

Инфекционные осложнения у больных острыми лейкозами в зависимости от длительности гранулоцитопении

В.А. Охмат, Г.А. Клясова, Е.Н. Паровичникова, В.Н. Двирник, В.В. Троицкая, Е.О. Грибанова, В.Г. Савченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;

Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Владимир Александрович Охмат okhmatvladimir@mail.ru

Введение. При реализации программной химиотерапии (ХТ) у больных гемобластомами регистрируется высокая частота инфекционных осложнений, характер которых определяется рядом факторов, включая гранулоцитопению.

Цель исследования – изучить частоту и характер инфекций у больных *de novo* острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) в зависимости от длительности гранулоцитопении при применении современных программ ХТ.

Материалы и методы. Проспективное исследование (2013–2015 гг.) включало 110 больных (66 ОМЛ, 44 ОЛЛ), которым было проведено 480 курсов ХТ за 6 мес.

Результаты. Гранулоцитопения с медианой длительности 15 (2–55) дней была в 288 (60 %) курсах ХТ. Инфекционные осложнения возникли в 242 (50 %) курсах ХТ и преобладали у больных с гранулоцитопенией в сравнении с больными без гранулоцитопении (80 % против 6 %, $p < 0,0001$). Развитие инфекций наблюдалось чаще у больных ОМЛ, чем у больных ОЛЛ (93 % против 18 %, $p < 0,0001$), как при наличии гранулоцитопении (96 % против 45 %, $p < 0,0001$), так и при ее отсутствии (27 % против 4 %, $p = 0,02$). При удлинении гранулоцитопении от 1–7 до 22 дней и более доля инфекций возрастала с 52 до 96 % ($p < 0,0001$). Частота инфекционных осложнений у больных ОМЛ была высокой (92–100 %) при любой длительности гранулоцитопении, а у больных ОЛЛ увеличивалась с 25–33 до 91 % при удлинении гранулоцитопении с 2 нед до 22 дней и более. В период гранулоцитопении вероятность развития лихорадки неясной этиологии составила 33,9 %, клинически доказанной инфекции – 31,3 %, бактериемии – 17,2 %. Регистрация их наблюдалась в основном в первые 2 нед гранулоцитопении. Вероятность развития инвазивного аспергиллеза (ИА) возрастала после 28-го дня гранулоцитопении и достигла 66 % к 55-му дню. Первый случай ИА у больных ОЛЛ был на 28-й день гранулоцитопении, а у больных ОМЛ – 4 (44 %) из 9 в более ранние сроки (6–16-й дни гранулоцитопении). Летальные исходы были у 7 (6 %) из 110 больных, из них у 4 (4 %) по причине инфекции.

Выводы. Гранулоцитопения являлась предиктором развития инфекционных осложнений у больных ОМЛ и ОЛЛ. Корреляция длительности гранулоцитопении и частоты инфекций была выявлена у больных ОЛЛ, в то время как у больных ОМЛ частота инфекционных осложнений была высокой вне зависимости от длительности гранулоцитопении. При гранулоцитопении до 2 нед ведущими проявлениями инфекции были лихорадка неясной этиологии, клинически доказанная инфекция и бактериемия, а при гранулоцитопении от 28 дней и более преобладал ИА.

Ключевые слова: гемобласты, острый лейкоз, фебрильная нейтропения, гранулоцитопения, инфекционные осложнения, инвазивный аспергиллез

Для цитирования: Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекционные осложнения у больных острыми лейкозами в зависимости от длительности гранулоцитопении. Онкогематология 2018;13(3):55–62

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-55-62

Infectious complications in patients with acute leukemia according to the duration of neutropenia

V.A. Okhmat, G.A. Klyasova, E.N. Parovichnikova, V.N. Dvirnik, V.V. Troitskaya, E.O. Gribanova, V.G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Noviy Zikovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Introduction. Patients with hematological malignancies undergoing chemotherapy (CT) have high incidence of infections which profile is affected by various factors including neutropenia.

Objective was to evaluate incidence and type of infections in patients with *de novo* acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) according to neutropenia duration.

Materials and methods. Prospective study (2013–2015) included 110 patients (66 AML, 44 ALL) that received 480 CT cycles throughout 6 month.

