

УДК 616-006.448-08]616.9:616-06

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-71-79

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Н.Р.Соловкова¹, В.В.Войцеховский²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ. Введение. Мониторинг инфекционных осложнений при проведении программной терапии гемобластозов является актуальной проблемой современной гематологии. **Цель.** Изучить частоту и характер инфекционных осложнений у пациентов с множественной миеломой (ММ), проходивших лечение в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница в 2016-2023 гг. (г. Иркутск). **Материал и методы.** Изучены 450 историй болезни пациентов с ММ, получавших программную химиотерапию (ХТ) в период с 2016 по 2023 гг. У 213 (47%) из них были диагностированы различные инфекционные осложнения. Эти больные были разделены на две группы: 1 группа – 100 человек, получавших ХТ с период с 2016 по 2019 гг.; 2 группа – 113 человек, проходивших лечение с 2020 по 2023 гг. **Результаты.** Наиболее распространенными инфекционными осложнениями ММ являлись: бактериальная пневмония (в 2016-2019 гг. – у 41%, в 2020-2023 гг. – у 18% больных), лихорадка неясного генеза (2016-2019 гг. – 20%, в 2020-2023 гг. – 22%), инфекции мочевыделительной системы (2016-2019 гг. – 20%, 2020-2023 гг. – 8,8%), цитомегаловирусная инфекция (2016-2019 гг. – 9%, 2020-2023 гг. – 18,5%), и в 2020-2023 гг. – новая коронавирусная инфекция (у 17% больных ММ). Наибольшее количество инфекционных осложнений развивалось на этапе индукции ремиссии. В период 2020-2023 гг. по сравнению с периодом 2016-2019 гг. отмечалось снижение заболеваемости пациентов с ММ бактериальными пневмониями ($p < 0,001$), инфекциями мочевыделительной системы ($p = 0,020$) и увеличение заболеваемости цитомегаловирусной инфекцией ($p = 0,045$). Другие инфекционные осложнения ММ: поражение кишечника, мукозит, герпетическую инфекцию, инфекции кожи и ЛОР-органов на протяжении периода исследования регистрировали не часто. **Заключение.** В результате выполненного исследования получены новые данные, которые могут быть использованы для прогнозирования развития инфекционных осложнений на разных этапах программной терапии ММ и для разработки эффективных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: множественная миелома, программная терапия, инфекционные осложнения.

INFECTIOUS COMPLICATIONS DURING PROGRAMMED THERAPY FOR MULTIPLE MYELOMA

N.R.Solovkova¹, V.V.Voitsekhovskiy²

¹State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award, 100 Yubileyny Dst., Irkutsk, 664049, Russian Federation

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Amur State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Для цитирования:

Соловкова Н.Р., Войцеховский В.В. Инфекционные осложнения при проведении программной терапии множественной миеломы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С. 71–79. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-71-79

For citation:

Solovkova N.R., Voitsekhovskiy V.V. Infectious complications during programmed therapy for multiple myeloma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (94):71–79 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-71-79

SUMMARY. Introduction. Monitoring infectious complications during the programmed therapy of hematological malignancies remains a critical issue in modern hematology. **Aim.** To examine the frequency and nature of infectious complications in patients with multiple myeloma (MM) treated at the Irkutsk Regional Clinical Hospital from 2016 to 2023. **Materials and methods.** A total of 450 medical records of MM patients who underwent programmed chemotherapy (CT) from 2016 to 2023 were analyzed. Among these, 213 patients (47%) were diagnosed with various infectious complications. These patients were divided into two groups: Group 1 consisted of 100 patients who received CT from 2016 to 2019, while Group 2 included 113 patients treated from 2020 to 2023. **Results.** The most common infectious complications associated with MM were bacterial pneumonia (41% in 2016-2019 and 18% in 2020-2023), fever of unknown origin (20% in 2016-2019 and 22% in 2020-2023), urinary tract infections (20% in 2016-2019 and 8.8% in 2020-2023), cytomegalovirus (CMV) infection (9% in 2016-2019 and 18.5% in 2020-2023), and in 2020-2023, the emergence of novel coronavirus infection (observed in 17% of MM patients). The majority of infectious complications occurred during the remission induction phase. A significant decrease in bacterial pneumonia ($p<0.001$) and urinary tract infections ($p=0.020$) was observed in 2020-2023 compared to 2016-2019, while an increase in CMV infection was noted ($p=0.045$). Other infectious complications, including gastrointestinal infections, mucositis, herpes infections, and skin and ENT infections, were infrequently reported during the study period. **Conclusion.** The study revealed new data that can be used to predict the development of infectious complications at various stages of programmed therapy for MM and to formulate effective preventive measures in clinical practice.

