

НОВИКОВА АННА АЛЕКСАНДРОВНА

**ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ
ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ
ПРОВЕДЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.21 – гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор **Клясова Галина Александровна**

Кандидат медицинских наук **Грибанова Елена Олеговна**

Официальные оппоненты:

Семочкин Сергей Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Митина Татьяна Алексеевна – доктор медицинских наук, заведующая отделением и ведущий научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «27» ноября 2019 года в 14:30 часов
на заседании диссертационного совета Д 208.135.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу:
125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.blood.ru
Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Сысоева Елена Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Множественная миелома (ММ) – это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [Furukawa Y., 2015]. В последнее время возможности лечения ММ значительно расширились благодаря внедрению новых препаратов, в частности ингибиторов протеасомы и иммуномодулирующих средств. Новые противоопухолевые препараты, наряду с цитостатическим эффектом, оказывают иммуносупрессивное воздействие, могут усугублять иммунодефицит и индуцировать развитие инфекционных осложнений, вызванных в части случаев определенными возбудителями. Актуальными остаются инфекции, вероятность их развития в первые полгода после диагностики заболевания составляет от 20 до 55% [Rayner H.C., 1991; Augustson B.M., 2005].

В литературе основная доля публикаций касается изучения характера инфекционных осложнений у больных ММ в целом, включая этап трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Число исследований по этой проблеме невелико, а результаты противоречивы. В одних исследованиях было отмечено, что применение новых противоопухолевых препаратов привело к расширению спектра возбудителей, увеличению частоты инфекционных осложнений, вызванных как бактериями, так и грибами, в других, напротив, к их снижению [Nucci M., 2009; Teh B.W., 2015; Blimark C., 2015]. Во многих работах была продемонстрирована высокая вероятность реактивации герпесвирусной инфекции при использовании программ противоопухолевой терапии, включающих бортезомиб [Kim S.J., 2008; Kawai K., 2017]. Частота инфекций, вызванных *Herpes zoster*, варьировала от 13 до 36% [Teh B.W., 2015].

Следует отметить, что современные программы терапии позволили повысить общую выживаемость больных ММ, тем не менее у большинства из них развиваются рецидивы, что требует последовательной смены линий противоопухолевого лечения. Вполне определенно, что продолжительное цитостатическое воздействие приводит к накоплению токсичности и усугублению иммунодефицита, увеличению риска развития инфекций, причем в части случаев инфекционные осложнения приобретают персистирующий характер, и возникает необходимость в длительном применении противомикробных препаратов. Инфекции в ряде случаев могут приводить к удлинению перерывов между курсами терапии, ухудшению результатов лечения и могут быть расценены как неблагоприятный прогностический фактор в общей выживаемости больных ММ. Инфекционные осложнения являются одной из основных причин летальности, особенно на ранних этапах лечения ММ [Augustson B.M., 2005; Rios-Tamayo R., 2016]. В связи с этим крайне важным является изучение частоты и характера

инфекционных осложнений у больных ММ на разных линиях современной противоопухолевой терапии.

Цель исследования

Изучить частоту и характер инфекционных осложнений у больных с впервые диагностированной ММ при проведении противоопухолевой терапии.

Задачи исследования

1. Исследовать частоту инфекционных осложнений и факторы, влияющие на их развитие, у больных с впервые диагностированной ММ при поступлении и в период первого курса противоопухолевой терапии.
2. Изучить структуру инфекционных осложнений в зависимости от линии противоопухолевой терапии у больных ММ.
3. Определить факторы риска возникновения инфекционных осложнений у больных ММ на разных линиях противоопухолевой терапии.
4. Изучить частоту инфекционных осложнений и риск, ассоциированный с увеличением среднего количества эпизодов инфекции у больных ММ, в зависимости от длительности противоопухолевой терапии.
5. Исследовать колонизацию полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами слизистой оболочки кишечника больных ММ до и в процессе лечения.

Научная новизна исследования

Детально исследованы частота и характер инфекционных осложнений у больных ММ в период первого курса и на разных линиях противоопухолевой терапии. Наиболее высокая частота инфекционных осложнений выявлена у больных ММ в период первого курса (49%). Доказано, что частота инфекций является сопоставимой при программах противоопухолевой терапии на основе бортезомиба, леналидомида, бендамустина (20,3-27%) и статистически значимо выше при программах терапии «спасения» (48%). Показано, что у больных ММ, не достигших очень хороший частичный ответ (ОХЧО) и частичный ответ (ЧО) после четырех курсов противоопухолевой терапии, инфекционные осложнения возникают статистически значимо чаще в сравнении с больными, достигшими этот ответ (79,5% против 59,5%, $p=0,05$). В структуре инфекционных осложнений при изученных программах противоопухолевой терапии ведущую позицию занимают пневмонии (54,9%), далее следуют инфекции мочевыводящих путей (24,7%) и герпесвирусные инфекции (22,9%). Доказано, что герпесвирусные инфекции доминируют в период проведения программ на основе бортезомиба, из них половина возникает в течение первых двух курсов. Выявлены факторы, ассоциированные с развитием

инфекционных осложнений в период первого курса и на разных линиях противоопухолевой терапии. К независимым факторам, ассоциированным с развитием инфекционных осложнений у больных ММ в период первого курса терапии, отнесены статус по шкале ECOG 3-4 балла, III стадия ММ по ISS, применение антибиотиков до начала противоопухолевой терапии, перевод на лечение из другого стационара. Независимыми факторами риска возникновения инфекционных осложнений при всех анализируемых программах противоопухолевой терапии являются необходимость в наличии центрального венозного катетера (ЦВК) и анемия, требующая трансфузий эритроцитов. Факторами, ассоциированными ($p < 0,01$) с увеличением среднего количества эпизодов инфекции в течение всего периода наблюдения, являются III стадия ММ по Durie-Salmon и ISS, статус по шкале ECOG 3-4 балла, наличие почечной недостаточности и концентрация иммуноглобулинов класса М < 60 МЕ/мл. В первые 6 месяцев противоопухолевой терапии статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивают среднее количество эпизодов инфекции такие факторы, как анемия (концентрация гемоглобина < 100 г/л), перевод на лечение из другого стационара, применение антибиотиков в течение месяца до начала противоопухолевой терапии, наличие инфекции при поступлении.

Научно-практическая ценность работы

Исследование продемонстрировало разнообразие инфекций у больных ММ при проведении современной противоопухолевой терапии. Выявлено преобладание клинически и микробиологически доказанных инфекций, очаг инфекции не определен только в 4% инфекционных эпизодов. Наряду с ведущими осложнениями, такими как пневмонии, инфекции мочевыводящих путей и герпесвирусные инфекции, зарегистрированы бактериемия, пневмоцистная пневмония, инвазивный аспергиллез легких, листериозный менингит, диарея, ассоциированная с *Clostridioides difficile*. Особенностью течения инфекционного процесса является невысокая температура вплоть до нормальных цифр, достигающая 28,2% у больных ММ и инфекцией в период первого курса. Среди герпесвирусных инфекций преобладают *Herpes simplex* (59,5%) и *H. zoster* (30,4%). Развитие герпесвирусной инфекции при первых двух курсах на основе бортезомиба происходит статистически значимо чаще у больных, имевших статус по шкале ECOG 3-4 балла при поступлении (66,7% против 39,7%; $p = 0,006$) и получавших антибиотики в течение месяца до начала противоопухолевого лечения (36,4% против 12,6%; $p = 0,003$), значимо реже – у больных ММ I стадии по ISS (6,1% против 23,4%; $p = 0,03$). Вероятность колонизации полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами слизистой оболочки кишечника достигает 84%, но это не отражается на частоте и характере инфекционных осложнений.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее высокая частота инфекционных осложнений зарегистрирована в период первого курса, при программах терапии «спасения» и среди больных, не достигших ОХЧО и ЧО после четырех курсов противоопухолевой терапии. Сопоставимая частота инфекций определена при программах противоопухолевой терапии на основе бортезомиба, леналидомида, бендамустина.
2. В структуре инфекционных осложнений при разных программах противоопухолевой терапии выявлено преобладание пневмоний, далее следуют инфекции мочевыводящих путей и герпесвирусные инфекции. Герпесвирусные инфекции доминируют при программах на основе бортезомиба, и половина из них регистрируется в течение первых двух курсов с бортезомибом.
3. Независимыми факторами риска возникновения инфекционных осложнений при всех анализируемых программах противоопухолевой терапии являются необходимость в наличии ЦВК и анемия, требующая трансфузий эритроцитов. К статистически значимым факторам, ассоциированным с увеличением среднего количества эпизодов инфекции в течение всего периода наблюдения, отнесены III стадия ММ по Durie-Salmon и ISS, статус по шкале ECOG 3-4 балла, наличие почечной недостаточности и концентрация иммуноглобулинов класса М<60 МЕ/мл.

Внедрение в практику

Полученные результаты и алгоритмы лечения больных ММ используют в практике клинические отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России при лечении больных ММ, также они могут быть применены в гематологических стационарах России.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

В исследование включено достаточное количество больных и проведен значительный объем исследований, что позволило корректно осуществить статистическую обработку данных. Апробация работы состоялась 08.07.2019 г. на объединённом заседании проблемных комиссий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России – «Клинические исследования в гематологии (гемобластозы, депрессии кроветворения; ТКМ; миело- и лимфопролиферативные заболевания; опухоли лимфатической системы; патология красной крови; ИТП; порфирии), трансфузиологии, патологии гемостаза, хирургической гематологии, анестезиологии и интенсивной терапии» и «Фундаментальные исследования в гематологии, трансплантологии, трансфузиологии: Гемопоз, молекулярная биология, биотехнология, иммуногематология; биохимия; биофизика» (протокол №7).

