациентов с гемобластозами при *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции в отделении реанимации и интенсивной терапии / Е. А. Богураев, А. А. Бугаков, А. А. Плоскирева, и др. // Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России : материалы XVIII научно-практической конференции. – Краснодар, 2025. – С. 26–27.

81. Резолюция Совета экспертов по особенностям терапии множественной миеломы в условиях пандемии COVID-19 // Онкогематология. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 108–112.

82. Результаты лечения пациентов с рецидивами ХЛЛ ибрутинибом: анализ 457 случаев / Е. А. Дмитриева, М. И. Кислова, Е. Е. Маркова, и др. // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69, № 2 S1. – С. 37–38.
83. Рекомендации по профилактике инфекционных осложнений среди реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: клинические рекомендации. – М., 2017. – 66 с.
84. Ретроспективный анализ подходов к лечению пациентов с первыми рецидивами множественной миеломы в России / С. В. Семочкин, Т. А. Митина, П. А. Зейналова, и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024. – Т. 17, № S2. – С. 21–23.
85. Роль ингибиторов тирозинкиназы Брутона II поколения в лечении хронического лимфолейкоза. Резолюция / И. В. Поддубная, Т. Е. Бялик, Н. Н. Глонина, и др. // Современная онкология. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 45–47.
86. Роль аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с POEMS-синдромом: обзор литературы и собственные данные / А. В. Попова, М. В. Соловьев, А. В. Абакумова, и др. // Онкогематология. – 2025. – Т. 20, № 1. – С. 12–22.
87. Рукавицын, О. А. Множественная миелома и родственные заболевания / О. А. Рукавицын, Г. И. Сидорович. – М. : БИНОМ, 2006. – 212 с.
88. Руководство по гематологии / под ред. А. И. Воробьева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М., 2003. – Т. 2. – 277 с.
89. Салогуб, Г. Н. Осложнения множественной миеломы и методы их коррекции / Г. Н. Салогуб // Вестник гематологии. – 2014. – Т. X, № 3. – С. 39–50.
90. Семочкин, С. В. Механизмы действия противоопухолевых иммуномодуляторов – от тератогенности к терапии множественной миеломы / С. В. Семочкин // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № 2. – С. 240–260.
91. Семочкин, С. В. CAR T-клеточная терапия множественной миеломы по материалам конгрессов ASH-2021 и ASCO-2022 / С. В. Семочкин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 1–13.

92. Семочкин, С. В. Перспективы применения иммуномодулирующих препаратов и модуляторов цереблон Е3-лигазы в лечении множественной миеломы / С. В. Семочкин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 229–241.

93. Семочкин, С. В. Помалидомид в терапии рецидивирующей /рефрактерной множественной миеломы / С. В. Семочкин // Современная онкология. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 159–167.

94. Семочкин, С. В. Плазмоклеточные опухоли в гематологических классификациях 2022 г.: WHO-НАЕМ5 (ВОЗ, 5-й пересмотр) и ICC (Международная консенсусная классификация). Взгляд клинициста / С. В. Семочкин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024. – Т. 17, № 2. – С. 94–108.

95. Семочкин, С. В. Функциональное излечение как новая концепция терапии множественной миеломы / С. В. Семочкин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2025. – Т. 18, № 2. – С. 105–120.

96. Семочкин, С. В. Макроглобулинемия Вальденстрема: учебное пособие / С. В. Семочкин, Н. В. Фетисова, С. А. Румянцев. – СПб.: Научное издание, 2026. – 82 с.

97. Синюк, А. А. Клинические особенности и критерии прогноза бактериальной пневмонии у больных гемобластозами : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.29 / А. А. Синюк. – Благовещенск, 2022. – 163 с.

98. Синюк, А. А. Клинические особенности и критерии прогноза бактериальных пневмоний у больных множественной миеломой / А. А. Синюк, В. В. Войцеховский, И. В. Якименко // Амурский медицинский журнал. – 2023. – № 2 (35). – С. 13–23.

99. Смирнова, О. В. Клинико-иммунологические особенности инфекционных осложнений у больных множественной миеломой / О. В. Смирнова, В. Т. Манчук, Ю. Н. Агилова // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70, № 5. – С. 534–540.

100. Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови: практическое руководство / Национальный медицинский исследовательский

центр гематологии ; под ред. Е. Н. Паровичниковой, Г. М. Галстяна. – М. : НМИЦ гематологии ; Практика, 2024. – 510 с.

101. Сопроводительная терапия множественной миеломы / В. В. Птушкин, Е. А. Никитин, Е. С. Михайлов, А. Л. Неверова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2025. – 192 с.

102. Сравнительная активность *in vitro* цефтазидима/авибактама и других антибиотиков в отношении *klebsiella pneumoniae* с продукцией карбапенемаз и *pseudomonas aeruginosa*, выделенных из гемокультуры у больных с гематологическими заболеваниями: результаты многоцентрового исследования / А. В. Фёдорова, Г. А. Клясова, С. А. Хрульнова, и др. // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69, № 2 S1. – С. 350–351.