Key words: multiple myeloma, programmed therapy, infectious complications.

Множественная миелома (ММ) – это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1]. Заболеваемость ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных образований и до 10-15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [1]. Встречается ММ преимущественно среди людей старшей возрастной группы. Средний возраст вновь заболевших – 70 лет, распространенность заболевания среди населения моложе 40 лет не превышает 2% [1].

За последнее десятилетие возможности терапии ММ значительно расширились благодаря внедрению в широкую клиническую практику новых препаратов, в частности, ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов, моноклональных антител, а также аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (аутоТСКГК) [1–4]. В тоже время, вследствие выраженного вторичного иммунодефицита [5], применение новых противоопухолевых препаратов, особенно моноклональных антител, привело к расширению спектра возбудителей, увеличению частоты инфекционных осложнений, вызванных как бактериями, так и грибами [6]. Следует отметить, что современные программы терапии позволили значительно повысить общую выживаемость больных ММ. Тем не менее, у большинства из них развиваются рецидивы, что требует последовательной смены линий противоопухолевого лечения [3, 7]. Продолжительное цитостатическое воздействие приводит к усилению токсического эффекта, усугублению иммунодефицита и к увеличению риска развития инфекций [8]. В ряде случаев инфекционные осложнения приобретают персистирующий характер, поэтому возникает необходимость в длительном применении противомикробных препаратов [9]. Больным ММ с уровнем иммуноглобулина G менее 5 г/л и рецидивирующими бактериальными инфекциями проводится постоянная заместительная терапия внутри-

венным иммуноглобулином [1]. Инфекционные осложнения часто приводят к удлинению перерывов между курсами терапии, ухудшению результатов лечения и могут быть расценены как неблагоприятный прогностический фактор в общей выживаемости больных, особенно на ранних этапах лечения ММ [10]. Не только в разных странах и областях, но и в разных медицинских учреждениях одного региона интеркуррентные инфекции имеют свои этиологические специфики [11, 12]. Поэтому очень важным является мониторинг особенностей инфекционных осложнений у больных ММ в лечебных учреждениях различных регионов.

В связи с вышеизложенным была поставлена цель – изучить частоту и характер инфекционных осложнений у пациентов с ММ, проходивших лечение в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница в 2016-2023 гг. (г. Иркутск).

Материалы и методы исследования

В ходе ретроспективного исследования изучены 450 историй болезни пациентов с ММ, получавших программную химиотерапию (ХТ), в том числе высокодозную с последующей аутоТСКГК, за период с 2016 по 2023 гг. в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница. У 213 (47%) из них были диагностированы различные инфекционные осложнения. Эти больные были разделены на 2 группы: 1 группа – 100 человек, получавших ХТ с 2016 по 2019 гг.; 2 группа – 113 человек, лечившихся в период с 2020 по 2023 гг. Средний возраст пациентов в обеих группах составил $68\pm 4,5$ лет. В первой группе (2016-2019 гг.) для лечения впервые выявленной ММ применялись такие протоколы как VCD (бортезомиб/велкейд, циклофосфамид, дексаметазон), RD (ревлимид, дексаметазон), VRD (бортезомиб, рев-