Основные положения диссертационной работы представлены в материалах и докладах на IV Конгрессе гематологов России (Москва, 2018 г.), Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (Амстердам, 2019 г.), Конгрессе европейского общества гематологов (Амстердам, 2019 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 рисунками и 23 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, методов исследования и клинической характеристики больных, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 107 литературных источников: 17 отечественных и 90 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования

В исследование были включены больные с впервые диагностированной ММ, госпитализированные на лечение с января 2013 по июль 2018 гг. в «НМИЦ гематологии» (Генеральный директор, академик РАН, д.м.н., профессор В.Г. Савченко). Диагностика заболевания и лечение больных ММ проводились в отделении интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационаром (заведующая отделением – к.м.н. Е.О. Грибанова). Этап лечения, включающий аутологичную трансплантацию стволовых кроветворных клеток, анализу не подвергался. Всем больным проводилось первичное обследование, которое включало в себя цитологическое исследование аспирата костного мозга, гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга, клинический и биохимический анализы крови, иммунохимическое исследование сыворотки крови и суточной мочи, рентгенологическое исследование костей скелета. Диагноз ММ был установлен на основании International Myeloma Working Group [Rajkumar S.V., 2014]. Стадирование ММ проводили по классификациям Durie-Salmon [Durie B.G., 1975] и Международной системе стадирования (International Staging System, ISS) [Greipp P.R., 2005].

Всем больным проводили противоопухолевую терапию и оценивали противоопухолевый ответ на лечение согласно Национальным клиническим рекомендациям [Менделеева Л.П., 2018]. Линии терапии ММ определяли на основании International Myeloma Workshop Consensus

Panel [Rajkumar S.V., 2015]. Модификацию программы лечения с добавлением противоопухолевых препаратов, не использовавшихся ранее, считали сменой линии терапии ММ. В первой линии противоопухолевой терапии ММ у всех пациентов применяли программы на основе бортезомиба, во второй линии – на основе леналидомида, в третьей и последующих линиях – на основе бендамустина и программы, входящие в категорию терапия «спасения». В табл. 1 представлены программы противоопухолевой терапии, использованные у больных ММ.

Таблица 1. Программы противоопухолевой терапии у больных ММ

Программа противоопухолевой терапии	Число больных	Число курсов
	Всего 174 <i>n</i> (%)	Всего 1362 <i>n</i> (%)
На основе бортезомиба (VCD, VCP, VD, PAD)	174 (100)	895 (65,7)
На основе леналидомида	68 (39,1)	306 (22,5)
без бортезомиба (RCD, RCP, RAD, RD)	37 (21,3)	103 (7,6)
в сочетании с бортезомибом (RVD, RVP, RVCD, RPAD)	47 (27)	203 (14,9)
На основе бендамустина	22 (12,6)	63 (4,6)
в сочетании с бортезомибом (BVD, BVP)	11 (6,3)	31 (2,3)
в сочетании с леналидомидом (BRD, BRP)	10 (5,7)	17 (1,2)
в сочетании с бортезомибом и леналидомидом (BRVD)	6 (3,4)	15 (1,1)
Терапия «спасения»	34 (19,5)	98 (7,2)
интенсивные (PACE, CVAD, DHAP)	13 (7,5)	25 (1,8)
талидомид-, мелфалансодержащие	28 (16,1)	73 (5,4)

При поступлении в стационар больным проводили оценку тяжести состояния по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [Oken M., 1982]. При возникновении инфекционных осложнений проводили диагностические исследования согласно протоколу, принятому в «НМИЦ гематологии» [Клясова Г.А., 2018]. Перед назначением антибиотиков при температуре от 38°C и более проводили исследование гемокультуры, взятой из вены и из центрального венозного катетера в 2 флакона («Becton-Dickinson», США). При мукозите III-IV степени выполняли мазок со слизистой оболочки ротоглотки. Компьютерную томографию легких выполняли при наличии клинических признаков пневмонии или температуры от 38°C и более в течение 3-4-х суток. Больным с пневмонией проводили бронхоскопию с исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Брали мазки со слизистой оболочки прямой кишки для выявления колонизации Enterobacterales с продукцией β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и неферментирующими бактериями. Исследование мазков со слизистой прямой кишки

повторяли перед каждым курсом противоопухолевой терапии при назначении антибиотиков и при модификации противомикробной терапии.

Бактериологические исследования были выполнены в лаборатории клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии (заведующая лабораторией – д.м.н., профессор Г.А. Клясова).

Инкубирование флаконов с кровью проводили в автоматическом анализаторе для гемокультур (BD BACTEC FX, Becton Dickinson, США). Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа включало световую микроскопию с окраской по Граму и флуоресцентную с окраской калькофлуором белым (выявление мицелия грибов), культуральное исследование бактерий и грибов, включая легионеллы, определение антигена *Aspergillus*. Для диагностики инфекции, вызванной *Pneumocystis jirovicii*, использовали два метода – ПЦР и реакцию непрямой иммунофлуоресценции. Бактериологическое исследование мочи проводили на плотных питательных средах, предназначенных для детекции бактерий и дрожжеподобных грибов. Идентификацию микроорганизмов проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия). При диарее определяли токсин *C. difficile* в кале иммуноферментным методом (R-Biopharm AG, Германия).

Эпизодом инфекции считали инфекционное осложнение, возникшее в период одного курса противоопухолевой терапии и межкурсового интервала. К персистенции относили инфекционные осложнения, которые протекали в течение двух и более последовательных курсов противоопухолевой терапии. При выявлении инфекционных осложнений назначали антибиотики первого этапа (амксициллин/клавуланат, цефтриаксон, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, фторхинолоны). Модификацию противомикробной терапии проводили согласно результатам микробиологических исследований или клинической неэффективности. При отсутствии эффекта в лечении выполняли замену антибиотиков первого этапа на другие противомикробные препараты. Лечение антибиотиком считали эффективным при стойко нормальной температуре и ликвидации проявлений инфекции.

Другие исследования

Вирусологические исследования проводили в отделе вирусологической диагностики (заведующая отделом – д.м.н. Т.А. Туполева). Диагностику герпесвирусов проводили методом ПЦР. Исследовали вирусспецифическую ДНК вируса простого герпеса 1-го, 2-го типов, вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса 6 типа и определяли титры антител к ним.

Подсчет гемограмм и миелограмм, выполнение биохимических анализов крови, а также иммунохимического исследования сыворотки и мочи с помощью методов электрофореза и иммунофиксации проводились в централизованной клинико-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией – к.м.н. В.Н. Двирнык).

Гистологическое исследование осуществлялось в патологоанатомическом отделении (заведующая отделением – д.б.н. А.М. Ковригина).

КТ проводилась сотрудниками отделения рентгенорадиологии и компьютерной томографии (заведующая отделением – к.м.н. И.Э. Костина).

Магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование проводились сотрудниками отделения магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики (заведующая отделением – к.м.н. Г.А. Яцык).

Статистическая обработка результатов

Для проведения анализа была создана база данных, включающая демографические, клинические и лабораторные показатели. Обработку и анализ данных осуществляли с помощью процедур статистического пакета SAS v9.13 и SPSS. Для сравнения качественных признаков применяли точный критерий Фишера (pF). При однофакторном анализе для оценки влияния факторов на вероятность развития события использовали метод отношения шансов (Odds Ratio, ОШ). Для определения наиболее значимых факторов риска был проведен пошаговый многофакторный анализ. Построение кривых выживаемости проводилось по методике Каплана-Майера, для оценки достоверности различий использовали тест Log-rank. Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95% ($p \leq 0,05$). Факторы, ассоциированные с увеличением среднего количества эпизодов инфекции, определяли методом «анализа повторяющихся событий» (Recurrent events data analysis for product repairs). Дополнительно осуществляли проверку постоянства влияния факторов во времени. Статистический анализ проведен совместно с руководителем информационно-аналитического отдела к.т.н. С.М. Куликовым.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика больных

В исследование было включено 174 больных с впервые диагностированной ММ (82 мужчины, 92 женщины) в возрасте от 23 до 87 лет (медиана возраста 61 год). Характеристика больных ММ представлена в табл. 2. Преобладали пациенты в возрасте от 60 лет и старше (54%). У большинства больных была диагностирована ММ III стадии по классификациям Durie–Salmon (81,1%) и ISS (57%), протекающая с секрецией парапротеина G (56,3%). Из других стационаров в «НМИЦ гематологии» было переведено на лечение 48 (27,6%) больных. В течение последнего месяца до госпитализации антибиотики применяли 30 (17,2%) больным. В тяжелом и крайне тяжелом состоянии (статус по шкале ECOG 3-4 балла) поступили 78 (44,8%) больных. Гуморальный иммунодефицит был у большинства больных (80,5-85,6%).

Таблица 2. Характеристика больных с впервые диагностированной ММ

Показатель	Число больных n (%)
Число больных	174
Возраст от 60 лет и старше	94 (54)
Стадия ММ по Durie-Salmon	
I	3 (1,7)
II	30 (17,2)
III	141 (81,1)
Стадия ММ по ISS	
I	35 (20,1)
II	40 (22,9)
III	99 (57)
Иммунохимический вариант ММ	
G	98 (56,3)
свободные легкие цепи	39 (22,4)
A	29 (16,7)
другие (D, биклональная, несекретирующая)	8 (4,6)
Перевод из другого стационара	48 (27,6)
Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при поступлении	5 (2,9)
Применение антибиотиков в течение последнего месяца до госпитализации	30 (17,2)
Статус по шкале ECOG 3-4 балла	78 (44,8)
Сопутствующие заболевания	148 (85)
Почечная недостаточность	56 (32,2)
Анемия (концентрация гемоглобина < 100 г/л)	85 (48,9)
Содержание лактатдегидрогеназы > 378 Е/л	86 (49,4)
Концентрация поликлональных иммуноглобулинов класса G < 95 МЕ/мл	149 (85,6)
Концентрация иммуноглобулинов класса M < 60 МЕ/мл	140 (80,5)

Частота и характеристика инфекционных осложнений у больных ММ при поступлении в «НМИЦ гематологии» и в период первого курса противоопухолевой терапии

При поступлении в «НМИЦ гематологии» и в период первого курса противоопухолевой терапии инфекционные осложнения были проанализированы у 174 больных ММ. Период наблюдения составлял от 21 до 82 дней (медиана 26 дней). У всех больных первый курс противоопухолевой терапии включал бортезомиб. Лейкопения (число лейкоцитов < $1,0 \times 10^9/\text{л}$) развилась у 4 (2,3%) больных и была кратковременной (от 3 до 5 дней).