103. Статистический анализ в построении прогностической модели для пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и COVID-19 (опыт ГБУЗ ГКБ № 52) / Ю. Ю. Поляков, Е. А. Барях, Е. Н. Мисюрина, и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2024. – Т. 17, № S2. – С. 29–32.

104. Терапия пациентов с хроническим лимфолейкозом в период пандемии COVID-19 / В. В. Войцеховский, Т. В. Есенина, К. М. Мишкурова, и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2024. — Вып. 92. — С. 107–116.

105. Терехова, Е. О. Трудности диагностики инвазивного микоза паренхиматозных органов / Е. О. Терехова, Л. Г. Горенкова, А. А. Новикова // Клеточная терапия и трансплантология. – 2025. – Т. 14, № S1. – С. 48–49.

106. Торопова, И. Ю. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластозами на фоне программной химиотерапии : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.21 / И. Ю. Торопова. – М., 2015. – 89 с.

107. Торшина, Ю. С. Инфекционные осложнения у больных хроническим лимфолейкозом при лечении ингибиторами тирозинкиназы Брутона / Ю. С. Торшина, Н. Б. Серебряная // Медицинский академический журнал. – 2021. – Т. 21, № 3. – С. 15–27.

108. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Практическое руководство / под ред. Е. Н. Паровичниковой, Т. В. Гапоновой, М. Ю. Дрокова. – М. : Практика, 2024. – 640 с.

109. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с инвазивным микозом в анамнезе / Д. А. Миронова, Г. А. Клясова, Л. А. Кузьмина, и др. // Клеточная терапия и трансплантология. – 2025. – Т. 14, № S1. – С. 27–28.

110. Тутаева, В. В. Смешанный тип плазмоцитом с множественной миеломой: терапия и прогноз / В. В. Тутаева, О. А. Рукавицын, Е. В. Игнатьева // Медицинский вестник ГВКГ им. Н. Н. Бурденко. – 2023. – № 1 (11). – С. 55–62.

111. Факторы риска инфекционных осложнений у взрослых пациентов гематологического профиля на фоне химиотерапии: результаты проспективного когортного исследования / И. О. Стома, И. А. Карпов, И. А. Искров, и др. // Клиническая инфектология и паразитология. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 175–181.

112. Хроническая болезнь почек : учебное пособие / Ю. В. Лаврищева, О. О. Большакова, Г. Н. Салогуб, И. Г. Пахомова. – Санкт-Петербург : НМИЦ имени В. А. Алмазова, 2024. 125 с.

113. Хронический лимфолейкоз / В. В. Войцеховский, Т. В. Заболотских, С. С. Целуйко, и др. – Благовещенск : ИПК «Одеон», 2015. – 187 с.

114. Хронический лимфолейкоз в сочетании с COVID-19: особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза / О.Л. Кочнева, Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина, и др. // Онкогематология. – 2023. – Т. 18, № 4, прил. (Suppl). – С. 64-73.

115. Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение / под ред. Е. А. Никитина, В. В. Птушкина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 480 с.

116. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов : клинические рекомендации / разработ. Общероссийской общественной организацией «Российское гематологическое общество» ; одобр. Научно-практическим Советом Минздрава РФ. – Москва, 2024. – 79 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669_1 (дата обращения: 11.05.2026).

117. Чувствительность *candida spp.* – возбудителей инвазивного кандидоза: результаты 18-летнего многоцентрового исследования / А. О. Мальчикова, И. Н.

Фролова, И. В. Молчанова, и др. // Гематология и трансфузиология. – 2023. – Т. 68, № S2. – С. 39.

118. Чувствительность к антимикробным препаратам разных сиквенс-типов *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз, выделенных при инфекции кровотока у больных с гематологическими заболеваниями / С. А. Хрульнова, А. В. Фёдорова, И. Н. Фролова, и др. // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69, № 2 S1. – С. 357–358.

119. Чувствительность к антимикробным препаратам *Enterococcus spp.*, выделенных из гемокультуры у больных с заболеваниями системы крови / А. В. Федорова, Г. А. Клясова, И. Н. Фролова, и др. // Клеточная терапия и трансплантология. – 2025. – Т. 14, № S1. – С. 54–56.

120. Шналиева, Н. А. Кардиотоксичность ингибиторов протеасом при лечении множественной миеломы: обзор литературы и собственные данные / Н. А. Шналиева, Г. Н. Салогуб // Медлайн.Ру. – 2022. – Т. 23, № 1. – С. 246–261.

121. Штыркова, С. В. Инфекции мягких тканей перианальной области у больных опухолевыми заболеваниями системы крови / С. В. Штыркова, К. И. Данищян // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69, № 1. – С. 52–65.

122. Этиология инвазивного кандидоза у больных с гематологическими заболеваниями и без гематологических заболеваний: результаты проспективного многоцентрового исследования в России / А. О. Мальчикова, И. В. Молчанова, О. Ю. Куцевалова, и др. // Гематология и трансфузиология. – 2023. – Т. 68, № S2. – С. 38.

123. Этиология первого эпизода инфекций кровотока у больных при разных вариантах противоопухолевой терапии и разных гематологических заболеваниях / А. А. Новикова, А. В. Фёдорова, С. А. Хрульнова, и др. // Гематология и трансфузиология. – 2024. – Т. 69, № 2 S1. – С. 127–128.