лидид, дексаметазон); в рецидиве использовали протоколы: VMP (ботрезомид, мелфалан, преднизолон), VBMSР/M2 (винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид, преднизолон), VBAР (винкристин, кармустин, доксорубин, преднизолон). Во второй группе (2020-2023 гг.) применяли протоколы VCD, VRD, RD, DaraRd (даратумумаб, ревлимид, дексаметазон), DaraVd (даратумумаб, бортрезомид, дексаметазон), IsaPd (изатуксимаб, помалидомид, дексаметазон), EloPd (элотузумаб, помалидомид, дексаметазон), Kd (карфилзомиб, дексаметазон), IxaRd (иксазомиб, ревлимид, дексаметазон). АутоТСТГК в 2016-2019 гг. была выполнена 27 больным, в 2020-2023 гг. – 57 пациентам с ММ. Клинико-гематологическая характеристика больных включённых в исследование представлена в таблице 1. При сравнении межгрупповых показателей статистически значимых различий не было установлено.

Во всех случаях повышения температуры более 38°C старались выявить очаг инфекции и установить этиологию. Образцы крови для гемокультуры были взяты в асептических условиях из периферической вены по стандартному протоколу [13], исследование повторяли каждые 5 дней при сохранении температуры. При наличии симптомов инфекции диагностически значимым считали однократное выделение из гемокультуры грамотрицательных или грамположительных микроорганизмов.

Пневмонию диагностировали с учетом клинических, физикальных, рентгенологических (компьютерная томография) и микробиологических исследований. Инфекцию мочевыводящих путей диагностировали при клинических проявлениях симптомов дизурии в сочетании с лейкоцитурией и бактериурией с наличием или без микробиологического подтверждения. Диагностику вирусов семейства *Herpesviridae* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов согласно протоколу производителя. Определение наличия генетического материала (ПНК) вируса SARS-Cov-2 в мазке со слизистой носо- и ротоглотки проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Во всех случаях пневмония, ассоциированная с SARSCoV-2, была подтверждена методом компьютерной томографии. Случаи, когда регистрировалась только температура 38°C и выше без клинического и микробиологического подтверждения, при том, что было проведено тщательное обследование с целью поиска очага инфекции, считали лихорадкой неясного генеза.

Процедура статистической обработки проводилась с помощью прикладного пакета программ STATISTICA

10.0. Показатели представлены в виде абсолютных значений и частот (%), или как $M \pm m$ (M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего). Анализ распространенности качественных признаков (частота альтернативного распределения) в сравниваемых группах проводили по критерию χ^2 (К.Пирсон) для четырехпольной таблицы. Для всех величин принимался во внимание уровень значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Структура инфекционных осложнений, зарегистрированных у пациентов двух групп при проведении программной ХТ, представлена в таблице 2. Наиболее распространенными оказались: бактериальная пневмония, лихорадка неясного генеза, инфекции мочевыводящих путей, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, а также после 2020 г. новая коронавирусная инфекция (НКИ).

В первой группе инфекционные осложнения были зарегистрированы в условиях круглосуточного стационара – у 90 человек (90%), в условиях дневного стационара – у 10 человек (10%); на этапах индукции – у 46 человек (46%), консолидации – у 37 человек (37%), поддерживающей терапии – у 15 (15%), при подготовке к проведению аутоТСТГК – у 2 человек (2%). Во второй группе инфекционные осложнения зарегистрированы в условиях круглосуточного стационара – у 106 (98%), в условиях дневного стационара – у 7 человек (2%); на этапах индукции – у 52 (46%), консолидации – у 38 (34%), поддерживающей терапии – у 20 (18%), при подготовке к проведению аутоТСТГК – у 3 (2%). При этом необходимо отметить, что в условиях круглосуточного стационара получали лечение пациенты с наиболее тяжелыми проявлениями заболевания на этапе индукции ремиссии.