Инфекционные осложнения в период первого курса противоопухолевой терапии возникли у 85 (49%) больных, из них у 33 (19%) – инфекции были диагностированы при поступлении. Антибиотики были назначены 75 (43%) из 174 больных, только противовирусные препараты – 10 (6%). Инфекционный процесс имел изолированный характер у 54 (63,5%) из 85 больных, а у 31 (36,5%) наблюдалось поражение нескольких органов или систем. За время наблюдения было зарегистрировано 128 эпизодов инфекции, среднее число эпизодов инфекции у 1 больного – 1,5 (от 1 до 5).

Кумулятивная частота инфекционных осложнений у больных ММ в период первого курса противоопухолевой терапии составила 54% с медианой возникновения 38 дней; кумулятивная частота пневмоний – 31%, герпесвирусных инфекций – 25%, инфекций мочевыводящих путей – 15% (рис. 1; А – все инфекции, Б – основные инфекции).

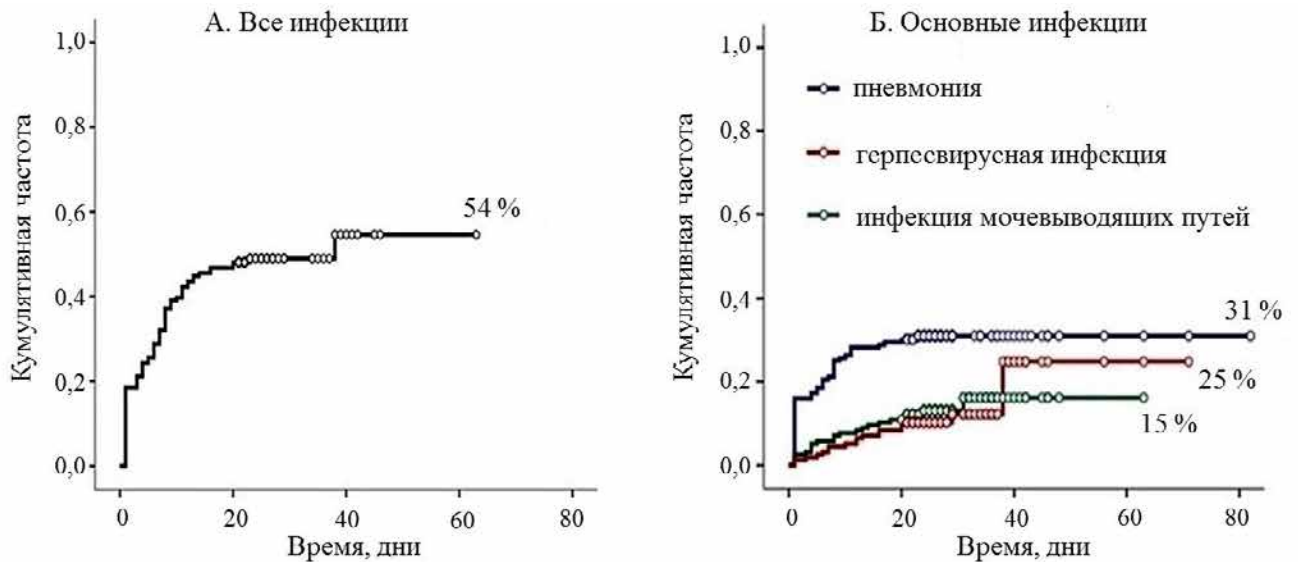


Рисунок 1. Кумулятивная частота инфекционных осложнений у больных ММ в период первого курса противоопухолевой терапии (А – все инфекции, Б – основные инфекции)

На рис. 2. представлена частота инфекционных осложнений у больных ММ при поступлении в «НМИЦ гематологии» и в период первого курса противоопухолевой терапии. Ведущую позицию среди инфекций, диагностированных как при поступлении, так и в процессе лечения, занимали пневмонии (17,2% и 30,5%, соответственно), далее следовали синуситы (2,9% и 5,7%), инфекции мочевыводящих путей (2,3% и 12,6%) и герпесвирусные инфекции (1,1% и 12,1%). Пневмоцистную пневмонию диагностировали у 5 (2,9%) больных, инвазивный аспергиллез легких – у одного (0,6%).

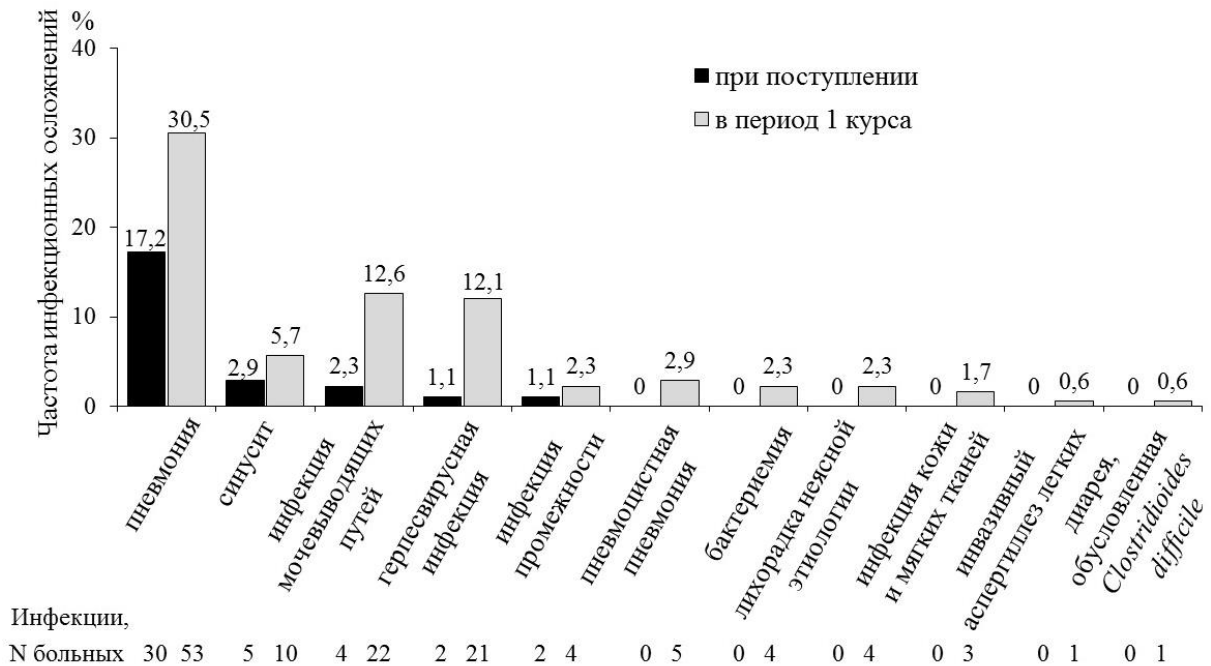


Рисунок 2. Частота инфекционных осложнений у больных ММ ($n=174$) при поступлении в «НМИЦ гематологии» и в период первого курса противоопухолевой терапии

Микробиологическое подтверждение инфекций мочевыводящих путей было у 11 (50%) из 22 больных (*Enterococcus faecium* – 6, *Escherichia coli* – 5). Из гемокультуры у 3 больных были выделены грамположительные бактерии (*Staphylococcus warneri* – 2, *Streptococcus pneumoniae* – 1), у одного – грамотрицательные (*E. coli* без продукции БЛРС). У 4 (4,7%) больных с температурой $\geq 38^{\circ}\text{C}$ не удалось выявить очага инфекции и клинически значимых микроорганизмов. Эти случаи были отнесены к лихорадке неясной этиологии. При анализе клинических проявлений инфекции следует отметить невысокую температуру вплоть до нормальных цифр при инфекционном процессе у больных ММ. Нормальная температура была зарегистрирована у 24 (28,2%) из 85 больных с инфекцией, причем при поступлении у 17 (51,5%) из 33 больных, из них 15 имели пневмонию. В период противоопухолевой терапии инфекционный процесс протекал без температуры в основном при герпесвирусных инфекциях.

Факторы, ассоциированные с развитием инфекционных осложнений у больных ММ при поступлении в «НМИЦ гематологии» и в период первого курса противоопухолевой терапии

Статистически значимыми факторами ($p \leq 0,05$), ассоциированными с развитием инфекции как у больных при первом поступлении в «НМИЦ гематологии», так и в процессе первого курса противоопухолевой терапии, были перевод больных на лечение из другого стационара, применение антибиотиков до первого курса противоопухолевой терапии, статус по шкале ECOG 3-4 балла, анемия (концентрация гемоглобина < 100 г/л), наличие гуморального иммунодефицита. Дополнительными статистически значимыми факторами, ассоциированными с развитием инфекции при поступлении, оказались III стадия ММ по Durie-Salmon, содержание

лактатдегидрогеназы >378 Е/л, наличие парезов, а также нижней параплегии и нарушения функций тазовых органов, а в период первого курса противоопухолевой терапии – III стадия ММ по ISS и наличие почечной недостаточности. У больных ММ I стадии по ISS в сравнении с больными ММ II-III стадии статистически значимо реже регистрировались инфекции как при поступлении (3% против 20,1%, $p=0,02$), так и в период первого курса противоопухолевой терапии (7% против 32,6%, $p=0,0001$). При многофакторном анализе независимыми факторами, ассоциированными с развитием инфекционных осложнений у больных ММ в анализируемый период, оказались статус по шкале ECOG 3-4 балла и применение антибиотиков до начала противоопухолевой терапии; дополнительно в период первого курса противоопухолевой терапии – III стадия ММ по ISS и перевод больных на лечение из другого стационара (табл. 3).