Results. Neutropenia with median duration of 15 (2–55) days was in 288 (60 %) of CT cycles. Infections occurred in 242 (50 %) of CT cycles and predominated in neutropenic compared to non-neutropenic patients (80 % vs 6 %, $p < 0.0001$). Infections prevailed in patients with AML compared to ALL patients (93 % vs 18 %, $p < 0.0001$) as in patients with neutropenia (96 % vs 45 %, $p < 0.0001$) and without neutropenia (27 % vs 4 %, $p = 0.02$). Prolongation of neutropenia from 1–7 days to ≥ 22 days was associated with increase of infections rate from 52 to 96 % ($p < 0.0001$). Incidence of infections in AML patients was high (92–100 %) regardless of neutropenia duration, whereas in ALL patients it increased from 25–33 to 91 % if neutropenia lengthened from 2 weeks to ≥ 22 days. During neutropenia the probability of fever of unknown origin was 33.9 %, clinically documented infection – 31.3 %, bacteremia – 17.2 %. They predominated in the first 2 weeks

of neutropenia. Probability of invasive aspergillosis (IA) increased after 28 days of neutropenia and reached 66 % on the 55th day. First case of IA in patients with ALL was on 28th day of neutropenia whilst in AML patients – 4 (44 %) of 9 occurred more early (6–16 days of neutropenia). Nine (6 %) of 110 patients died, 4 (4 %) of them due to infection.

Conclusions. Neutropenia was a predictor of infectious complications in patients with AML and ALL. Correlation between duration of neutropenia and incidence of infections was in patients with ALL, whereas in AML patients the rate of infections was high regardless of neutropenia duration. In patients with neutropenia for 2 weeks the most common types of infection were fever of unknown origin, clinically documented infection and bacteremia whilst IA predominated if neutropenia duration was ≥ 28 days.

Key words: hematological malignancies, acute leukemia, febrile neutropenia, infectious complications, invasive aspergillosis

For citation: Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Infectious complications in patients with acute leukemia according to the duration of neutropenia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(3):55–62

Введение

Совершенствование химиотерапевтических протоколов и алгоритмов сопроводительного лечения позволило повысить выживаемость больных опухолями системы крови. Несмотря на эти достижения, большинство цитостатических препаратов, широко используемых в настоящее время для лечения больных гемобластозами, помимо противоопухолевого эффекта также вызывают миелосупрессию и развитие гранулоцитопении. Гранулоцитопения – один из основных факторов, ассоциированных с инфекционными осложнениями у больных с опухолями системы крови. Характер инфекционных осложнений может различаться в зависимости от продолжительности гранулоцитопении.

Инфекционный процесс у иммунокомпрометированных больных имеет ряд особенностей, к которым относятся скудные клинические проявления, стремительное развитие и высокая летальность, особенно при неадекватной антимикробной терапии. В связи с этим основным принципом терапии инфекционных осложнений у больных с фебрильной нейтропенией является эмпирический подход к назначению антимикробных препаратов, когда их применяют при первых признаках инфекции, при лихорадке, до идентификации возбудителей инфекции [1]. В то же время эмпирический подход к назначению антибиотиков у больных гемобластозами является относительным, поскольку выбор антимикробных препаратов определяется ретроспективным анализом ряда показателей, включающих частоту и характер инфекционных осложнений.

Целью нашего исследования стало изучение частоты и характера инфекционных осложнений у больных с впервые выявленными острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) в зависимости от длительности гранулоцитопении при реализации современной программной химиотерапии (ХТ).

Материалы и методы

В исследование были включены больные с впервые выявленными ОМЛ и ОЛЛ, госпитализированные

в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии) с 2013 по 2015 г.

Больных наблюдали в течение 6 мес. У больных ОМЛ этот период соответствовал первым 4 основным этапам ХТ, включающим 2 курса индукции и 2 курса консолидации [2]; у больных ОЛЛ – 7 этапам ХТ по протоколу ОЛЛ-2009, состоявшим из 2 курсов индукции и 5 курсов консолидации [3]. В этап консолидации включали 2-й курс индукции, если ремиссия острого лейкоза была достигнута после 1-го курса индукции. Таким образом, анализ инфекционных осложнений в консолидации проводили у всех больных в ремиссии острого лейкоза. Больные ОЛЛ Ph-позитивными и резистентными формами острых лейкозов были исключены из исследования. К резистентным формам острых лейкозов относили случаи недостижения полной ремиссии после 2 курсов индукции.

При температуре выше 38 °С или выявлении очага инфекции назначали внутривенно антибиотики 1-го этапа (цефоперазон/сульбактам или пиперациллин/тазобактам). Модификацию антибактериальной терапии проводили согласно результатам микробиологических исследований; при персистирующей лихорадке неясной этиологии выполняли замену антибиотиков 1-го этапа на карбапенем (имипенем/циластатин, меропенем или дорипенем).

