

УДК 616-006.446.2-036.12:616-08]616.98-06

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-104-113

## ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Н.Р.Соловкова<sup>1</sup>, Н.О.Сараева<sup>1</sup>, В.В.Войцеховский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская орден «Знак почета» областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

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

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Изучить частоту и характер инфекционных осложнений у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) проходивших лечение в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница в 2012–2023 гг. (г. Иркутск). **Материалы и методы.** Изучены 490 историй болезни и амбулаторных карт пациентов с ХЛЛ, находившихся под наблюдением у гематологов ГБУЗ «ИОКБ» с 2012 по 2023 гг. 400 пациентов получали программную химиотерапию (ХТ), из них у 202 были диагностированы различные инфекционные осложнения. Эти больные были разделены на три группы: 1 группа – 71 человек, получавших ХТ с период с 2012 по 2015 гг.; 2 группа – 64 человека, проходивших лечение с 2016 по 2019 гг.; 3 группа – 67 человек, проходивших лечение с 2020 по 2023 гг. **Результаты и обсуждение.** Наиболее распространенными инфекционными осложнениями являлись: бактериальная пневмония (31,7%), инфекции верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов (28%), инфекции мочевыделительной системы (11,6%) и пневмонии, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией в 2020–2023 гг. (20,7%). Наибольшее количество инфекционных осложнений развивалось у рецидивирующих больных в терминальной стадии заболевания. В период 2020–2023 гг. отмечалось снижение заболеваемости пациентов с ХЛЛ бактериальными пневмониями и инфекциями верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов, что объясняется внедрением в клиническую практику таргетных препаратов, применение которых возможно в условиях дневного стационара и/или в амбулаторных условиях. **Заключение.** В результате выполненной работы получены новые данные, которые могут использоваться для предотвращения инфекционных осложнений при проведении программной терапии ХЛЛ и разработки эффективных профилактических мероприятий.

*Ключевые слова:* хронический лимфолейкоз, химиотерапия, инфекционные осложнения.

## INFECTIOUS COMPLICATIONS DURING PROTOCOL-BASED THERAPY FOR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA

N.R.Solovkova<sup>1</sup>, N.O.Saraeva<sup>1</sup>, V.V.Voitsekhovskiy<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Federal 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

**SUMMARY. Aim.** To investigate the frequency and features of infectious complications in patients with chronic lym-

### 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, 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., Сараева Н.О., Войцеховский В.В. Инфекционные осложнения при проведении программной терапии хронического лимфолейкоза // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.104–113. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-104-113

### For citation:

Solovkova N.R., Saraeva N.O., Voitsekhovskiy V.V. Infectious complications during protocol-based therapy for chronic lymphocytic leukaemia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):104–113 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-104-113

phocytic leukaemia (CLL) treated at the Order of the Badge of Honour Irkutsk Regional Clinical Hospital (Irkutsk, Russian Federation) from 2012 to 2023. **Materials and methods.** We reviewed 490 medical records and outpatient charts of patients with CLL followed by haematologists at the hospital during 2012–2023. Four hundred patients received protocol-based chemotherapy (PBC); 202 of them were diagnosed with various infectious complications. These 202 patients were divided into three groups: group 1 – 71 patients who received PBC in 2012–2015; group 2 – 64 patients treated in 2016–2019; group 3 – 67 patients treated in 2020–2023. **Results and discussion.** The most common infectious complications were bacterial pneumonia (31.7%), infections of the upper respiratory tract, trachea and bronchi (28%), urinary-tract infections (11.6%) and coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated pneumonias in 2020–2023 (20.7%). The highest number of infectious events occurred in relapsing patients at the terminal stage of the disease. From 2020 to 2023 the incidence of bacterial pneumonias and infections of the upper respiratory tract, trachea and bronchi decreased, which is attributed to the introduction of targeted drugs that can be administered in day-hospital or outpatient settings. **Conclusion.** The findings provide new information that can be used to prevent infectious complications during protocol-based therapy for CLL and to develop effective prophylactic measures.