124. Этиология повторных эпизодов инфекций кровотока у больных с заболеваниями системы крови. Совпадают возбудители инфекции кровотока при повторных эпизодах в сравнении с первым? / А. А. Новикова, Г. А. Клясова, Л. Л. Сперанская, и др. // Клеточная терапия и трансплантология. – 2025. – Т. 14, № S1. – С. 33–34.

125. Эффективное использование венетоклакса у пациента с ранним рецидивом множественной миеломы с транслокацией t(11;14) и делецией гена TP53 с тромбозами и сердечно-сосудистыми заболеваниями (клиническое наблюдение и мини-обзор) / О. А. Рукавицын, В. П. Поп, П. И. Симашова, и др. // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2024. – Т. 10, № 3. – С. 404–413. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=72799674> (дата обращения: 20.01.2026).

126. Эффективность комбинации бортезомиба, леналидомида и дексаметазона в качестве индукционной терапии у больных множественной миеломой, осложненной терминальной почечной недостаточностью / С. В. Семочкин, Е. И. Желнова, В. И. Казей, и др. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. — 2024. — Т. 17, № 4. — С. 360–369.

127. Яковлев, С. В. Нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей / С. В. Яковлев, М. П. Суворова // Урология. – 2016. – № 3, Приложение 3. – С. 43.

128. Яралиева, И. Б. Оценка коморбидности у пациентов с впервые выявленным хроническим лимфолейкозом / И. Б. Яралиева, Ф. А. Орлов, Л. В. Сароянц, О. А. Рукавицын // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2025. – Т. 11, № 3. – С. 266–275. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=82926106> (дата обращения: 12.03.2026)

129. Яралиева, И. Б. Оценка влияния химиотерапии на коморбидность у пациентов с хроническим лимфолейкозом / И. Б. Яралиева, Ф. А. Орлов, Л. В. Сароянц, и др. // Астраханский медицинский журнал. – 2026. – Т. 21, № 1. – С. 72–80. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=89236256> (дата обращения: 12.03.2026).

130. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariant survival analysis / J. L. Binnet, A. Auquer, G. H. Dighiero et al. // Cancer. – 1981. – Vol. 48, Iss. 1. – P. 198–206.

131. A predictive model for risk of early grade ≥ 3 infection in patients with multiple myeloma not eligible for transplant: analysis of the FIRST trial / C. Dumontet, C. Hulin, M. A. Dimopoulos et al. // Leukemia. – 2018. – Vol. 32, № 6. – P. 1404–1413.

132. A specific CD44^{lo}CD25^{lo} regulatory T cell subset inhibits the antileukemic immune response and promotes progression in a mouse model of chronic lympho-

cytic leukemia / A. Goral, M. Firchuk, K. Fidy et al. // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 781364.

133. A tertiary center experience of multiple myeloma patients with COVID-19: lessons learned and the path forward / B. Wang, O. Van Oekelen, T. H. Mouhieddine et al. // *Journal of Hematology and Oncology*. – 2020. – Vol. 13, № 1. – P. 94.

134. Activated CLL cells regulate IL-17F-producing Th17 cells in a miR155-dependent and outcome-dependent manner / B. Jung, G. Ferrer, Y. Chiu et al. // *JCI Insight*. – 2022. – Vol. 7, № 12. – P. e158243.

135. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data / P. Ballakas, M. Mattsson, A. Hadzidimitriou et al. // *Lancet Oncology*. – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. 779–790.

136. Analysis of Herpes Zoster Events Among Bortezomib-Treated Patients in the Phase III APEX Study / A. Chanan-Khan, P. Sonneveld, M. W. Schuster et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26, № 29. – P. 4784–4790.

137. Analysis of risk of serious infections in 706 patients with chronic lymphocytic leukemia / A. Visentin, N. Compagno, M. Castelli et al. // *Blood*. – 2014. – Vol. 124, № 21. – P. 3321.

138. Andersen, M. A. Epidemiology of bloodstream infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: a longitudinal nationwide cohort study / M. A. Andersen, K. E. Moser, J. Lundgren, C. U. Niemann // *Leukemia*. – 2019. – Vol. 33, № 3. – P. 662–670.

139. Antibody Deficiency Secondary to Chronic Lymphocytic Leukemia: Should Patients be Treated with Prophylactic Replacement Immunoglobulin? / F. Dhalala, M. Lucas, A. Schuh et al. // *Journal of Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 34. – P. 277–282.

140. Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia / H. Parry, G. McIlroy, R. Bruton et al. // *Blood Cancer Journal*. – 2021. – Vol. 11, № 7. – P. 136.

141. APACHE II: a severity of disease classification system / W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner et al. // *Critical Care Medicine*. – 1985. – Vol. 13, no. 10. – P. 818-829.

142. Assessing Second Primary Malignancies Among Treated and Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Using Real-World Data from the United States / S. Ailawadhi, A. Ravelo, K. D. Ng et al. // *Journal of Comparative Effectiveness Research*. – 2024. – Vol. 13, № 2. – P. e230119.