Среди возбудителей различных инфекционных осложнений ММ в обеих группах (2016-2023 гг.) регистрировали: грамположительные бактерии – *Streptococcus pneumoniae* ($n=28$), *Streptococcus pyogenes* ($n=8$), *Staphylococcus aureus* ($n=4$), *Corynebacterium* spp. ($n=2$), *Enterococcus faecalis* ($n=3$); грамотрицательные микроорганизмы – *Escherichia coli* ($n=27$), *Klebsiella pneumoniae* ($n=9$), *Pseudomonas aeruginosa* – ($n=7$), *Haemophilus influenza* ($n=2$), *Enterobacter* spp. ($n=1$), *Acinetobacter* spp. ($n=1$); анаэробные бактерии – *Clostridium difficile* ($n=6$); вирусы – *Varicella zoster* – ($n=3$), *Herpes simplex* ($n=4$), *Cytomegalovirus* ($n=30$), SARS-Cov-2 ($n=19$). В 37 случаях инфекционный эпизод был диагностирован только по клиническим проявлениям и/или лабораторным показателям, без микробиологического подтверждения. В 45 инфекционных эпизодах был выставлен диагноз лихорадка неясной этиологии.

Таблица 1

Клинико-гематологическая характеристика больных множественной миеломой, включенных в исследование (n=213)

Показатель	1 группа (n=100)		2 группа (n=113)	
	абс.	%	абс.	%
Пол				
Мужской	42	42%	40	35,4%
женский	58	58%	73	64,6%
Распределение по стадиям (классификация B.Durie, S.Salmon, 1975)				
IA, B	-	-	-	-
IIA	23	23%	21	18,7%
IIIB	16	16%	18	15,9%
IIIA	33	33%	50	44,2%
IIIB	28	28%	24	21,2%
Распределение по линиям терапии:				
впервые выявленная ММ	59	59	78	69%
первый рецидив	32	32	24	21%
второй рецидив	9	9	11	10%
Иммунохимический вариант:				
миелома G	92	92%	100	88,5%
миелома A	4	4%	6	5,3%
несекретирующая миелома	4	4%	2	1,8%
миелома Бенс-Джонса	-	-	5	4,4%
Уровень креатинина мкм/л				
>170	44	44%	42	37%
<170	56	56%	71	63%
Статус больного по шкале ECOG				
1	15	15%	22	19,5 %
2	25	25%	20	17,5%
3	34	34%	42	38 %
4	26	26%	29	25%
Концентрация β2-микроглобулина (мг/л)				
менее 3,5	25	25 %	31	27%
3,5-5,5	50	50 %	53	50%
более 5,5	25	25 %	29	23%
Концентрация альбумина (г/дл)				
более 3,5	30	30%	38	34%
менее 3,5	70	70%	75	66%

Примечание: ECOG – пятибалльная шкала, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного, разработана Eastern Cooperative Oncology Group [14].

В структуре инфекционных осложнений в первой группе на первом месте находилась бактериальная пневмония, на втором – лихорадка неясного генеза и инфекции мочевыводящих путей, реже встречались ЦМВ инфекция, инфекции ЛОР-органов, герпетиче-

ская инфекция, мукозит, инфекции кожи и энтеропатии (табл. 2). Структура инфекционных осложнений во второй группе была иной: первое и второе место занимали лихорадка неясного генеза и ЦМВ инфекция, бактериальная пневмония находилась на третьем месте;

так же не часто регистрировали инфекции ЛОР-органов, энтеропатии, инфекции кожи и мягких тканей, мукозит. Особенностью второй группы явилась НКИ,

находившаяся на четвертом месте в структуре инфекционных осложнений.

Таблица 2

Структура инфекционных осложнений при проведении программной химиотерапии пациентов с множественной миеломой

Осложнение		Группы	
		1 группа n=100	2 группа n=113
Лихорадка неясного генеза	Абс. кол-во	20	25
	%	20	22
Мукозит	Абс. кол-во	3	3
	%	3	2,6
Бактериальная пневмония	Абс. кол-во	41	20 p<0,001
	%	41	18
Герпетическая инфекция	Абс. кол-во	7	-
	%	7	-
Инфекции ЛОР-органов, трахеи, бронхов	Абс. кол-во	8	10
	%	8	8,8
Некротическая энтеропатия, колит	Абс. кол-во	2	8
	%	2	7
Инфекции мочевыделительной системы	Абс. кол-во	20	10 p=0,02
	%	20	8,8
Инфекции кожи и мягких тканей	Абс. кол-во	2	4
	%	2	3,5
Новая коронавирусная инфекция	Абс. кол-во	-	19
	%	-	17
ЦМВ инфекция	Абс. кол-во	9	21 p=0,045
	%	9	18,5
Сепсис	Абс. кол-во	-	4
	%	-	3,5
Общее число инфекционных эпизодов		112	124
Среднее количество инфекционных эпизодов на одного пациента		1,12	1,1