*Key words:* chronic lymphocytic leukaemia, chemotherapy, infectious complications.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) или лимфома из малых В-лимфоцитов – это лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией и накоплением зрелых, но дисфункциональных В-лимфоцитов в крови, костном мозге, лимфатических узлах, селезенке, экстранодальных очагах [1]. В европейских странах заболеваемость ХЛЛ составляет 5 случаев на 100 тыс. человек в год, медиана возраста на момент установления диагноза – 69 лет [2–4]. В Российской Федерации ХЛЛ выявляется реже: в 2017 г. заболеваемость составила 2,95 случая на 100 тыс. человек, медиана возраста на момент установления диагноза – 68 лет [5]. По сути ХЛЛ это гетерогенная группа заболеваний, объединенных опухолевой популяцией зрелых В-лимфоцитов, с фенотипом CD5+, CD19+, CD20+, CD22+, CD23+, CD79b+, CD200+ и абсолютным лимфоцитозом в периферической крови более  $5 \times 10^9/\text{л}$ . У некоторых пациентов заболевание может протекать бессимптомно, с лимфоцитозом в анализах крови («доброкачественная форма ХЛЛ» по классификации А.И. Воробьева), данная группа требует динамического наблюдения и длительное время не нуждается в назначении цитостатической терапии [6]. Для других больных характерен быстрый переход заболевания в фазу роста: прогрессирующая лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, интоксикация (В-симптомы), иммунные и инфекционные осложнения [6]. Между этими двумя крайними формами существует много промежуточных вариантов [6].

В конце прошлого века, на основании ретроспективных данных пациентов, получавших базисные режимы лечения, была выделена группа неблагоприятных факторов (каждому фактору присвоено по 1 баллу), которые были объединены в международный прогностический индекс (МПИ) [7]. МПИ при ХЛЛ состоит из следующих параметров: 1) наличие цитогенетической поломки del(17p) и/или мутаций в гене TP53, 2) мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов (IGHV), 3) уровень  $\beta 2$ -микроглобулина, 4) стадия заболевания по классификации J. Binet et al. [8], 5) возраст пациентов [7]. Таким образом, цитогенетические и молекулярные

факторы риска наряду с возрастом и коморбидностью имеют большое значение при выборе терапии пациентов с ХЛЛ. При отсутствии цитогенетических и молекулярных факторов риска (del(17p), мутаций в гене TP53, немутированного статуса IGHV) у лиц моложе 65 лет с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний (1 группа с учетом данных МПИ) терапия первой линии проводится с использованием комбинаций моноклонального анти-CD20 антитела – ритуксимаба, антимаболита из группы антагонистов пуринов – флударабина, алкилирующего соединения – бендамустина: протоколы FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), RB (ритуксимаб, бендамустин) и др. [7, 9, 10]. При наличии del(17p), мутаций в гене TP53, немутированного статуса IGHV, в возрасте старше 65 лет, а также у молодых пациентов с множеством сопутствующих заболеваний (2–4 группы) в первой линии рекомендуется использовать новые препараты – ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ИТКБ) – ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб; селективный ингибитор антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (BCL-2) – венетоклак; моноклональное антитело – обинутузумаб; в монотерапии или различных комбинациях [7, 9–11]. Во второй и последующих линиях терапии у всех пациентов с ХЛЛ рекомендовано использовать новые препараты в монотерапии или в различных комбинациях [7, 11–13]. Следует отметить, что отсутствие ИТКБ, венетоклакса и обинутузумаба в Программе «14 высокочатратных нозологий» (федеральная программа обеспечения пациентов с высокочатратными нозологиями за счет средств федерального бюджета) затрудняет использование этих препаратов в регионах.

Для больных ХЛЛ характерным является большое количество интеркуррентных инфекций, что является следствием выраженного вторичного иммунодефицита при данном заболевании [6, 8, 14]. Для каждого цитостатического препарата свойственен свой спектр осложнений [8, 14]. Внедрение последние 10 лет в клиническую практику ИТКБ показало не только их высокую эффективность в отношении лечения ХЛЛ, но и большие иммуномодулирующие свойства [7], что ока-

залось очень значимым в период пандемии COVID-19 [15].

В связи с вышеизложенным, целью исследования явилось изучение структуры инфекционных осложнений у больных ХЛЛ на примере Иркутской области за последние 12 лет (2012–2023 гг.).

#### Материалы и методы исследования

В ходе ретроспективного анализа изучены 490 историй болезни и амбулаторных карт пациентов с ХЛЛ, находившихся под наблюдением в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница с 2012 по 2023 гг. Программную химиотерапию

(ХТ) в условиях гематологических круглосуточного и дневного стационаров получали 400 пациентов. Из них у 202 (41% от всех больных ХЛЛ, 50,5% от когорты получавших ХТ) при проведении программной терапии были диагностированы различные инфекционные осложнения. Данные пациенты были разделены на три группы: 1 группа – 71 человек, получавших ХТ с период с 2012 по 2015 гг.; 2 группа – 64 человека, проходивших лечение с 2016 по 2019 гг.; 3 группа – 67 человек, проходивших лечение с 2020 по 2023 гг. Клинико-гематологическая характеристика больных ХЛЛ, включенных в исследование, представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