143. Bacterial colonization in patients with chronic lymphocytic leukemia and factors associated with infections and colonization / I. Korona-Glowniak, E. Grywalska, A. Grzegorzczak et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, № 6. – P. 861.

144. Bruno, G. The Revival of an "Old" Marker: CD4/CD8 Ratio / G. Bruno, A. Saracino, L. Monno // *AIDS Review*. – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 81–88.

145. Case report of fludarabine-associated ectopic atrial bradycardia and literature review on fludarabine-induced bradycardia / S. Kong, S. Nagraj, D. L. Cooper et al. // *Cardio-Oncology*. – 2024. – Vol. 10, № 1. – P. 50.

146. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat et al. // *Annals of Oncology*. – 2021. – Vol. 32, Iss. 1. – P. 23–33.

147. Clinical characteristics and risk factors of infections in patients with multiple myeloma / L. Zhang, L. Chen, Y. Wang et al. // *Chinese Journal of Hematology*. – 2014. – Vol. 35, № 8. – P. 713–717.

148. Clinical characteristics and outcome of multiple myeloma patients with concomitant COVID-19 at Comprehensive Cancer Centers in Germany / M. Engelhardt, K. Shoumariyeh, A. Rösner et al. // *Haematologica*. – 2020. – Vol. 105, № 12. – P. 2872–2878.

149. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study / N. M. Kuderer, T. K. Choueiri, D. P. Shah et al. // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10241. – P. 1907–1918.

150. Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European cancer patients / D. J. Pinato, A. Zambelli, J. Aguilar-Company et al. // *Cancer Discovery*. – 2020. – Vol. 10, № 10. – P. 1465–1474.

151. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set / A. Chari, M. K. Samur, J. Martinez-Lopez et al. // *Blood*. – 2020. – Vol. 136, № 26. – P. 3033–3040.

152. Clinical features and treatment strategy for patients with multiple myeloma during the COVID-19 pandemic / V. N. Yakimets, E. N. Misyurina, E. I. Zhelnova et al. // *Oncohematology*. – 2024. – Vol. 19, № 4. – P. 86–90.

153. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults / S. Johnson, V. Lavergne, A. M. Skinner et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 73, № 5. – P. e1029–e1044.

154. CLL Society. CLL patients recommended for second 2024-25 COVID vaccine [Electronic resource]. – October 2024. – URL: <https://cllsociety.org/2024/10/ll-patients-recommended-for-second-2024-25-covid-vaccine/> (дата обращения: 23.03.2026).

155. Comorbidity and cause of death in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) / P. Strati, K. Chaffe, S. Achenbach et al. // *Cancer Research*. – 2015. – Vol. 75, № 15 Supplement. – P. 5267.

156. COVID-19 and Multiple Myeloma: Frequently Asked Questions (Version 2.1; last updated January 22, 2021) [Electronic resource] / S. V. Rajkumar, M. Cavo, J. Mikhael et al. – URL: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-multiple-myeloma> (дата обращения: 03.04.2026).

157. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers / T. Haitao, J. V. Vermunt, J. Abeykoon et al. // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2020. – Vol. 95, № 10. – P. 2189–2203.

158. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management / C. Liu, Y. Zhao, D. Okwan-Duodu et al. // *Cancer Biology and Medicine*. – 2020. – Vol. 17, № 3. – P. 519–527.

159. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study / M. C. Garassino, J. G. Whisenant, L. C. Huang et al. // *The Lancet Oncology*. – 2020. – Vol. 21, № 7. – P. 914–922.

160. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL

Campus / L. Scarfo, T. Chatzikonstantinou, G. M. Rigolin et al. // *Leukemia*. – 2020. – Vol. 34, № 9. – P. 2354–2363.

161. COVID-19 severity and mortality in patients with CLL: an update of the international ERIC and Campus CLL study / T. Chatzikonstantinou, A. Kapetanakis, L. Scarfo et al. // *Leukemia*. – 2021. – Vol. 35, № 12. – P. 3444–3454.

162. COVID-19 in patients with CLL: improved survival outcomes and update on management strategies / L. E. Roeker, T. A. Eyre, M. C. Thompson et al. // *Blood*. – 2021. – Vol. 138, № 18. – P. 1768–1773.

163. Covid-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: clinical outcome and B- and T-cell immunity during 13 months in consecutive patients / L. Blixt, G. Bogdanovic, M. Buggert et al. // *Leukemia*. – 2022. – Vol. 36, № 2. – P. 476–481.

164. Cryptococcal sinusitis in a patient with multiple myeloma: a case report / M. J. Hasan, M. M. Rahman, M. Haque et al. // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. e19860.

165. Cytogenetic risk in patients with newly diagnosed multiple myeloma / T. Obukhova, M. Soloviov, M. Soloviova et al. // *HemaSphere*. – 2025. – Vol. 9, № S1. – P. 1026–1028.

166. Cytomegalovirus infection and outcome in immunocompetent patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis / X. Li, Y. Huang, Z. Xu et al. // *BMC Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 289.

167. DeBast, S. B. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection / S. B. DeBast, M. Bauer, E. J. Kuiper // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2014. – Vol. 20, № S2. – P. 1–26.