Бактериальные пневмонии по-прежнему остаются одним из самых распространенных и тяжелых осложнений ММ. Однако при сравнении заболеваемости среди пациентов двух групп отмечается ее достоверное снижение в период 2020-2023 гг. по сравнению с периодом 2016-2019 гг. ($p<0,001$). Если в структуре инфекционных осложнений 2016-2019 гг. пневмонии занимали первое место (41%), то в 2020-2023 годах они

находились уже на третьем месте (18%). Данный факт можно объяснить улучшением асептического режима отделения, адекватной сопроводительной терапией на этапе индукции ремиссии ММ, а также внедрением в клиническую практику современных препаратов, лечение которыми редко вызывает тяжелую нейтропению, и она, как правило, бывает не длительной. Последнее способствовало появлению протоколов лечения (вклю-

чая пероральные схемы терапии), выполнение которых на этапах консолидации (кроме периода подготовки и проведения аутоТСГК) и поддерживающей терапии возможно не только в дневном стационаре, но и в амбулаторных условиях. Это позволяет полностью избежать или свести к минимуму риск присоединения внутрибольничной инфекции, что оказалось особо значимым в период пандемии COVID-19 [15].

В первой группе все бактериальные пневмонии развились у пациентов, проходивших лечение в условиях круглосуточного стационара. При этом следует отметить, что к данным пациентам относились больные, имеющие наиболее выраженные клинические проявления заболевания, и проходящие подготовку к аутоТСГК с хорошим клиническим ответом после ХТ. Все нозокомиальные пневмонии были поздними (6 дней и более от начала госпитализации). Каждый пациент перенес пневмонию однократно, рецидивирующего течения воспалительного процесса в легких не отмечалось. Среди пациентов первой группы двусторонняя локализация воспалительного процесса отмечена в 29 случаях, односторонняя – в 12 случаях. Возбудители, выделенные из мокроты, бронхиальных смывов (БС) и бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) у больных ММ в 2016-2019 годах при развитии пневмонии: *Streptococcus pneumonia* (n=18), *Escherichia coli* (n=4), *Klebsiella pneumoniae* (n=5), *Staphylococcus aureus* (n=2), *Enterobacter* spp. (n=2), *Pseudomonas aeruginosa* (n=4). Возбудители были выделены в виде монокультуры в 31 случае, в ассоциации – в 2 случаях. Установить возбудителя не удалось в 8 случаях. Тяжелое течение пневмонии зарегистрировано у 32 больных, средней степени тяжести – у 8, легкой степени тяжести – в одном случае. Отмечено 5 случаев пневмонии, протекающей на фоне нейтропении IV степени. Летальный исход вследствие присоединения пневмонии зарегистрирован в 5 случаях у пациентов с рецидивирующим и резистентным течением ММ, из них 2 случая летального исхода произошло на фоне тяжелой нейтропении.

Во второй группе также все бактериальные пневмонии развились у пациентов, проходивших лечение в условиях круглосуточного стационара. Диагностирован один случай ранней нозокомиальной пневмонии (с 3 по 5 дни госпитализации) и 19 случаев поздней нозокомиальной пневмонии. Во второй группе двусторонняя локализация воспалительного процесса отмечена у 13 больных, односторонняя – у 7 больных. Возбудители, выделенные из мокроты, БС и БАЛ, у больных ММ в 2020-2023 гг. при развитии пневмонии: *Streptococcus pneumonia* (n=10), *Escherichia coli* (n=2), *Klebsiella pneumoniae* (n=2), *Staphylococcus aureus* (n=2), *Enterobacter* spp. (n=1), *Acinetobacter* spp. (n=1), *Pseudomonas aeruginosa* (n=1). Микроорганизмы были выделены в моноинфекции в 13 случаях, в ассоциации – в 3 случаях. Установить патогена не удалось в 4 случаях. Тяжелое течение пневмонии зарегистрировано у

14 больных, средней степени тяжести – в 6 случаях. Пневмонии на фоне нейтропении IV степени выявлены у 2-х пациентов.