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

Показатель	1 группа (n = 71) (2012–2015 гг.)		2 группа (n = 64) (2016–2019 гг.)		3 группа (n = 67) (2020–2023 гг.)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Пол</b>						
Мужчины	36	50,7	38	59,4	36	53,7
Женщины	35	49,3	26	40,6	31	46,3
<b>Возраст, лет</b>						
40–49	1	1,4	3	4,7	5	7,4
50–59	14	19,7	13	20,3	7	10,4
60–69	33	46,5	27	42,2	33	49,3
70–79	21	29,6	18	28,1	16	23,9
80–89	2	2,8	3	4,7	6	9,0
<b>Стадия ХЛЛ по классификации J. Binet et al.</b>						
A	-	-	-	-	-	-
B	38	53,5	42	65,6	40	59,7
C	33	46,5	22	34,4	27	40,3
<b>Уровень функционального состояния больного по шкале ECOG</b>						
0	-	-	-	-	-	-
1	10	14,5	8	12	10	15
2	25	35	21	33	23	34
3	20	28	20	32	22	33
4	16	22,5	15	23	12	18

*Примечание:* ECOG – пятибалльная шкала оценки общего состояния пациента, разработанная Eastern Cooperative Oncology Group [16]; абс. – количество больных в группе; % – процент от общего числа больных в группе.

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 сердца	13	10	7	3	10	8	5	2	10	8	3	1
Сахарный диабет	5	5	4	1	5	4	1	-	10	4	1	-
Хроническая обструктивная болезнь легких	7	5	4	2	5	5	4	1	10	5	5	-
Патология лор-органов	5	5	-	-	4	4	-	-	6	3	-	-
Болезни желудка и кишечника	4	2	2	-	4	4	-	-	6	3	-	-
Болезни мочевыделительной системы	4	3	3	-	2	2	1	-	4	3	-	-
Заболевания нервной системы	10	5	4	1	10	9	6	-	14	4	2	-
Артериальная гипертензия	20	10	5	1	18	12	10	-	20	10	5	-
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 [17]. Количество баллов (1, 2, 3, 4) отмечено для каждой нозологии. Число зарегистрированных случаев по каждой нозологии в группе представлено в абсолютном значении.

Первая группа (2012–2015 гг.): первичных больных – 38, рецидивирующих – 33 (первый рецидив – 20, второй рецидив – 7, третий рецидив – 6 человек). В терапии использовали протоколы FCR (n = 9), RB (n = 7), режим химиотерапии, включающий циклофосфан, винкристин, преднизолон (COP) (n = 28), режим химиотерапии, включающий флударабин, циклофосфан (FC) (n = 12), монотерапия хлорамбуцилом (n = 10) и бендамустином (n = 5). Вторая группа (2016–2019 гг.): первичных больных – 42, рецидивирующих – 22 (первый рецидив – 13, второй рецидив – 9). В лечении применялись протоколы FCR (n = 18), RB (n = 10), режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб, циклофосфан, винкристин, преднизолон (RCOP) (n = 8), режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб, хлорамбуцил (RChI) (n = 5), режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб, циклофосфан, дексаметазон (RCD) (n = 16), бендамустин в монорежиме (n = 7). Третья группа (2020–2023 гг.): первичных больных – 40, рецидивирующих – 27 (первый рецидив – 20, второй рецидив – 7). Использовались протоколы FCR (n = 25), RB (n = 20), венетокласк в комбинации с ритуксимабом (n = 5), обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом (n = 5), монотерапия хлорамбуцилом (n = 7) и бендамустином (n = 5).

Пневмонию диагностировали с учетом клинических, физикальных, рентгенологических (компьютерная томография) и микробиологических исследований. Для диагностики инвазивного кандидоза применяли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), фибробронхоскопию с исследованием материала из мокроты, бронхиальных смывов и бронхоальвеолярного лаважа, определение антител класса А и G к грибам рода *Candida albicans* в сыворотке (плазме) крови методом твердофазного иммуоферментного анализа. Инфекцию мочевыводящих путей диагностировали при клинических проявлениях симптомов дизурии в сочетании с лейкоцитурией и бактериурией с наличием или без микробиологического подтверждения. Диагностика патологии лор-органов, кожных инфекций проводилась профильными специалистами (оториноларинголог, дерматолог), при необходимости они назначали дополнительные исследования. Диагностику герпесвирусов 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 реаль-

ного времени. Для определения антител класса М и G к SARS-CoV-2 в сыворотке (плазме) крови использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа. Во всех случаях пневмония, ассоциированная с SARS-CoV-2, была подтверждена методом компьютерной томографии. При диагностике сепсиса использовали клинические данные (наличие или отсутствие очага инфекции, выраженность органной дисфункции), лабораторные данные (лейкоцитарная формула, уровень тромбоцитов, билирубин, креатинин, лактат, С-реактивный белок, прокальцитониновый тест), микробиологические исследования (посев крови, 2-3 пробы).