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с инфекционными осложнениями у больных ММ при поступлении и в период первого курса противоопухолевой терапии (многофакторный анализ)

Показатель	Инфекции при поступлении		Инфекции в период первого курса	
	ОШ (95 % ДИ)	p	ОШ (95 % ДИ)	p
Статус по шкале ECOG 3-4 балла	2,65 (1,62-4,31)	<0,0001	1,78 (1,17-2,62)	0,007
Антибиотики в течение месяца до противоопухолевой терапии	7,81 (2,91-20,96)	<0,0001	3,98 (1,28-12,35)	0,02
Перевод из другого стационара	–	–	2,58 (1,04-6,36)	0,04
III стадия ММ по ISS	–	–	1,96 (1,18-3,05)	0,008

Противомикробная терапия инфекционных осложнений, возникших в период первого курса противоопухолевой терапии

В течение первого курса противоопухолевой терапии антибиотики были назначены 75 (43,1%) из 174 больных. Противовирусная терапия в монорежиме проводилась 10 (5,7%) больным, а у 11 больных – в сочетании с антибиотиками. Основными антибиотиками, используемыми в лечении инфекционных осложнений у больных ММ в период первого курса противоопухолевой терапии, были цефалоспорины III поколения (цефтриаксон или цефоперазон) и составили 64%. Применение антибиотиков первого этапа было эффективным в 62,7% случаев, причем практически во всех случаях излечение было достигнуто в режиме монотерапии. Только в 2 случаях было добавление триметоприма/сульфаметоксазола по поводу пневмоцистной пневмонии. Замена антибиотиков первого этапа потребовалась в 28 (37,3%) случаях по причине неэффективности. Карбапенемы, преимущественно при пневмониях, были использованы у 22 (29,3%) больных, из них эртапенем – у 11. Необходимость перевода больных в ОРИТ в период первого курса терапии возникла у 8 (4,6%) из 174 пациентов, дополнительно к 5 (2,9%) больным, поступившим непосредственно в ОРИТ в первый день госпитализации в «НМИЦ гематологии». У 6 из 8 больных, переведенных в ОРИТ в период первого курса

противоопухолевой терапии, причиной перевода была острая дыхательная недостаточность вследствие пневмонии. Летальность после первого курса терапии составила 1,7% ($n=3$). Летальные исходы были зарегистрированы на 25, 42 и 71-е сутки пребывания в «НМИЦ гематологии» по причине пневмонии и острой дыхательной недостаточности. Все умершие больные были переведены из другого стационара, имели статус по шкале ECOG 4 балла, III стадию ММ по ISS, пневмонию при поступлении, получали антибиотики до перевода в «НМИЦ гематологии».

Структура инфекционных осложнений у больных ММ в зависимости от линии противоопухолевой терапии

Далее был проведен анализ инфекционных осложнений на разных линиях противоопухолевой терапии. Медиана наблюдения за больными составила 5,6 мес. (диапазон 1,9-49,4 мес.). При изучаемых программах противоопухолевой терапии статистически значимых различий в распределении по возрасту, соотношении по полу, стадиям ММ по Durie-Salmon и ISS у больных не было выявлено. Инфекционные осложнения развились у 129 (74,1%) из 174 больных, из них 114 (65,5%) пациентам были назначены антибиотики, а 15 (8,6%) – только противовирусные препараты. Всего было зарегистрировано 537 эпизодов инфекции (от 1 до 6 у одного больного) в период 344 (25,3%) из 1362 курсов противоопухолевой терапии. Частота развития инфекционных осложнений оказалась сопоставимой при программах на основе бортезомиба (24,4%), леналидомида (20,3%), бендамустина (27%) и была статистически значимо выше при программах терапии «спасения» (48%; $p<0,01$) (рис. 3).

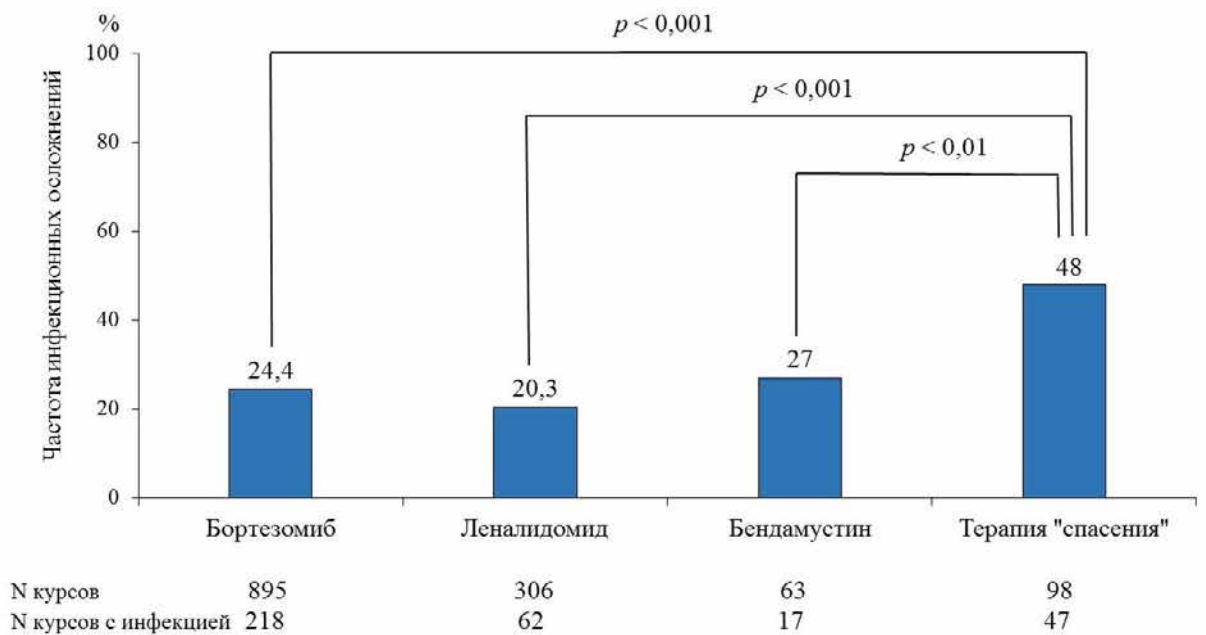


Рисунок 3. Частота инфекционных осложнений у больных ММ при разных программах противоопухолевой терапии

При анализе 344 курсов противоопухолевой терапии с инфекционными осложнениями было выявлено, что в 306 (89%) из них инфекции были представлены эпизодами, а в 38 (11%) – персистенцией (рис. 4). Персистенция инфекции определялась статистически значимо чаще при курсах терапии «спасения» (23,4%), в сравнении с программами на основе леналидомида (3,2%; $p=0,002$) и бортезомиба (9,6%; $p=0,013$).

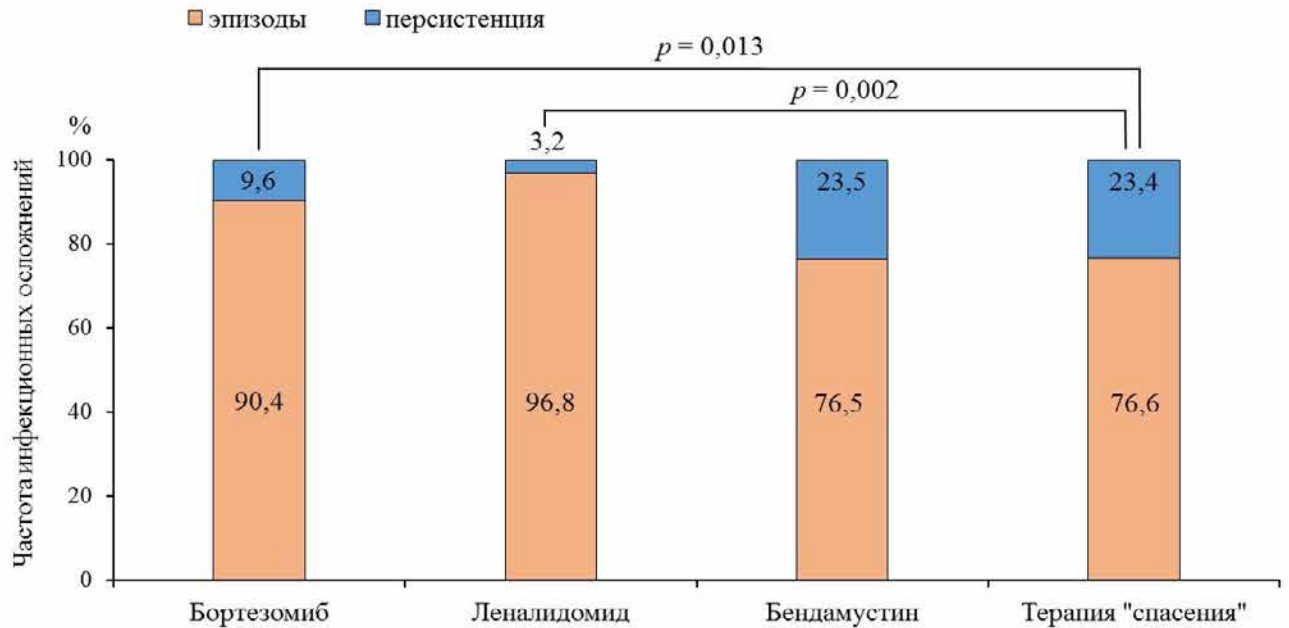


Рисунок 4. Эпизоды и персистенция инфекции у больных ММ при разных программах противоопухолевой терапии