Пандемия COVID-19 изменила структуру инфекционных осложнений ММ. НКИ была диагностирована у 19 больных второй группы, из них у 10 развилась пневмония, ассоциированная с инфекцией COVID-19. Летальный исход был зарегистрирован у 5 пациентов с НКИ, у всех пятерых отмечалось рецидивирующее и резистентное течение ММ. В этот период, по возможности, старались проводить терапию в условиях дневного стационара или поликлиники, в том числе с использованием пероральных схем терапии.

В тоже время в 2020-2023 годах при программном лечении ММ были диагностированы 4 случая сепсиса, который не регистрировали в 2016-2019 гг. Два случая можно объяснить увеличением количества аутоТСГК, во время подготовки к которой проводится режим кондиционирования, способствующий развитию тяжелой нейтропении. И два случая сепсиса были зарегистрированы у пациентов с инфекцией COVID-19, осложнившейся пневмонией. Среди возбудителей сепсиса преобладали грамотрицательные микроорганизмы (*Klebsiella pneumonia* – 2 случая, *Escherichia coli* – 1). У всех 4 пациентов имело место рецидивирующее течение ММ. В двух случаях сепсиса (ассоциированного с НКИ) был констатирован летальный исход.

Увеличением количества выполненных в 2020-2023 гг. аутоТСГК при ММ объясняется рост ЦМВ инфекции у пациентов второй группы.

В 2020-2023 гг. значительно снизилась заболеваемость инфекциями мочевыделительной системы (p=0,02) среди возбудителей преобладала *Escherichia coli*. В 2020-2023 годах не было диагностировано случаев герпетической инфекции у таких пациентов. Данные факты следует объяснять проведением адекватной сопроводительной терапии при лечении ММ.

Лихорадка неясного генеза – ситуация, когда на фоне нейтропении отмечается повышение температуры тела более 38°C, но при тщательном клиническом, инструментальном и лабораторном исследовании очаг инфекции выявить не удаётся, по-прежнему составляет большую долю осложнений при ММ (20 и 22% соответственно). Таким пациентам при развитии лихорадки назначали антибиотики широкого спектра действия, по показаниям – антимикотические и противовирусные препараты, препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Адекватная терапия способствовала тому, что клинически значимое инфекционное поражение органов у них не развивалось.

Заболеваемость энтеропатией, мукозитом (поражение слизистой оболочки полости рта) на фоне нейтропении, инфекциями кожи и ЛОР-органов оставалась стабильно невысокой в обеих группах.

Лечение инфекционных осложнений у больных ММ проводили в соответствии с клиническими реко-

мендациями по лечению инфекций при гемобластозах и нейтропении [13, 16]. При отсутствии терминального состояния пациента, рецидивирующего и/или резистентного течения опухоли, прогноз был благоприятным.

Выводы

1. Программная терапия ММ часто осложняется различными интеркуррентными инфекциями. Наиболее распространенными являются: бактериальная пневмония, лихорадка неясной этиологии, инфекции мочевыделительной системы, ЦМВ инфекция, и в 2020-2023 гг. – новая коронавирусная инфекция, в половине случаев осложнившаяся пневмонией.

2. Наибольшее количество инфекционных осложнений развивается на этапе индукции ремиссии у пациентов, проходивших лечение в условиях круглосуточного стационара.

3. В период 2020-2023 гг. по сравнению с периодом 2016-2019 гг. отмечается снижение заболеваемости пациентов с ММ бактериальными пневмониями ($p < 0,001$), инфекциями мочевыделительной системы

($p = 0,020$) и увеличение случаев ЦМВ-инфекции ($p = 0,045$).