Процедура статистической обработки проводилась с помощью прикладного пакета программ STATISTICA 10.0. (США). 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  $\chi^2$  (К.Пирсон) для четырехпольной таблицы. Для всех величин принимался во внимание уровень значимости ( $p$ ) менее 0,05.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Острые инфекционные осложнения, зарегистрированные у пациентов всех групп при проведении программной терапии, представлены в таблице 3. Самыми распространенными осложнениями были: бактериальная пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов, мочевыводящих путей, герпетическая инфекция. Начиная с 2020 года в структуре инфекционных осложнений на второе место вышли пневмонии, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией (НКИ).

В первой группе все инфекционные осложнения были зарегистрированы в условиях круглосуточного стационара – у 71 человека; первая линия терапии – у 38, вторая линия терапии – у 20, третья линия терапии – у 7 и четвертая линия терапии – у 6 пациентов. Во второй группе – у 64 больных (все в условиях круглосуточного стационара); первая линия терапии – у 42, вторая линия терапии – у 13 и третья линия терапии – у 9 человек. В третьей группе инфекционные осложнения были зарегистрированы в условиях круглосуточного стационара у 58 человек, дневного стационара – у 2 человек, амбулаторного лечения – 7 человек (с НКИ); первая линия терапии – у 40 человек, вторая линия терапии – у 20 и третья линия терапии – у 7 человек.

Наиболее распространенными инфекционными осложнениями при проведении программной терапии ХЛЛ в период с 2012 по 2023 годы оставались инфекции верхних и нижних дыхательных путей, среди которых первое место во всех трех группах занимала бактериальная пневмония. В данном исследовании было диагностировано 79 случаев – 39% от общего

числа больных ХЛЛ (31,7% от общего количества инфекционных эпизодов (ИЭ)). Однако, в период после 2020 года количество бактериальных пневмоний достоверно уменьшилось ( $p = 0,041$  и  $p = 0,044$  по сравнению с 1 и 2 группами, соответственно). Но в тоже время появились пневмонии, ассоциированные с вирусом SARS-Cov-2 (табл. 3). Снижение количества бактериальных пневмоний за последние годы, по нашему мнению, было обусловлено внедрением в клиническую практику ИТКБ, обладающих иммуномодулирующим действием, применение которых возможно в амбулаторных условиях, и исключением программ полихимиотерапии, включающих глюкокортикоиды.

Все группы пациентов с бактериальной пневмонией получали лечение в условиях круглосуточного стационара. Все нозокомиальные пневмонии (НП) в первой группе были поздними (6 дней и более после госпитализации, согласно Российским национальным рекомендациям [18]). Среди пациентов данной группы двусторонняя локализация воспалительного процесса отмечалась в 14, односторонняя – в 18 случаях. Возбудители, выделенные из мокроты, бронхиальных смывов (БС) и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у больных ХЛЛ в 2012–2015 гг. при развитии пневмонии: *Streptococcus pneumoniae* ( $n = 12$ ), *Klebsiella pneumoniae* ( $n = 6$ ), *Escherichia coli* ( $n = 5$ ), *Staphylococcus haemolyticus* ( $n = 5$ ), *Staphylococcus aureus* ( $n = 2$ ). В моноинфекции возбудители были выделены в 18, в ассоциации – в 6 случаях. Установить возбудителя не удалось в 8 случаях (25%). Тяжелое течение пневмонии регистрировалось в 20, средней степени тяжести – в 12 случаях. Летальный исход вследствие присоединения пневмонии был зарегистрирован у 13 рецидивирующих больных в терминальной стадии ХЛЛ. Во второй группе было зафиксировано 3 случая ранней НП (с 3 по 5 дни госпитализации, согласно Российским национальным рекомендациям [18]) и 26 случаев поздней НП. Среди пациентов второй группы двусторонняя локализация воспалительного процесса отмечалась в 13, односторонняя – в 16 случаях. Возбудители, выделенные из мокроты, БС и БАЛ у больных ХЛЛ в 2016–2019 гг. при развитии пневмонии: *Streptococcus pneumoniae* ( $n = 9$ ), *Klebsiella pneumoniae* ( $n = 6$ ), *Staphylococcus aureus* ( $n = 4$ ), *Streptococcus oralis* ( $n = 3$ ), *Streptococcus piogenic* ( $n = 2$ ), *Enterobacter cloacae* ( $n = 1$ ), *Staphylococcus haemolyticus* ( $n = 1$ ). В моноинфекции возбудители были выделены в 14, в ассоциации – в 6 случаях. Установить возбудителя не удалось в 9 случаях (31%). Тяжелое течение пневмонии выявлялось в 19, средней степени тяжести – в 10 случаях. Летальный исход вследствие присоединения пневмонии был зарегистрирован в 12 случаях (среди рецидивирующих больных в терминальной стадии ХЛЛ). В третьей группе были диагностированы 4 случая ранней НП и 14 случаев поздней НП. Среди пациентов третьей группы двусторонняя локализация воспалительного процесса отмечалась в 8, односторонняя – в 10 случаях.