На рис. 5. представлена частота инфекционных осложнений при разных программах противоопухолевой терапии. При всех программах лечения преобладали пневмонии. Частота пневмоний при программах на основе бортезомиба и леналидомида была сопоставимой (11,8-11,9%), выше при программах с бендамустином (15,9%), наиболее высокой – при терапии «спасения» (36,7%). Вторую и третью позиции среди инфекций при программах на основе бортезомиба занимали герпесвирусные инфекции и инфекции мочевыводящих путей (7,3% и 6,1%, соответственно), а при программах на основе леналидомида и терапии «спасения» – инфекции мочевыводящих путей (4,2-13,3%) и герпесвирусные инфекции (1,6-6,1%), соответственно. Орофарингеальный кандидоз и инфекции кровотока регистрировались чаще при программах на основе бендамустина (7,9% и 3,2%, соответственно).

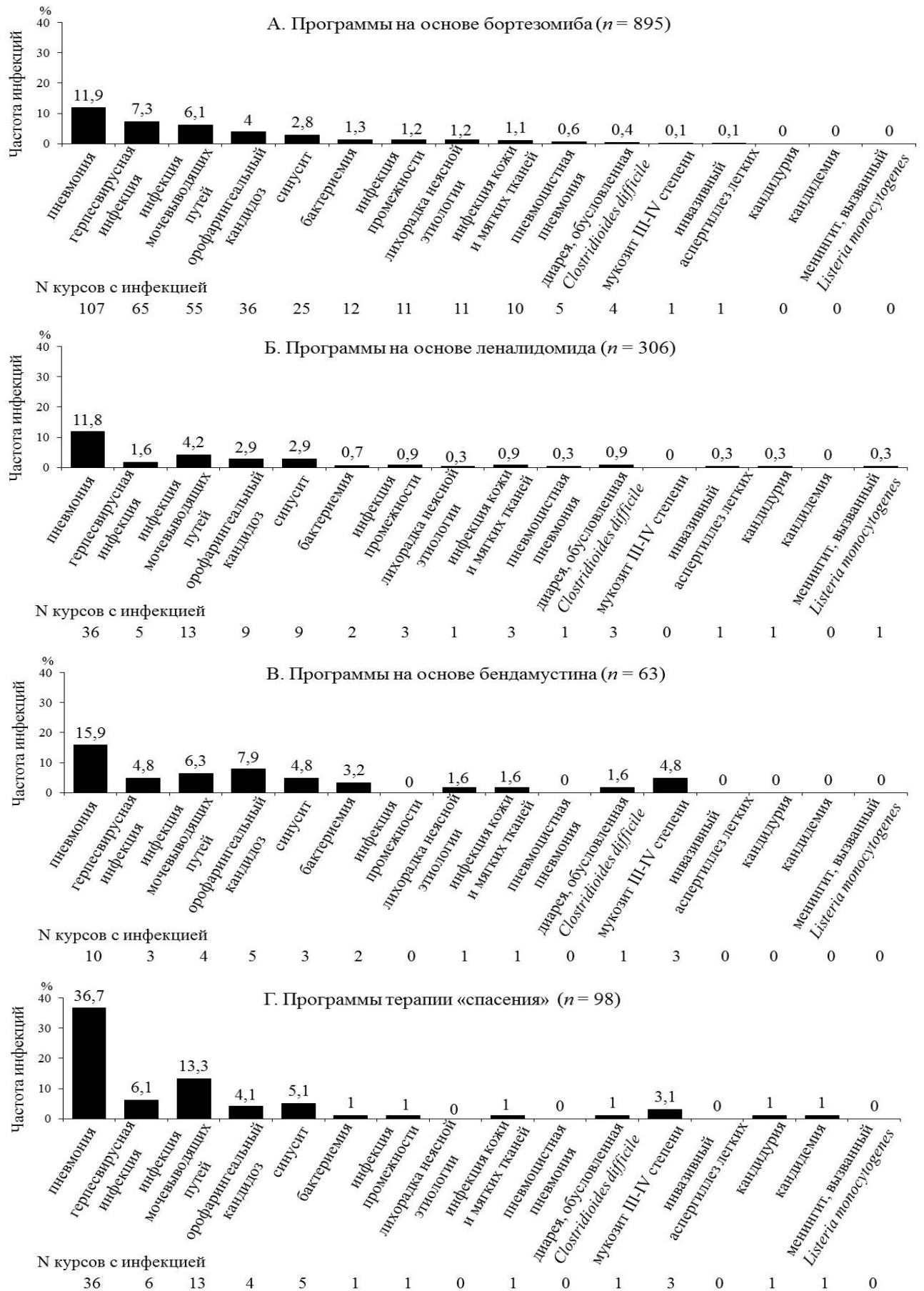


Рисунок 5. Частота инфекционных осложнений у больных ММ при разных программах противоопухолевой терапии

В структуре инфекционных осложнений при 344 программах противоопухолевой терапии основное место занимали пневмонии (54,9%, $n=189$), далее следовали инфекции мочевыводящих путей (24,7%, $n=85$) и герпесвирусные инфекции (22,9%, $n=79$) (табл. 4). Пневмонии статистически значимо чаще были среди инфекций при курсах терапии «спасения» (76,6%) в сравнении с программами на основе бортезомиба (49,1%, $p<0,001$), а герпесвирусные инфекции – при курсах на основе бортезомиба (29,8%) в сравнении с программами терапии «спасения» (12,7%, $p<0,001$) и на основе леналидомида (8,1%; $p<0,02$). Частота регистрации других инфекций была невысокой, но в то же время разнообразной по этиологии и локализации процесса.

Таблица 4. Структура инфекционных осложнений у больных ММ при разных программах противоопухолевой терапии

Показатель	Число курсов противоопухолевой терапии с инфекционными осложнениями, n (%)			
	На основе бортезомиба $n = 218$	На основе леналидомида $n = 62$	На основе бендамустина $n = 17$	Терапия «спасения» $n = 47$
Пневмония	107 (49,1)	36 (58,1)	10 (58,8)	36 (76,6)
Инфекция мочевыводящих путей	55 (25,2)	13 (21)	4 (23,5)	13 (27,7)
Герпесвирусная инфекция	65 (29,8)	5 (8,1)	3 (17,6)	6 (12,7)
Орофарингеальный кандидоз	36 (16,5)	9 (14,5)	5 (29,4)	4 (8,5)
Синусит	25 (11,5)	9 (14,5)	3 (17,6)	5 (10,6)
Бактериемия	12 (5,5)	2 (3,2)	2 (11,8)	1 (2)
Инфекция кожи и мягких тканей	10 (4,6)	3 (4,8)	1 (5,9)	1 (2)
Инфекция промежности	11 (5)	3 (4,8)	0	1 (2)
Лихорадка неясной этиологии	11 (5)	1 (1,6)	1 (5,9)	0
Диарея, обусловленная <i>C. difficile</i>	4 (1,8)	3 (4,8)	1 (5,9)	1 (2)
Мукозит III-IV степени	1 (0,5)	0	3 (17,6)	3 (6,4)
Пневмоцистная пневмония	5 (2,3)	1 (1,6)	0	0
Инвазивный аспергиллез легких	1 (0,5)	1 (1,6)	0	0
Кандидурия	0	1 (1,6)	0	1 (2)
Кандидемия	0	0	0	1 (2)
Менингит, вызванный <i>Listeria monocytogenes</i>	0	1 (1,6)	0	0

Герпесвирусные инфекции диагностировали в период 79 (22,9%) из 344 курсов противоопухолевой терапии, причем 76 (22%) из них содержали бортезомиб (65 курсов в первой линии терапии, 5 – в сочетании с леналидомидом, 2 – в сочетании с бендамустином, 4 – в программах терапии «спасения»). Число курсов с бортезомибом у одного больного с герпесвирусной инфекцией варьировало от 1 до 34. При анализе 76 случаев герпесвирусной инфекции, возникших во время 76 содержащих бортезомиб курсов, было выявлено, что 36

(47%) из них развились в течение первых двух курсов противоопухолевой терапии (рис. 6). Развитие герпесвирусной инфекции при первых двух курсах на основе бортезомиба было статистически значимо чаще у больных, имевших статус по шкале ECOG 3-4 балла при поступлении (66,7% против 39,7%; $p=0,006$) и получавших антибиотики в течение месяца до начала лечения ММ (36,4% против 12,6%; $p = 0,003$). Этот показатель был статистически значимо реже у больных с ММ I стадии по ISS (6,1% против 23,4%; $p=0,03$). Исходно профилактика герпесвирусной инфекции больным не проводилась. С профилактической целью противовирусные препараты назначались только больным, перенесшим герпесвирусную инфекцию, на последующих курсах, содержащих бортезомиб. Рецидивы герпесвирусной инфекции на фоне профилактики противовирусными препаратами были констатированы у 14 (25%) из 56 больных, причем у 8 – неоднократно.