168. Dhakal, B. Multiple myeloma and COVID-19 / B. Dhakal, A. D'Souza, S. Chhabra, P. Hari // *Leukemia*. – 2020. – Vol. 34, № 7. – P. 1961–1963.

169. Efficacy and safety of new-generation Bruton tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a systematic review and meta-analysis / S. Yin, S. Zheng, W. Zhang et al. // *Annals of Hematology*. – 2024. – Vol. 103, № 7. – P. 2231–2244.

170. Endothelial injury and dysfunction with emerging immunotherapies in multiple myeloma, the impact of COVID-19, and endothelial protection with a focus on the evolving role of defibrotide / C. C. Mo, E. Richardson, E. Calabretta et al. // *Blood Reviews*. – 2024. – P. 101218.

171. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma / S. A. Padala, A. Barsouk, A. Barsouk et al. // *Medical Sciences*. — 2021. — Vol. 9, № 1. – P. 3.

172. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia / D. Averbuch, C. Orasch, C. Cordonnier et al. // *Haematologica*. – 2013. – Vol. 98, № 12. – P. 1826–1835.

173. Evolution of the evidence for the management of COVID-19 in hematologic malignancies: a systematic literature review of remdesivir / E. Mozaffari, M. Bartolletti, J. J. Malin et al. // *Blood*. – 2024. – Vol. 144, Supplement 1. – P. 7750.

174. Examining the immunological responses to COVID-19 vaccination in multiple myeloma patients: a systematic review and meta-analysis / H. Harandi, P. Fallahtafi, A. Karimi et al. // *BMC Geriatrics*. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 411.

175. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia / K. R. Rai, B. L. Peterson, F. R. Appelbaum et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 343, № 24. – P. 1750–1757.

176. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Metapneumovirus, Rhinovirus, and Coronavirus / H. H. Hirsch, R. Martino, K. N. Ward et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 56, № 2. – P. 258–266.

177. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - 2023. - URL: <https://goldcopd.org/> (дата обращения: 03.04.2026).

178. Harel, R. COVID-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: what have we learned? / R. Harel, G. Itchaki // *PubMed*. – 2023. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37820599/> (дата обращения: 23.03.2026).

179. Harel, R. COVID-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: what have we learned? / R. Harel, G. Itchaki // *Acta Haematologica*. – 2024. – Vol. 147, № 1. – P. 62–74.

180. Hatashima, A. BTK inhibitors: moving forward in the treatment of chronic lymphocytic leukemia / A. Hatashima, M. Shadman // *Expert Review of Hematology*. – 2024. – Vol. 17, № 10. – P. 687–703.

181. Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia in the setting of respiratory failure from severe COVID-19 infection: Case report and literature review / A. Y. Lin, M. J. Cuttica, M. G. Ison, L. I. Gordon // *eJHaem*. – 2020. – Vol. 1, № 2. – P. 596–600.

182. Ibrutinib protects T cells from proliferative-induced senescence in patients with CLL / J. E. Davis, S. Sharp, K. Mason et al. // *Journal of Translational Medicine*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 473.

183. Ibrutinib in early chronic lymphocytic leukemia: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase III CLL12 study / P. Langerbeins, S. Robrecht, P. Nieper et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2025. – Vol. 43, № 4. – P. 392–402. – DOI 10.1200/JCO.24.00975.

184. Ignateva, E. Prevention of COVID-19 development in patients with hematological pathology receiving monoclonal antibody therapy / E. Ignateva, O. Rukavitsyn, S. Kazakov // *Clinica Chimica Acta*. – 2024. – Vol. 558. – P. 118358.

185. Impact of the duration of antiviral prophylaxis on rates of varicella-zoster virus reactivation disease in autologous hematopoietic cell transplantation recipients / Q. Truong, L. Veltri, A. S. Kanate et al. // *Annals of Hematology*. – 2013. – Vol. 93, № 4. – P. 677–682.

186. Impact of COVID-19 in patients with multiple myeloma based on a global data network / J. Martinez-Lopez, G. Hernandez-Ibarburu, R. Alonso et al. // *Blood Cancer Journal*. – 2021. – Vol. 11, № 12. – P. 198.

187. Improved survival for patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia in the era of chemoimmunotherapy: a Danish population-based study of 10 455 patients / C. da Cunha Bang, J. Simonsen, K. Rostgaard et al. // *Blood Cancer Journal*. – 2016. – Vol. 6, № 11. – P. e499.

188. Improved efficacy and safety of zanubrutinib compared with ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) in China: the ALPINE subgroup / Q. Zhou, T. Wang, L. Pan et al. // *Annals of Hematology*. – 2024. – Vol. 103, № 10. – P. 4183–4191.

189. Improvement of innate immune function in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with targeted therapy in a clinical trial / R. Svanberg Teglgard, H. W. Marquart, H. J. Hartling et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2024. – Vol. 30. – P. 1959–1971.

190. Incidence and predictors of infection among patients prior to treatment of chronic lymphocytic leukemia: a Danish Nationwide Cohort Study / M. A. Andersen, C. T. Eriksen, C. Briegel et al. // *Haematologica*. – 2018. – Vol. 103, № 7. – P. e300–e303.