Возбудители, выделенные из мокроты, БС и БАЛ у больных ХЛЛ в 2020–2023 гг. при развитии пневмонии: *Streptococcus pneumoniae* (n = 7), *Klebsiella pneumoniae* (n = 4), *Staphylococcus aureus* (n = 4), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 2), *Staphylococcus haemolyticus* (n = 1), *Streptococcus pyogenes* (n = 1), *Corynebacterium amycolatum* (n = 1). В моноинфекции возбудители были выделены в 8, в ассоциации – в 6 случаях. Установить возбудителя не удалось в 4 случаях (22%). Тяжелое течение пневмонии было зарегистрировано в 16 случаях, средней степени тяжести – в 2 случаях. Летальный исход вследствие присоединения бактериальной пневмонии фиксировался в 9 случаях (50%), все рецидивирующие больные в терминальной стадии основного заболевания. Следует отметить, что ни у одного пациента, получавшего терапию ИТКБ в амбулаторных условиях (15 человек принимали ибрутиниб, 5 – акалабрутиниб), не было диагностировано развития бактериальной пневмонии.

Анализ летальных исходов больных ХЛЛ при присоединении бактериальной пневмонии (n = 34, 43% от общего числа пневмоний) за весь период наблюдения в трех группах показал, что это были пациенты рефрактерные ко всем видам терапии в терминальной стадии заболевания, часто с большим количеством сопутствующих заболеваний. В первой группе: 6 человек с третьим и 7 со вторым рецидивом, из них пятеро с коморбидностью 3-4 степени по шкале CIRS. Во второй группе: 9 человек со вторым и трое с первым рецидивом, из них четверо с коморбидностью 3-4 по шкале CIRS. В третьей группе: 7 пациентов со вторым рецидивом и двое с первым рецидивом, четверо из них с коморбидностью 3-4 степени по шкале CIRS. Это подтверждает факты, что восприимчивость к бактериальным инфекциям увеличивается в терминальной стадии заболевания, и что летальный исход у больных ХЛЛ часто развивается при присоединении воспалительного процесса в легких [6].

В 2020–2023 гг., у пациентов третьей группы было диагностировано 17 случаев НКИ, осложнившейся присоединением пневмонии. Этим пациентам проводилась терапия по протоколам FCR (n = 4), RB (n = 3), венетоклак в комбинации с ритуксимабом (n = 1), обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом (n = 2), ибрутиниб (n = 7). Двустороннее поражение легких было отмечено у 13 и одностороннее – у четырех больных. Тяжелое течение пневмонии – в 13, средней степени тяжести – в 3 и в легкой форме – в одном случае. Рентгенологические стадии пневмонии, ассоциированной с НКИ: КТ1 – 1, КТ2 – 3, КТ3 – 5 и КТ4 – 8 пациентов. Среди пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией было констатировано 8 летальных исходов. Это были пациенты, получавшие терапию с использованием моноклональных антител, усугубляющих иммунодефицит. У пациентов, получавших терапию с использованием ИТКБ, летальный исход не был заре-

гистрирован ни в одном случае. Основной причиной этого, по нашему мнению, является иммуномодулирующее действие ИТКБ.

Заболеваемость инфекциями верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов занимала второе место в структуре инфекционных осложнений ХЛЛ – 70 случаев (34,6% от числа больных ХЛЛ, 28% от всех ИЭ) за изученный период. Она достоверно снизилась в 2020–2023 гг. (табл. 2), что, по нашему мнению, было связано с применением менее агрессивных схем лечения, включающих современные таргетные препараты, в том числе ИТКБ, терапию которыми можно проводить в амбулаторных условиях. Это позволяло избежать присоединения внутрибольничной инфекции.