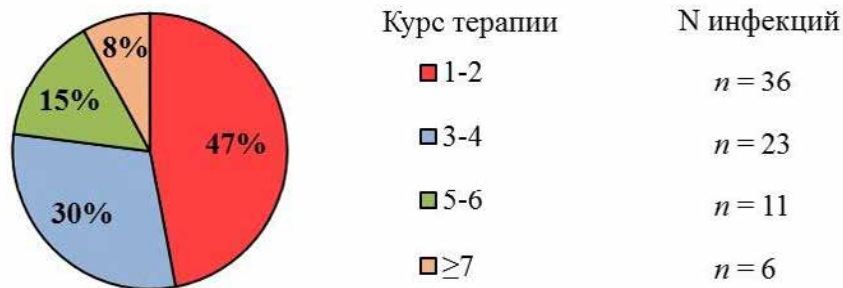


Рисунок 6. Распределение зарегистрированной герпесвирусной инфекции ($n=76$) в зависимости от числа курсов терапии, содержащих бортезомиб

В целом 79 случаев герпесвирусной инфекции возникли у 56 (32,2%) из 174 больных. Большинство эпизодов было обусловлено *H. simplex* (59,5%; $n=47$) и *H. zoster* (30,4%; $n=24$), реже цитомегаловирусом (8,9%; $n=7$) и герпесвирусом 6-го типа (1,2%; $n=1$). Частота инфекций, вызванных *H. simplex*, составила 20% (у 35 из 174 пациентов), *H. zoster* – 12% (у 21 из 174), цитомегаловирусом – 4% (у 7 из 174), герпесвирусом 6-го типа – 0,6% (у 1 из 174).

За весь период наблюдения необходимость перевода в ОРИТ возникла у 21 (12,1%) больного. Причинами перевода в ОРИТ были септический шок и острая дыхательная недостаточность у 15 (71,4%) из 21 больного, а у остальных – другие причины, не связанные с инфекцией. В период наблюдения летальные исходы были зафиксированы у 25 (14,4%) больных, из них у 4 (2,3%) – вследствие инфекций, у 21 (12,1%) – по причине прогрессирования ММ, рефрактерной к нескольким линиям противоопухолевой терапии, в сочетании с инфекционным процессом. Инфекционными осложнениями, приведшими к летальному исходу, были пневмония – у двух пациентов; сепсис, вызванный *Klebsiella pneumoniae* с продукцией карбапенемаз ОХА-48 – у одного; инвазивный аспергиллез легких – у одного.

Факторы, ассоциированные с развитием инфекционных осложнений у больных ММ в зависимости от линии противоопухолевой терапии

При проведении первой линии противоопухолевой терапии на основе бортезомиба статистически значимо чаще ($p<0,05$) применяли дозы ГКС >1600 мг/мес и чаще коррегировали гипергликемию, а при третьей и последующих линиях – чаще ($p<0,05$) развивалась лейкопения, возникала необходимость в заместительной терапии компонентами крови, регистрировали прогрессирование ММ. При однофакторном анализе факторами, связанными с развитием инфекций при всех программах терапии, были лейкопения ($p<0,05$), необходимость в наличии ЦВК ($p<0,0001$), анемия, требующая трансфузий эритроцитов ($p<0,001$), прогрессирование или рецидив ММ ($p<0,05$). Недостаточный противоопухолевый ответ в виде снижения М-белка менее чем на 50% от исходного оказался статистически значимым фактором в развитии инфекционных осложнений при курсах на основе бортезомиба ($p=0,0001$) и бендамустина ($p=0,005$). Доза ГКС >1600 мг/мес коррелировала с развитием инфекции при программах на основе бортезомиба и терапии «спасения» ($p<0,05$). При наличии гипергликемии и концентрации иммуноглобулинов класса М <60 МЕ/мл инфекции возникали статистически значимо чаще ($p<0,05$) при программах на основе бортезомиба. Концентрация поликлональных иммуноглобулинов класса G <95 МЕ/мл не повлияла на частоту возникновения инфекции. При многофакторном анализе общими независимыми факторами риска инфекционных осложнений у больных при всех анализируемых программах противоопухолевой терапии были необходимость в наличии ЦВК и анемия, требующая трансфузий эритроцитов ($p<0,05$); дополнительным фактором при программах на основе бортезомиба – гипергликемия, требующая коррекции инсулином ($p=0,005$) (табл. 5).

Таблица 5. Факторы, ассоциированные с инфекционными осложнениями у больных ММ при разных линиях противоопухолевой терапии (многофакторный анализ)

Показатель	Инфекции при программах противоопухолевой терапии, n (%)							
	На основе бортезомиба		На основе леналидомида		На основе бендамустина		Терапия «спасения»	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Анемия, требующая трансфузий эритроцитов	1,29 (0,27-21,8)	$<0,001$	3,60 (2,10-6,17)	$<0,001$	22,93 (7,68-68,45)	$<0,001$	2,81 (1,34-6,33)	0,03
Необходимость в наличии ЦВК	1,08 (0,21-26,7)	$<0,001$	2,94 (1,96-4,43)	$<0,001$	10,19 (3,52-29,46)	$<0,001$	9,51 (1,35-63,57)	$<0,001$
Гипергликемия, требующая коррекции инсулином	0,56 (0,20-7,61)	0,005	–	–	–	–	–	–

Частота инфекционных осложнений и риск, ассоциированный с увеличением среднего количества эпизодов инфекции у больных ММ, в зависимости от длительности противоопухолевой терапии

Дополнительно оценена частота инфекционных осложнений в зависимости от сроков регистрации противоопухолевого ответа на лечение, включающего ОХЧО и ЧО. Анализ был проведен у 160 больных ММ, из них у 121 (75,6%) ОХЧО и ЧО были достигнуты после четырех курсов противоопухолевой терапии (табл. 6). Частота инфекционных осложнений была статистически значимо выше у больных, не достигших ОХЧО и ЧО, чем у больных с ОХЧО и ЧО после четырех курсов терапии (79,5% против 59,5%, $p=0,05$). У больных, не достигших ОХЧО и ЧО после четырех курсов терапии, статистически значимо чаще возникали бактериемия ($p=0,03$), инфекция мочевыводящих путей ($p=0,047$) и другие тяжелые инфекции ($p=0,002$), включавшие инвазивный аспергиллез легких, листериозный менингит, пневмоцистную пневмонию, диарею, ассоциированную с *C. difficile*, мукозит III-IV степени.

Таблица 6. Частота инфекционных осложнений у больных ММ в зависимости от противоопухолевого ответа после четырех курсов терапии

Показатель	ОХЧО и ЧО после 4 курсов терапии		<i>p</i>
	Достигнут Всего больных 121 <i>n</i> (%)	Не достигнут Всего больных 39 <i>n</i> (%)	
Число больных с инфекцией	75 (59,5)	31 (79,5)	0,05
Пневмония	39 (32,2)	17 (43,6)	0,2
Герпесвирусная инфекция	37 (30,6)	7 (18)	0,05
Инфекция мочевыводящих путей	11 (9,1)	9 (23,1)	0,047
Синусит	11 (9,1)	6 (15,4)	0,37
Бактериемия	2 (1,7)	4 (10,3)	0,03
Инфекция промежности	3 (2,4)	2 (5,1)	0,59
Лихорадка неясной этиологии	3 (2,4)	4 (10,3)	0,06
Инфекция мягких тканей	2 (1,7)	3 (7,7)	0,09
Другие	3 (2,4)	7 (18)	0,002

Методом «анализа повторяющихся событий» были определены факторы, статистически значимо ассоциированные ($p<0,05$) с увеличением среднего количества эпизодов инфекции в течение периода наблюдения (табл. 7). К таким факторам были отнесены III стадия ММ по Durie-Salmon и ISS, перевод на лечение из другого стационара, применение антибиотиков в течение месяца до начала терапии ММ, наличие инфекции при поступлении, статус по шкале ECOG 3-4 балла, почечная недостаточность, анемия (концентрация гемоглобина <100 г/л) и концентрация иммуноглобулинов класса М <60 МЕ/мл.

Таблица 7. Факторы, ассоциированные с увеличением среднего количества эпизодов инфекции у больных ММ в течение всего периода наблюдения

Показатель	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>
III стадия ММ по Durie-Salmon	2,38 (1,69-3,45)	<0,0001
III стадия ММ по ISS	1,35 (1,12-1,67)	0,002
Перевод на лечение из другого стационара	2,22 (1,85-2,70)	<0,0001
Антибиотики в течение месяца до противоопухолевой терапии	1,92 (1,56-2,38)	<0,0001
Инфекции при поступлении	2,27 (2,78-1,89)	<0,0001
Статус по шкале ECOG 3-4 балла	2,38 (1,92-2,86)	<0,0001
Почечная недостаточность	1,56 (1,29-1,89)	<0,0001
Анемия (концентрация гемоглобина <100 г/л)	1,56 (1,29-1,89)	<0,0001
Концентрация иммуноглобулинов класса М <60 МЕ/мл	1,30 (1,21-1,31)	0,04

Далее методом проверки постоянства влияния факторов во времени, было доказано, что в первые 6 месяцев противоопухолевой терапии статистически значимо увеличивали среднее количество эпизодов такие факторы, как анемия (концентрация гемоглобина <100 г/л), перевод на лечение из другого стационара, применение антибиотиков в течение месяца до начала противоопухолевой терапии, наличие инфекции при поступлении (рис. 7).