191. Infections in patients with multiple myeloma: the role of renal impairment and other risk factors / M. A. Dimopoulos, E. Terpos, E. Kastritis et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28, № 15. – P. 2566–2572.

192. Infectious complications and NK cell depletion following daratumumab treatment of multiple myeloma / H. Nahi, M. Chrobok, C. Gran et al. // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. e0211927.

193. Infectious complications in multiple myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation / V. N. Chebotkevich, A. V. Kuleshova, A. A. Zhernyakova et al. // *Cell and Tissue Transplantation*. – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 63–68.

194. Infection risks in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized trials from 2015 to 2019 / N. Balmaceda, J. Aziz, M. R. O. Aziz et al. // *BMC Cancer*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 730.

195. Infectious complications in multiple myeloma: a literature review / L. A. V. Nossal, M. P. A. Arango, E. R. Comesaña et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 18. – P. 5432.

196. Infectious risks with Bruton tyrosine kinase inhibitors versus chemoimmunotherapy in chronic lymphocytic leukemia and B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis / S. Buchrits, T. Tadmor, A. Gafter-Gvili et al. // *European Journal of Haematology*. – 2025 – Vol. 104, № 8. – P. 3903–3915.

197. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data // *Lancet Oncology*. – 2016. – Vol. 17, Iss. 6. – P. 779–790.

198. Invasive fungal infections in chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib: a real-world analysis / N. I. Higueta, C. J. H. G. van den Berg, M. L. van der Velden et al. // *Haematologica*. – 2024. – Vol. 109, № 2. – P. 550–558.

199. Jensen, J. Fever of unknown origin as the first manifestation of sinusitis in a patient with multiple myeloma / J. Jensen, S. Hess, P. F. Høilund-Carlsen // *European Journal of Haematology*. – 2014. – Vol. 92, № 4. – P. 355–356.

200. Jones, E. M. Antimicrobial chemotherapy of human infection due to *Listeria monocytogenes* / E. M. Jones, A. P. MacGowan // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 1995. – Vol. 14, № 3. – P. 165–175.

201. Lin, A. Y. Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia in the setting of respiratory failure from severe COVID-19 infection: case report and literature review / A. Y. Lin, M. J. Cuttica, M. G. Ison, L. I. Gordon // *eJHaem*. – 2020. – Vol. 1, № 2. – P. 596–600.

202. Linn, B. S. Cumulative illness rating scale / B. S. Linn, M. W. Linn, L. Gurel // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1968. – Vol. 16, № 5. – P. 622–626.

203. Liu, Y. Effect of ibrutinib on T-cell immunity in patients with chronic lymphocytic leukemia / Y. Liu, Y. Sun, Q. Yin // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 962552.

204. Ljungman, P. Viral Infections: current diagnosis and treatment / P. Ljungman // *The Hematology Journal*. – 2004. – Vol. 5, № 3. – P. 63–68.

205. Locksley, R. M. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation / R. M. Locksley, N. Flournoy, K. M. Sullivan, J. D. Meyers // *Journal of Infectious Diseases*. – 1985. – Vol. 152, № 6. – P. 1172–1181.

206. Long-term ibrutinib therapy reverses CD8(+) T cell depletion in B-cell chronic lymphocytic leukemia / H. M. Parry, N. Mirajkar, N. Cutmore et al. // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 2832.

207. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001 / L. M. Morton, S. S. Wang, S. S. Devesa et al. // *Blood*. – 2006. – Vol. 107, № 1. – P. 265–276.

208. Mahadevia, H. Incidence of pneumonia among bruton tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials / H. Mahadevia, B. Ponvilawan, A. Shrestha // *Annals of Hematology*. – 2025. – Vol. 104. – P. 2605–2616.

209. Management of patients with multiple myeloma and COVID-19 in the post pandemic era: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN) / E. Terpos, P. Musto, M. Engelhardt et al. // *Leukemia*. – 2023. – Vol. 37, № 6. – P. 1175–1185.

210. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study / F. H. Schjesvold, M.-A. Dimopoulos, S. Delimpasi et al. // *The Lancet Haematology*. – 2022. – Vol. 9, No. 2. – P. e98–e110.

211. Morrison, V. A. The infectious complications of chronic lymphocytic leukemia / V. A. Morrison // *Seminars in Oncology*. – 1998. – Vol. 25, № 1. – P. 98–106.

212. Mortality trends (1999-2022) in patients with multiple myeloma with pneumonia, influenza, and COVID-19 / E. Zolotov, H. Parmar, P. Anand et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42, № 16_suppl. – P. 7553.

213. Multiple Myeloma and Infections: A Population-Based Study Based On 9,610 Multiple Myeloma Patients / C. H. Blimark, U. H. Mellqvist, O. Landgren et al. // *Blood*. – 2012. – Vol. 120, № 21. – P. 945.

214. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9,610 multiple myeloma patients / C. Blimark, B. Holmberg, U. Mellqvist et al. // *Haematologica*. – 2015. – Vol. 100, № 1. – P. 107–113.

215. Multiple myeloma and SARS-CoV-2 infection: clinical characteristics and prognostic factors of inpatient mortality / J. Martinez-Lopez, M. V. Mateos, C. Encinas et al. // *Blood Cancer Journal*. – 2020. – Vol. 10, № 10. – P. 103.