4. Снижение заболеваемости пневмониями в 2020-2023 гг. в большой степени обусловлено использованием протоколов лечения, выполнение которых при стабилизации состояния пациента возможно в дневном стационаре и/или в амбулаторных условиях. Это позволяет полностью избежать или свести к минимуму риск присоединения внутрибольничной инфекции, что оказалось особо значимым в период пандемии COVID-19.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г., Османов Е.А., Поддубная И.В., Гривцова Л.Ю., Фалалеева Н.А., Байков В.В., Ковригина А.М., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Множественная миелома. Клинические рекомендации // Современная онкология. 2020. Т.22, №4. С.6–28. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200457>
2. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Илюшкина Е.Ю., Столыпина Ж.Л., Мифтахова Р.Р., Кострома И.И., Шелковская Т.Л. Клиническая эффективность даратумумаба в монотерапии рецидивов и рефрактерной множественной миеломы // Клиническая онкогематология. 2020. Т.13, №1. С.25–32. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2020-13-1-25-32>
3. Семочкин С.В. Механизмы действия противоопухолевых иммуномодуляторов – от тератогенности к терапии множественной миеломы // Гематология и трансфузиология. 2022. Т.67, №2. С.240–260. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260>
4. Лучинин А.С., Семочкин С.В. Очень хорошая частичная ремиссия – предиктор выживаемости без прогрессирования пациентов с множественной миеломой // Онкогематология. 2024. Т.19, №1. С.51–55. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-51-55>
5. Гематология. Национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 784 с. ISBN: 978-5-9704-3327-0.
6. de la Rubia J., Cejalvo M.J., Ribas P. Infectious complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A complication from the past // Leuk. Lymphoma. 2015. Vol.57, Iss.2. P.258–268. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1088647>
7. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Руководство для врачей. М.: МК, 2016. 504 с. ISBN: 978-5-91894-051-8.
8. Rios-Tamayo R., Sainz J., Martinez-Lopez J., Puerta J.M., Chang D.Y.L., Rodriguez T., Garrido P., de Veas J.L.G., Romero A., Moratalla L., López-Fernández E., González P.A., Sánchez M.J., Jiménez-Moleón, J.J., Jurado M., Lahuerta J.J. Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients // Am. J. Hematol. 2016. Vol.91, Iss.7. P.700–704. <https://doi.org/10.1002/ajh.24389>
9. Teh B.W., Slavin M.A., Harrison S.J., Worth L.J. Prevention of viral infections in patients with multiple myeloma: the role of antiviral prophylaxis and immunization // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2015. Vol.13, Iss.11. P.1325–1336. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1083858>
10. Новикова А.А., Клясова Г.А., Грибанова Е.О., Рыжко В.В., Менделеева Л.П., Савченко В.Г. Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой в период первого курса химиотерапии // Онкогематология. 2018. Т.13, №3. С.63–75. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-3-63-75>
11. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Целуйко С.С., Гоборов Н.Д. Множественная миелома. Современные принципы диагностики и лечения. Благовещенск: «Полисфера». 2012. 140 с.

12. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Григоренко А.А., Филатова Е.А. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов. Благовещенск: ДальГАУ, 2019. 167 с. EDN: VVQBFA.
13. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в 2-х т. / под ред. В.Г. Савченко. М.: НМИЦ Гематологии, 2018. Т.2. 1264 с. ISBN 978-5-89816-164-4.
14. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // *Am. J. Clin. Oncol.* 1982. Vol.5, Iss.6. P.649–655.
15. Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19 / под ред. И.В. Поддубной. М.: «Эконом-Информ», 2022. 140 с.
16. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях: руководство для врачей. М.: «Медпрактика-М», 2009. С.242–280. ISBN 978-5-98803-173-4