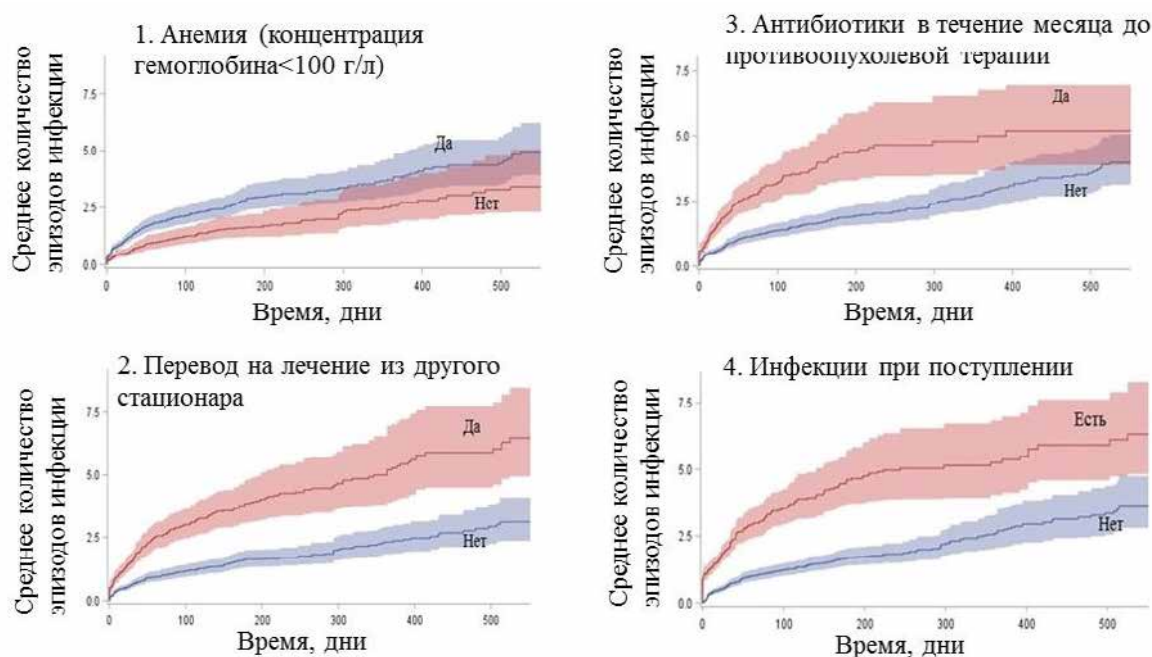


Рисунок 7. Динамика среднего количества эпизодов инфекции в первые 6 месяцев противоопухолевой терапии в зависимости от факторов риска

В течение всего периода наблюдения факторами, ассоциированными ($p < 0,05$) с увеличением среднего количества эпизодов инфекции, были III стадия ММ по Durie-Salmon и ISS, статус по шкале ECOG 3-4 балла, наличие почечной недостаточности и концентрация иммуноглобулинов класса М <60 МЕ/мл (рис. 8).

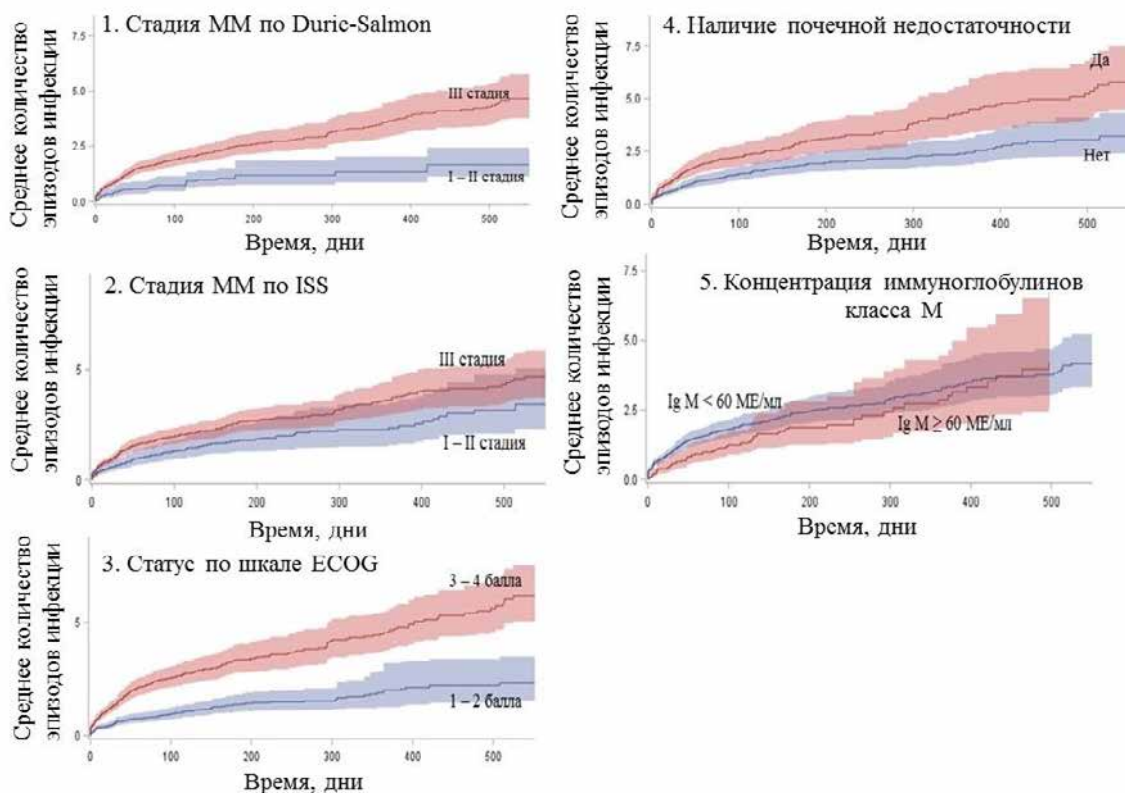


Рисунок 8. Динамика среднего количества эпизодов инфекции в течение всего периода наблюдения в зависимости от факторов риска

Исследование колонизации полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами слизистой оболочки кишечника больных ММ до и в процессе противоопухолевой терапии

Мониторинг колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями был осуществлен у 68 больных ММ при проведении 473 курсов противоопухолевой терапии. Медиана мониторинга составила 6 мес. (1-15,4 мес.). Колонизация слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами была выявлена у 25 (36,8%) из 68 больных при поступлении в «НМИЦ гематологии». У 24 (96%) из 25 больных были выделены Enterobacterales с продукцией БЛРС (*E. coli*, $n=22$; *K. pneumoniae*, $n=4$), у одного больного было сочетание *E. coli* с продукцией БЛРС и *Pseudomonas aeruginosa*. Статистически значимыми факторами колонизации слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами у больных ММ при поступлении в сравнении с больными без колонизации данными бактериями оказались применение антибиотиков в течение последнего месяца до госпитализации в «НМИЦ гематологии» (40% против 11,6%, $p=0,01$) и наличие анемии с концентрацией гемоглобина ниже 100 г/л (60% против 32,6%, $p=0,04$). В процессе противоопухолевой терапии колонизация слизистой оболочки кишечника полирезистентными грамотрицательными бактериями появилась дополнительно у 23 (37,1%) из 62 больных, и было выделено 26 бактерий (Enterobacterales с продукцией БЛРС, $n=23$; *P. aeruginosa*, $n=2$; *Acinetobacter baumannii*, $n=1$).

Вероятность детекции Enterobacterales с продукцией БЛРС со слизистой оболочки кишечника в процессе противоопухолевой терапии составила 84%, вероятность сохранения колонизации данными бактериями – 49% (рис. 9, 10).

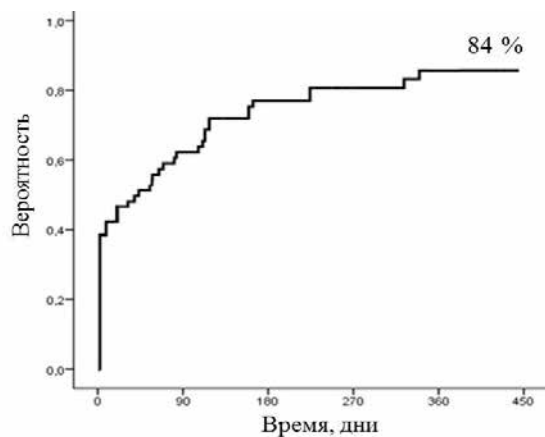


Рисунок 9. Вероятность колонизации слизистой оболочки кишечника Enterobacterales БЛРС

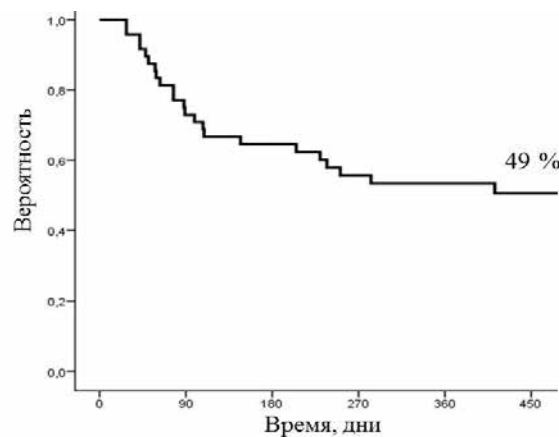


Рисунок 10. Вероятность сохранения колонизации слизистой оболочки кишечника Enterobacterales БЛРС

В период противоопухолевой терапии было отмечено увеличение доли больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией БЛРС к моменту проведения третьего (52,5%) и седьмого курсов (54,8%) в сравнении с исследованием перед началом второго курса (33,9%, $p < 0,05$) (рис. 11).