216. Munshi, N. C. Don't Compromise Myeloma Care Due to COVID-19 Pandemic! / N. C. Munshi, K. C. Anderson // *Blood Cancer Discovery*. – 2020. – Vol. 1, № 3. – P. 218–220.

217. Oseltamivir Resistance in Adult Oncology and Hematology Patients Infected with Pandemic (H1N1) 2009 Virus, Australia / A. R. Tramontana, B. George, A. C. Hurt et al. // *Emerging Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 1068–1075.

218. Outcomes of COVID-19 in multiple myeloma patients treated with daratumumab / L. Din, J. He, W. Wu et al. // *Cancer Science*. – 2024. – Vol. 115, № 1. – P. 237–246.

219. Overall survival, adverse events, and economic burden in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving systemic therapy: real-world data from a medicare population / R. K. Goyal, S. Nagar, S. M. Kabadi et al. // *Cancer Medicine*. – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 2690–2702.

220. Pagano, L. Invasive fungal infections in patients with chronic lymphoproliferative disorders in the era of target drugs / L. Pagano, D. Facchinelli // *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 10. – Article ID e2018063.

221. Perianal sepsis in neutropaenic patients with haematological malignancies: the role of magnetic resonance imaging and surgery / C. Ashkar, M. Britto, P. Carne et al. // *ANZ Journal of Surgery*. – 2020. – Vol. 90, № 9. – P. 1642–1646.

222. Personalized treatment of malignant tumors during pregnancy / E. Ulrikh, E. Kalinina, E. Dikareva et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2022. – Vol. 101, № 26. – P. e29803. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=56419021> (дата обращения: 25.03.2026).

223. Prognosis of older adults with chronic lymphocytic leukemia: the Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare cohort study / E. D. Ducheneaux, A. M. McNeil, V. Sheri et al. // *Journal of Geriatric Oncology*. – 2023. – Vol. 14, № 8. – P. 101602.

224. Prognostic significance of serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukaemia / N. Colovic, A. Bogdanovic, V. Martinovic et al. // *Archive of Oncology*. – 2001. – Vol. 9, № 2. – P. 4.

225. Protective role of Bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19 / S. Thibaud, D. Tremblay, S. Bhalla et al. // *British Journal of Haematology*. – 2020. – Vol. 190, № 2. – P. e73–e76.
226. Proteomic and bioinformatic profiling of neutrophils in CLL reveals functional defects that predispose to bacterial infections / N. Subramaniam, J. Bottek, S. Thiebes et al. // *Blood Advances*. – 2021. – Vol. 5, № 5. – P. 1259–1272.
227. Racial and ethnic disparities in population level COVID-19 mortality / C. P. Gross, U. R. Essien, S. Pasha et al. // *Journal of General Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 35, № 10. – P. 3097–3099.
228. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients / M. Leporrier, S. Chevret, B. Cazin et al. // *Blood*. – 2001. – Vol. 98, № 8. – P. 2319–2325.
229. Real-world study of ceftazidime-avibactam for the treatment of disease caused by bacteria: a plain language summary / A. Soriano, Ph. Montravers, M. Bassetti et al. // *Future Microbiology*. – 2025. – Vol. 20, № 10. – P. 623–629.
230. Recombinant antibodies encoded by IGHV1-69 react with pUL32, a phosphoprotein of cytomegalovirus and B-cell superantigen / C. Steininger, G. F. Widhopf, E. M. Ghia et al. // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, № 10. – P. 2293–2301.
231. Reconstitution of humoral immunity and decreased risk of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with Bruton tyrosine kinase inhibitors / C. Pleyer, C. Sun, S. Desai et al. // *Leukemia and Lymphoma*. – 2020. – Vol. 61, № 10. – P. 2375–2382.
232. Restoration of immune function as an adjunctive strategy for the effective treatment of chronic lymphocytic leukemia / C. Moreno, C. Muñoz, M. D. Terol et al. // *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. – 2021. – Vol. 40, № 1. – P. 321.
233. Risk assessment and clinical implications of COVID-19 in multiple myeloma patients: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2024. – Vol. 19, № 9. – P. e0308463.

234. Risk Factors and the Effect of Antiviral Prophylaxis for Herpes Zoster in Multiple Myeloma Patients / L.-X. Wang, J. Li, Y.-Y. Wang et al. // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. – 2024. – Vol. 32, № 1. – P. 171–175. (На кит. яз.)

235. Risk factors for bacterial infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective cohort study / S. K. Kumar, S. V. Rajkumar, W. I. Gonsalves et al. // *Blood Cancer Journal*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 25.

236. Risk of Herpes Zoster in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Fludarabine or Bendamustine / K.M. Sanfilippo, K.R. Carson et al. // *Blood*. – 2015. – Vol. 126, № 23. – P. 4681.

237. Risk of Invasive Fungal Infections in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors: A Case-Control Propensity Score-Matched Analysis / N. I. Agudelo Higueta, D. B. Chastain, Scott B. et al. // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2024. – Vol. 11, № 6. – P. ofae115.

238. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy / B. W. Teh, S. J. Harrison, L. J. Worth et al. // *British Journal of Haematology*. – 2015. – Vol. 171, № 1. – P. 100–108.

239. Rodríguez-Baño, J. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish society of infectious diseases and clinical microbiology / J. Rodríguez-Baño, J. M. Cisneros, N. Kobos-Trigeros // *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. – 2015. – Vol. 33, № 5. – P. 337.e1-337.e21.

240. Savuliak, H. R. Features of the course and changes in laboratory parameters in patients with multiple myeloma after coronavirus infection / H. R. Savuliak, T. A. Maksymets, Y. Y. Sklyarov // *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. – 2025. – Vol. 102, № 2. – P. 5–12.

241. Sergeeva, A. Transcriptomic analysis identifies molecular differences between patients with newly diagnosed multiple myeloma that lead to response or resistance to induction therapy with pad/vcd regimens / A. Sergeeva, V. Surimova, S. Kulikov, L. Mendeleeva // *HemaSphere*. – 2025. – Vol. 9, № S1. – P. 1030–1032.

242. Sinusitis and risk of multiple myeloma: a Danish population based case control study / A. R. Kristal, H. T. Sørensen, L. Pedersen et al. // *British Journal of Haematology*. – 2011. – Vol. 153, № 6. – P. 749–754.

243. Six-month antibody persistence after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia / Y. Herishanu, I. Avivi, S. Levi et al. // *Blood Advances*. – 2022. – Vol. 6, № 1. – P. 148–151.

244. Sustained benefit of zanubrutinib versus ibrutinib in patients with R/R CLL/LL: a final comparative analysis of ALPINE / J. R. Brown, B. Eichhorst, N. Lamanna et al. // *Blood*. – 2024. – Vol. 144, № 26. – P. 2706–2717.

245. Svensson, T. Clinical significance of serum immunoglobulin G subclass deficiency in patients with chronic lymphocytic leukemia / T. Svensson, M. Hoglund, H. Cherif // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 45, № 7. – P. 537–542.

246. Systematic review and meta-analysis of phase III randomized controlled trials to assess risk of pneumonia, URTI and VTE in patients with multiple myeloma treated with isatuximab / D. T. Jones, H. Aboaid, R. Srinivasamurthy et al. // *Explor Target Antitumor Ther*. – 2025. – Vol. 6. – P. 1002300.

247. Teh, B. W. Prevention of viral infections in patients with multiple myeloma: the role of antiviral prophylaxis and immunization / B. W. Teh, M. A. Slavin, S. J. Harrison // *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. – 2015. – Vol. 13, № 11. – P. 1325–1336.

248. Teh, B. W. Risk factors for mortality in patients with multiple myeloma and bloodstream infection / B. W. Teh, M. A. Slavin, L. J. Worth, // *Leukemia & Lymphoma*. – 2016. – Vol. 57, № 5. – P. 1142–1149.

249. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia / P. Langerbeins, C. Zhang, S. Robrecht et al. // *Blood*. – 2022. – Vol. 139, № 2. – P. 177–187.

250. The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey / A. Brioli, M. Klaus, H. Sayer et al. // *Annals of Hematology*. – 2019. – Vol. 98, № 3. – P. 713–722.

251. The timing and clinical predictors of herpesvirus infections in patients with myeloma in the setting of antiviral prophylaxis / B. W. Teh, L. J. Worth, S. J. Harrison et al. – URL: <file:///Users/user/Downloads/EV0439.pdf> (дата обращения: 13.04.2025).

252. Therapeutic strategies and treatment sequencing in patients with chronic lymphocytic leukemia: an international study of ERIC, the European Research Initiative on CLL / T. Chatzikonstantinou, L. Scarfò, E. Minga et al. // *HemaSphere*. – 2024. – Vol. 8, № 9.

253. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group / M. M. Oken, R. H. Creech, D. C. Tormey et al. // *American Journal of Clinical Oncology*. – 1982. – Vol. 5, № 6. – P. 649–655.

254. Utilization of COVID-19 treatments and clinical outcomes among patients with cancer: a COVID-19 and cancer consortium (CCC19) cohort study / D. R. Rivera, S. Peters, O. A. Panagiotou et al. // *Cancer Discovery*. – 2020. – Vol. 10, № 10. – P. 1514–1527.

255. Varicella Zoster Virus Reactivation with the Use of Bortezomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients / S. J. Kim, H.-J. Lee, H. Kim et al. // *Blood*. – 2007. – Vol. 110, № 11. – P. 4843.

256. Wardill, H. R. Chemotherapy-induced mucosal barrier dysfunction: an updated review on the role of intestinal tight junctions / H. R. Wardill, J. M. Bowen // *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. – 2013. – Vol. 7, № 2. – P. 155–161.

257. Watson, L. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union / L. Watson, P. Wyld, D. Catovsky // *European Journal of Haematology*. – 2008. – Vol. 81, № 4. – P. 253–258.

258. Wong, J. L. Bacterial pneumonia in patients with cancer: novel risk factors and current management / J. L. Wong, S. E. Evans // *Clinics in Chest Medicine*. – 2017. – Vol. 38, № 2. – P. 317–331.