REFERENCES

1. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Rekhtina I.G., Osmanov E.A., Pod-dubnaya I.V., Grivtsova L.Yu., Falaleeva N.A., Baykov V.V., Kovrigina A.M., Nevolskikh A.A., Ivanov S.A., Khailova Zh.V., Gevorkyan T.G. [Multiple myeloma. Clinical recommendations]. *Sovremennaya onkologiya = Modern oncology* 2020; 22(4):6–28 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200457>
2. Bessmeltsev S.S., Karyagina E.V., Ilyushkina E.Yu., Stolypina Zh.L., Miftakhova R.R., Kostroma I.I., Shelkovskaya T.L. [Clinical efficacy of daratumumab in monotherapy of relapsed and refractory multiple myeloma]. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology* 2020; 13(1):25–32 (in Russian). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2020-13-1-25-32>
3. Semochkin S.V. [Mechanisms of action of antitumor immunomodulators – from teratogenicity to therapy of multiple myeloma]. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian journal of hematology and transfusiology* 2022; 67(2):240–260 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260>
4. Luchinin A.S., Semochkin S.V. [Very good partial remission is a predictor of progression-free survival in patients with multiple myeloma]. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024; 19(1):51–55 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-51-55>
5. Rukavitsyn O.A., editor. [Hematology: National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-3327-0.
6. de la Rubia J., Cejalvo M.J., Ribas P. Infectious complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A complication from the past? *Leuk. Lymphoma.* 2015; 57(2):258–268. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1088647>
7. Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. [Multiple myeloma: hand. for doctors.]. Moscow: MK; 2016 (in Russian). ISBN: 978-5-91894-051-8.
8. Rios-Tamayo R., Sainz J., Martínez-Lopez J., Puerta J.M., Chang D.Y.L., Rodríguez T., Garrido R., de Veas J.L.G., Romero A., Moratalla L., López-Fernández E., González P.A., Sánchez M.J., Jiménez-Moleón, J.J., Jurado M., Lahuerta J.J. Early mortality in multiple myeloma: the time-dependent impact of comorbidity: A population-based study in 621 real-life patients. *Am. J. Hematol.* 2016; 91(7):700–704. <https://doi.org/10.1002/ajh.24389>. PMID: 27074204
9. Teh B.W., Slavin M.A., Harrison S.J., Worth L.J. Prevention of viral infections in patients with multiple myeloma: the role of antiviral prophylaxis and immunization. *Expert Rev. Anti-Infect Ther.* 2015; 13(11):325–336. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1083858>
10. Novikova A.A., Klyasova G.A., Gribanova E.O., Ryzhko V.V., Mendeleeva L.P., Savchenko V.G. [Infectious complications in patients with multiple myeloma during the first course of chemotherapy]. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018; 13(3):63–75 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-3-63-75>
11. Voitsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A.A., Tseluiko S.S., Gaborov N.D. [Multiple myeloma. modern principles of diagnosis and treatment]. Blagoveshchensk: Polisfera; 2012 (in Russian).
12. Voytsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Grigorenko A.A., Filatova Ye.A. [Bronchopulmonary complications of chronic leukemia]. Blagoveshchensk: Dal'GAU; 2019 (in Russian).
13. Savchenko V.G. editor. [Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system (Vol.2)]. Moscow: NMIC Gematologii; 2018 (in Russian). ISBN 978-5-89816-164-4.
14. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; 5(6):649–655.
15. Poddubny I.V. editor. [Management of oncohematological patients during the COVID-19 pandemic]. Moscow: «Эконом-Информ»; 2022 (in Russian).
16. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Samochatova E.V. [Accompanying therapy and infection control in hematological and oncological diseases: a guide for doctors]. Moscow: «Medpraktika-M», 2009 (in Russian). ISBN 978-5-98803-173-4

Информация об авторах:

Наталья Рафаиловна Соловкова, врач гематолог кабинета гематологии и химиотерапии дневного стационара, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница; e-mail: natachasol82@yandex.ru

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Author information:

Natalya R.Solovkova, Hematologist of Hematology and Chemotherapy Department of Day Hospital, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award; e-mail: natachasol82@yandex.ru

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Поступила 22.07.2024
Принята к печати 13.09.2024

Received July 22, 2024
Accepted September 13, 2024