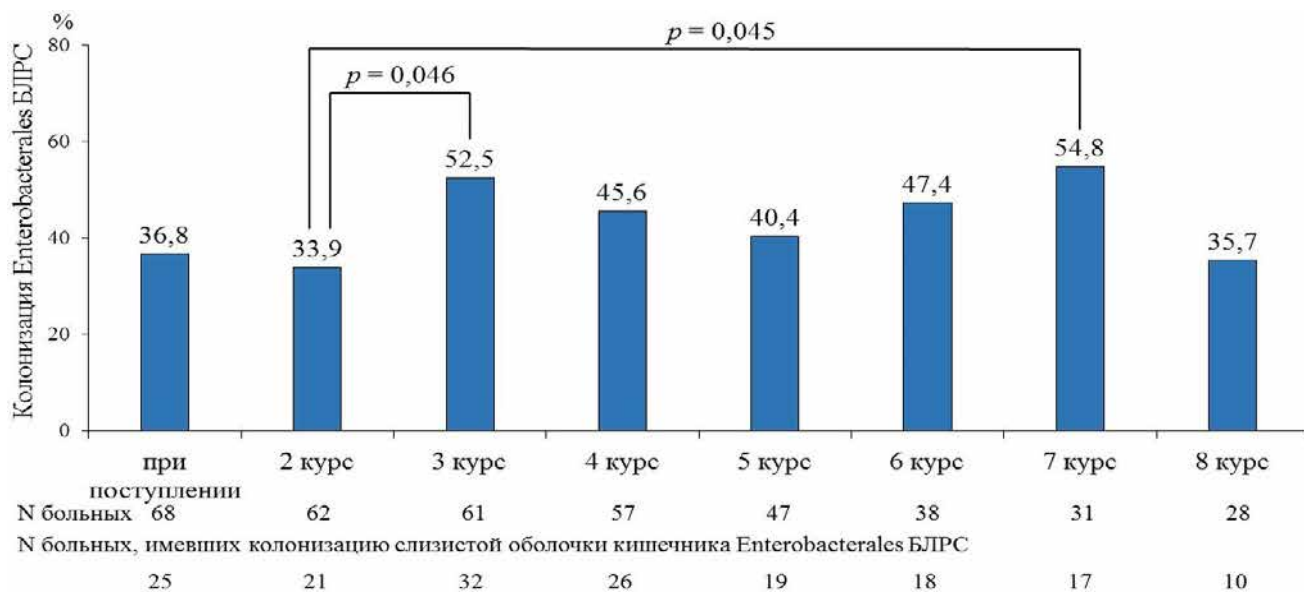


Рисунок 11. Динамика детекции Enterobacterales с продукцией БЛРС при курсах противоопухолевой терапии

Эффективность применения антибиотиков первого этапа у больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника Enterobacterales с продукцией БЛРС была несколько выше, чем у больных без колонизации и составила 63,6% и 46,7%, соответственно ($p > 0,5$). В анализируемых группах не было выявлено отличий в частоте назначения карбапенемов, общей длительности применения антибиотиков, включая карбапенемы. Колонизация

полирезистентными грамотрицательными бактериями слизистой оболочки кишечника у больных ММ не отразилась на частоте и характере инфекционных осложнений.

Выводы

1. Инфекционные осложнения регистрируются у 49% больных с впервые диагностированной ММ в период первого курса противоопухолевой терапии, из них у 19% – при поступлении. Независимыми факторами развития инфекций при поступлении и при первом курсе терапии являются статус по шкале ECOG 3-4 балла и применение антибиотиков до начала противоопухолевой терапии, дополнительно в период первого курса терапии – III стадия ММ по ISS и перевод больных на лечение из другого стационара.
2. Частота инфекционных осложнений является сопоставимой при программах противоопухолевой терапии на основе бортезомиба (24,4%), леналидомида (20,3%), бендамустина (27%) и выше при программах терапии «спасения» (48%, $p < 0,01$). В структуре инфекционных осложнений преобладают пневмонии (54,9%), инфекции мочевыводящих путей (24,7%) и герпесвирусные инфекции (22,9%). Герпесвирусные инфекции возникают чаще при программах на основе бортезомиба (29,8%), из них половина – в течение первых двух курсов с бортезомибом.
3. Общими независимыми факторами риска возникновения инфекционных осложнений у больных при всех анализируемых программах противоопухолевой терапии являются необходимость в наличии ЦВК ($p < 0,001$) и анемия с потребностью в трансфузиях эритроцитарной взвеси ($p < 0,001$), дополнительный фактор при программах на основе бортезомиба – гипергликемия, требующая коррекции инсулином ($p = 0,005$).
4. Частота инфекционных осложнений статистически значимо ниже у больных ММ, достигших ОХЧО и ЧО после четырех курсов противоопухолевой терапии в сравнении с больными, не достигшими этого ответа, и составляет 59,5% против 79,5% ($p = 0,05$). Факторами, статистически значимо ассоциированными ($p < 0,01$) с увеличением среднего количества эпизодов инфекции в течение всего периода наблюдения, являются III стадия ММ по Durie-Salmon и ISS, статус по шкале ECOG 3-4 балла, наличие почечной недостаточности и концентрация иммуноглобулинов класса M < 60 МЕ/мл.
5. Вероятность колонизации слизистой оболочки кишечника грамотрицательными полирезистентными бактериями у больных ММ при проведении противоопухолевой терапии составляет 84%. Не выявлено отличий в частоте и характере инфекционных осложнений у больных с колонизацией и без колонизации грамотрицательными полирезистентными бактериями.

Практические рекомендации

1. Инфекционные осложнения у больных ММ разнообразны по этиологии и локализации процесса, что указывает на необходимость проведения широкого комплекса диагностических исследований у больных с клиническими симптомами инфекции.
2. Ведущим инфекционным процессом является пневмония, в связи с чем больным с впервые диагностированной ММ III стадии по ISS при первом поступлении в стационар, а также при подозрении на пневмонию, необходимо выполнять КТ органов грудной клетки.
3. При наличии симптомов инфекции микробиологические и радиологические исследования необходимо проводить даже при нормальной температуре, поскольку невысокая температура или ее отсутствие не исключает наличие инфекции у больных ММ.
4. Противовирусная профилактика показана больным ММ в период первых двух курсов противоопухолевой терапии на основе бортезомиба, а также больным, перенесшим герпесвирусную инфекцию и продолжающих лечение по программам на основе бортезомиба.
5. Препаратами выбора в лечении инфекционных осложнений у больных ММ являются цефалоспорины III поколения (цефтриаксон или цефоперазон). При клинической неэффективности применения антибиотиков первого этапа в лечении пневмонии следует назначать карбапенемы, включая эртапенем.
6. Не следует проводить исследование мазков со слизистой оболочки кишечника на предмет колонизации грамотрицательными полирезистентными бактериями больным ММ вне гранулоцитопении по причине их неинформативности. Необходимо исследовать кал при диарее с целью выявления токсина *C. difficile*.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Новикова А.А. Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой в период первого курса химиотерапии/Новикова А.А., Клясова Г.А., Грибанова Е.О., Рыжко В.В., Менделеева Л.П., Савченко В.Г.//Гематология и трансфузиология. – 2018 г. – Т.63. – №1. – С. 87-88.
2. Накостоев И.М. Терапия больных множественной миеломой из группы высокого риска/Накостоев И.М., Рыжко В.В., Варламова Е.Ю., Обухова Т.Н., Грачев А.Е., Данилина А.М., Канаева М.Л., Новикова А.А., Грибанова Е.О.//Гематология и трансфузиология. – 2018 г. – Т.63. – №1. – С. 160-161.
3. Новикова А.А. Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой в период первого курса химиотерапии/Новикова А.А., Клясова Г.А., Грибанова Е.О., Охмат В.А., Рыжко В.В., Савченко В.Г.//Онкогематология. – 2018 г. – Т.13 – №3. – С. 63-75.

4. Коробова А.Г. Молекулярно-генетические характеристики *Escherichia coli* с продукцией β -лактамаз расширенного спектра, выделенных от больных гемобластомами при цитостатической терапии/Коробова А.Г., Хрульнова С.А., Тандилова К.С., Новикова А.А., Клясова Г.А.//Онкогематология. – 2019 г. – Т.14 – №1. – С. 31-38.
5. Новикова А.А. Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой на разных программах противоопухолевой терапии/Новикова А.А., Клясова Г.А., Грибанова Е.О., Рыжко В.В., Туполева Т.А., Менделеева Л.П., Савченко В.Г.//Клиническая онкогематология – 2019 г. – Т.12 – №2. – С. 231-239.
6. Novikova A. Predictors of infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma at admission and during the first chemotherapy cycle/Novikova A., Klyasova G., Griбанова E., Ryzhko V., Savchenko V. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam (ECCMID), 2019, O1045.
7. Novikova A. Infectious complications in patients with multiple myeloma at various chemotherapy regimens. Novikova A., Klyasova G., Griбанова E., Ryzhko V., Savchenko V. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Amsterdam (ECCMID), 2019, O1046.
8. Nakastoev I. Experience VRD-PACE-like regimen in patients with primary refractory myeloma for peripheral stem mobilization/Nakastoev I, Ryzhko V., Novikova A., Balzhanova Y., Grachev A., Abramova T., Samtcova M., Vasilchenkova P., Danilina A., Kanaeva M., Griбанова E.//HemaSphere – 2019 г. – Т.3 – С. 978-979.
9. Novikova A. Risk factors associated with early mortality in patients with multiple myeloma/Novikova A., Nakastoev I., Balzhanova Y., Ryzhko V., Grachev A., Danilina A., Kanaeva M., Klyasova G., Griбанова E.//HemaSphere – 2019 г. – Т.3 – С. 969-970.

Список используемых сокращений

БЛРС – β -лактамазы расширенного спектра

ГКС – глюкокортикостероидные препараты

КТ – компьютерная томография

ММ – множественная миелома

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОХЧО – очень хороший частичный ответ

ЦВК – центральный венозный катетер

ЧО – частичный ответ

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (шкала оценки статуса больного)

ISS – International Staging System (Международная система стадирования)