Инфекции мочевыделительной системы стабильно занимали третье место в структуре инфекционных осложнений ХЛЛ. За изученный период было зафиксировано 29 случаев (14% от количества больных ХЛЛ, 11,6% от всех ИЭ). Среди возбудителей заболеваний преобладала *Escherichia coli*.

На четвертом месте в структуре инфекционных осложнений ХЛЛ находился опоясывающий герпес (*herpes zoster*). Было зарегистрировано 18 случаев (9% от количества больных ХЛЛ, 7% от всех ИЭ). Из 18 случаев опоясывающего герпеса, в 10 – имела место буллезная форма заболевания, размеры пузырей достигали 5–8 см в диаметре. *Herpes zoster* сопровождался сильными болями и повышением температуры до 39°C. Еще 20 лет назад заболевание могло привести к летальному исходу у больных ХЛЛ. Однако за изучаемый период (при наличии современных препаратов для лечения этой инфекции) во всех случаях прогноз был благоприятным.

Заболеваемость инвазивными микозами (во всех случаях был диагностирован кандидоз), некротической энтеропатией и колитом, инфекциями кожи и мягких тканей, цитомегаловирусной инфекцией оставалась стабильной и невысокой (табл. 3). Летальных исходов вследствие данных инфекционных осложнений не отмечалось.

За изученный период у пациентов с ХЛЛ было зафиксировано 8 случаев сепсиса с летальным исходом во всех наблюдениях. В первой группе возбудителями являлись *Escherichia coli* (n = 2), *Staphylococcus aureus* (n = 1), во второй группе – *Staphylococcus haemolyticus* (n = 1), *Streptococcus pneumoniae* (n = 1), в третьей группе – *Pseudomonas aeruginosa* (n = 2), ассоциация *Escherichia coli* и *Corynebacterium amycolatum* (n = 1). Это были пациенты ХЛЛ в терминальной стадии заболевания.

Лечение инфекционных осложнений у больных ХЛЛ проводили в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению инфекций при гемобластозах и нейтропении [19]. При отсутствии терминального состояния пациента, рецидивирующего и/или резистентного течения опухоли, прогноз был благоприятным.

Таблица 3

Структура инфекционных осложнений при проведении программной химиотерапии пациентов с ХЛЛ

Пациенты с ХЛЛ		1 группа n = 71	2 группа n = 64	3 группа n = 67
Осложнение основного заболевания				
Пневмония бактериальная	абс.	32	29 $p_1 = 0,885$	18 $p_2 = 0,041$ $p_3 = 0,044$
	%	36,7	36,25	22
Инфекции верхних дыхательных путей, трахеи, бронхов	абс.	29	26 $p_1 = 0,882$	15 $p_2 = 0,033$ $p_3 = 0,040$
	%	33,3	32,5	18,6
Опоясывающий герпес (herpes zoster)	абс.	6	5 $p_1 = 0,858$	7 $p_2 = 0,934$ $p_3 = 0,827$
	%	7	6,25	8,5
Некротическая энтеропатия, колит	абс.	1	1 $p_1 = 0,523$	2 $p_2 = 0,960$ $p_3 = 0,968$
	%	1,1	1,25	2,4
Инвазивные микозы	абс.	-	4	3 $p_3 = 0,951$
	%	-	5	3,6
Инфекции мочевыделительной системы	абс.	13	7 $p_1 = 0,337$	9 $p_2 = 0,583$ $p_3 = 0,866$
	%	15	8,75	11
Инфекции кожи и мягких тканей	абс.	1	1 $p_1 = 0,523$	3 $p_2 = 0,572$ $p_3 = 0,645$
	%	1,1	1,25	3,6
Пневмонии, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией (НКИ)	абс.	-	-	17
	%	-	-	20,7
Цитомегаловирусная инфекция	абс.	2	5 $p_1 = 0,359$	3 $p_2 = 0,572$ $p_3 = 0,645$
	%	2,4	6,25	6
Сепсис	абс.	3	2 $p_1 = 0,906$	3 $p_2 = 0,731$ $p_3 = 0,959$
	%	3,4	2,5	3,6
Общее число ИЭ	абс	87	80	82
Среднее количество ИЭ на одного пациента		1,2	1,25	1,2
Среднее количество ИЭ на одного пациента без учета НКИ		1,2	1,25	0,97

Примечание: в таблице приведен процент от общего количества больных с ХЛЛ; ИЭ – инфекционный эпизод;  $p_1$  – значимость различий между 1 и 2 группами;  $p_2$  – между 1 и 3 группами;  $p_3$  – между 2 и 3 группами.

## Выводы

В Иркутской области наиболее распространенными инфекционными осложнениями программной терапии ХЛЛ являются: бактериальная пневмония (31,7% от всех инфекционных осложнений), инфекции верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов (28%), инфекции мочевыделительной системы (11,6%) и в 2020–2023 гг. – пневмонии, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией (20,7%). Инфекционные осложнения программной химиотерапии ХЛЛ чаще развиваются у пациентов на поздних этапах опухолевой прогрессии резистентных ко всем видам программной терапии.

Бактериальные пневмонии являются наиболее серьезным осложнением при ХЛЛ, они могут стать причиной летального исхода в терминальной стадии заболевания.

В период 2020–2023 гг. отмечается снижение заболеваемости больных ХЛЛ бактериальными пневмониями по сравнению с периодами 2012–2015 гг. ( $p = 0,041$ ) и 2016–2019 гг. ( $p = 0,044$ ). В 2020–2023 гг. снизилась заболеваемость инфекциями верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов, по сравнению с периодами 2012–2015 гг. ( $p = 0,033$ ) и 2016–2019 гг. ( $p = 0,040$ ). Снижение заболеваемости данными инфекциями дыхательной системы пациентов с ХЛЛ в 2020–2023 гг. следует объяснить внедрением в клиническую

практику ИТКБ, обладающих иммуномодулирующими свойствами, терапию которыми можно проводить в амбулаторных условиях, что позволяет избежать присоединения внутрибольничной инфекции. Заболеваемость другими интеркуррентными инфекциями на протяжении 12 лет остается стабильной.

В 2020–2023 гг. отмечен высокий уровень заболеваемости пациентов с ХЛЛ пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией. В 47% случаев у таких больных был констатирован летальный исход. Это были пациенты, получавшие терапию с использованием моноклональных антител. Среди пациентов, получавших терапию ИТКБ заболеваемость пневмониями, ассоциированными с COVID-19, отмечена в 35% случаев, но во всех случаях прогноз был благоприятным, что следует объяснить иммуномодулирующим действием ИТКБ.

### **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. Пискунова И.С., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Кохно А.В., Звонков Е.Е. Диагностика и лечение хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. Е.Н. Паровичниковой. М.: НМИЦГ, ИД «Практика», 2024. С.203–247.
2. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S., Hartge P., Weissenburger D.D., Linet M.S. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001 // Blood. 2006. Vol.107, №1. P.265–276. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2508>
3. Watson L., Wyld P., Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union // Eur. J. Haematol. 2008. Vol.81, №4. P.253–258. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2008.01114.x>
4. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Tung M.J. Cancer statistics, 2007 // Cancer J. Clin. 2007. Vol.57, №1. P.43–66. <https://doi.org/10.3322/canjclin.57.1.43>
5. 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. ISBN: 978-5-85502-243-8.
6. Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. М., 2003. Т.2. С.40–184.
7. Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. М., 2022. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/hronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz1.pdf?ysclid=ltv2v7yuykp921709434>
8. Binnet J.L., Auqer A., Dighiero G.H., Chastang S., Piguat H. Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M.J., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis // Cancer. 1981. Vol.48, Iss.1. P.198–206. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810701\)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v)
9. 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 Oncol. 2016. Vol.17, Iss.6. P.779–790. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30029-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30029-8)
10. Сёмочкин С.В., Аршанская Е.Г., Захаров О.Д., Котельникова А.Н., Куликова С.С., Ованесова Е.В., Кочкарева Ю.Б., Иванова В.Л. Комбинация бендамустина и ритуксимаба в терапии рецидивирующего и рефрактерного хронического лимфолейкоза: результаты ретроспективного исследования // Онкогематология. 2015. №1. С.16–23.

EDN: TXNEIH.

11. Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение / под ред. Е.А. Никитина, В.В. Птушкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 480 с. ISBN: 978-5-9704-7597-3.

12. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C.U., Kater A.P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2021. Vol.32, Iss.1. P.23–33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>

13. Никитин Е.А. Ибрутиниб в лечении хронического лимфолейкоза // *Клиническая онкогематология*. 2017. Т.10, №3. С.282–286. EDN: ZFTJQF.

14. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Григоренко А.А., Филатова Е.А. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов. Благовещенск: ДальГАУ, 2019. 167 с. EDN: VVQBFA.

15. Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Мишкурова К.М., Филатова Е.А., Федорова Н.А., Синюк А.А., Саяпина М.В., Касумова Д.М., Русаловская И.Ю., Рагбарова А.Р. Терапия пациентов с хроническим лимфолейкозом в период пандемии COVID-19 // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2024. Вып.92. С.107–116. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-107-116>

16. 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.

17. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1968. Vol.16, №5. P.622–626. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x>

18. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / под ред. Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 176 с. ISBN: 978-5-9986-0284-9.

19. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. М.: НМИЦ Гематологии, 2018. Т.2. 1264 с.

#### REFERENCES

1. Piskunova I.S., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S., Kokhno A.V., Zvonkov E.E. [Diagnostics and treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma. In: Parovichnikova E.N., editor. Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood diseases]. Moscow: NMITSG, ID «Praktika»; 2024:203–247 (in Russian).

2. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S., Hartge P., Weissenburger D.D., Linet M.S. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107(1):265–276. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2508>

3. Watson L., Wyld P., Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur. J. Haematol.* 2008; 81(4):253–258. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2008.01114.x>

4. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Tung M.J. Cancer statistics, 2007. *Cancer J. Clin.* 2007; 57(1):43–66. <https://doi.org/10.3322/canjclin.57.1.43>

5. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., editors. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (incidence and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii; 2018 (in Russian).

6. Vorob'yev A.I., editor. [Handbook of hematology (Vol. 2)]. Moscow, 2003: 40–184 (in Russian).

7. [Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma. Clinical guidelines]. Moscow; 2022 (in Russian). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/hronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz1.pdf?yclid>

8. Binnet J.L., Auqer A., Dighiero G.H., Chastang S., Piguet N., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M.J., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48(1):198–206. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810701\)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v)

9. 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 Oncol.* 2016; 17(6):779–790. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30029-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30029-8)

10. Semochkin S.V., Arshanskaya E.G., Zakharov O.D., Kotel'nikova A.N., Kulikova S.S., Ovanesoვა E.V., Kochkareva Yu.B., Ivanova V.L. [Combination of bendamustine and rituximab in the treatment of relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a retrospective study]. *Oncohematology* 2015; 1:16–23 (in Russian).

11. Nikitin E.A., Ptushkin V.V., editors. [Chronic lymphocytic leukemia. Modern diagnostics and treatment]. Moscow: GEOTAR-Media; 2023 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-7597-3.

12. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C.U., Kater A.P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2021; 32(1): 23–33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>

13. Nikitin E.A. [Ibrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia]. *Clinical oncohematology* 2017; 10(3):282–286 (in Russian).

14. Voytsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Grigorenko A.A., Filatova E.A. [Bronchopulmonary complications of chronic leukemia]. Blagoveshchensk: DalGAU, 2019 (in Russian).

15. Voytsekhovskiy V.V., Esenina T.V., Mishkurova K.M., Filatova E.A., Fedorova N.A., Sinyuk A.A., Sayapina M.V., Kasumova D.M., Rusalovskaya I.Yu., Ragbarova A.R. [Therapy of patients with chronic lymphocytic leukemia during the COVID-19 pandemic]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 92:107–116 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-107-116>

16. 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.

17. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1968; 16(5):622–626. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x>

18. Gel'fand B.R., editor. [Nosocomial pneumonia in adults: Russian national recommendations]. Moscow: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo»; 2016 (in Russian). ISBN: 978-5-9986-0284-9.

19. Savchenko V.G., editor. [Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood diseases (Vol. 2)]. Moscow: NMITS Gematologii; 2018 (in Russian).

---

**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](mailto:natachasol82@yandex.ru)

**Наталья Орестовна Сараева**, д-р мед. наук, Главный внештатный специалист гематолог Иркутской области, зам. главного врача по терапии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница; e-mail: [saraeva2002@mail.ru](mailto:saraeva2002@mail.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](mailto:voiceh-67@mail.ru)

**Author information:**

**Natalya R. Solovkova**, MD, Haematologist, Day-Hospital Haematology and Chemotherapy Unit, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award; e-mail: [natachasol82@yandex.ru](mailto:natachasol82@yandex.ru)

**Natalya O. Saraeva**, MD, DSc (Med.), Deputy Chief Physician for Internal Medicine, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award; e-mail: [saraeva2002@mail.ru](mailto:saraeva2002@mail.ru)

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

---

Поступила 27.03.2025  
Принята к печати 27.05.2025

Received March 27, 2025  
Accepted May 27, 2025

---