При температуре от 38 °С и выше перед назначением антибиотиков у больных брали кровь из вены и из центрального венозного катетера в 2 флакона для гемокультур (Becton Dickinson, США), при сохранении температуры выше 38 °С исследование повторяли через 5–7 дней. Компьютерную томографию (КТ) легких выполняли при наличии клинических признаков пневмонии или сохранении температуры выше 38 °С в течение 3–4 сут. При пневмонии проводили бронхоскопию с бактериологическим и микологическим исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).

Флаконы инкубировали в автоматическом анализаторе для гемокультур – BD BACTEC FX (Becton Dickinson, США). При наличии симптомов инфекции диагностически значимым считали однократное

выделение из гемокультуры грамотрицательных микроорганизмов, а также таких грамположительных бактерий, как *Streptococcus* группы *viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus* spp. Выделение коагулазонегативных стафилококков и *Corynebacterium* spp. подтверждали двумя положительными гемокультурами.

Идентификацию микроорганизмов проводили методом матричной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) на анализаторе Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия) в автоматическом режиме с использованием программы MALDI Biotyper, версия 3.1.

Инвазивный аспергиллез из категорий «доказанный», «вероятный» или «возможный» определяли в соответствии с критериями диагностики EORTC/MSG (European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group, 2008) [4]. Жидкость БАЛ и мокроту исследовали на агаризованной среде Чапека или Сабуро для обнаружения грибов. При получении культуры мицелиальных грибов проводили их видовую идентификацию на основании морфологии. У всех больных с пневмонией определяли галактоманнан в жидкости БАЛ. У больных ОМЛ проводили мониторинг антигена *Aspergillus* в сыворотке крови в период нейтропении методом иммуноферментного анализа (Platelia® *Aspergillus*, Bio-Rad Laboratories, США). Положительными считали значения индекса оптической плотности галактоманнана в сыворотке крови от 0,5 и более, в жидкости БАЛ – от 1,0 и более.

Для проведения анализа была создана база данных, включающая демографические, клинические и лабораторные показатели. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS. Для сравнения качественных признаков применяли точный критерий Фишера (p). Для сравнения количественных признаков применяли U -критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95 % ($p \leq 0,05$).

Результаты

В исследование было включено 110 больных (50 мужчин, 60 женщин) с впервые диагностированными острыми лейкозами, из них 66 больных ОМЛ и 44 больных ОЛЛ, в возрасте от 17 до 64 лет (медиана 32 года). Больные ОМЛ были статистически значимо старше больных ОЛЛ (39 лет против 26 лет, $p < 0,0001$). В течение 180 дней наблюдения больным было проведено 480 курсов ХТ, из них 145 (30 %) курсов индукции и 335 (70 %) курсов консолидации (см. таблицу). Гранулоцитопения длительностью от 2 до 55 дней (медиана 15 дней) была в 288 (60 %) курсах ХТ. У больных ОМЛ в сравнении с больными ОЛЛ статистически значимо чаще регистрировали гранулоцитопению (95 % против 34 %, $p < 0,0001$), большей продолжительности (16 дней против 9 дней, $p < 0,0001$). Длительность гранулоцитопении от 7 дней и менее

регистрировали статистически значимо чаще у больных ОЛЛ, чем у больных ОМЛ (40 % против 12 %, $p < 0,0001$), от 15 до 21 дня – у больных ОМЛ (27 % против 13 %, $p = 0,006$). Частота регистрации гранулоцитопении продолжительностью от 8 до 14 дней (31 и 23 %) и от 22 дней и более (30 и 24 %) была сопоставимой в обеих группах больных. Инфекционные осложнения возникли в 242 (50 %) из 480 курсов ХТ и преобладали у больных с гранулоцитопенией в сравнении с больными без нее (80 % против 6 %, $p < 0,0001$). Инфекции статистически значимо чаще регистрировали у больных ОМЛ в сравнении с больными ОЛЛ (93 % против 18 %, $p < 0,0001$), причем как при наличии гранулоцитопении (96 % против 45 %, $p < 0,0001$), так и при ее отсутствии (27 % против 4 %, $p = 0,02$).

Инфекционные осложнения у больных без гранулоцитопении были зарегистрированы в 11 случаях, включая 3 случая у больных ОМЛ и 8 у больных ОЛЛ. Инфекционный процесс вне гранулоцитопении был расценен как лихорадка неясной этиологии (ЛНЭ) у 5 (46 %) больных, клинически доказанная инфекция (КДИ) – у 4 (36 %), бактериемия – у 2 (18 %). Следует отметить, что у больных вне гранулоцитопении не было случаев развития инвазивного аспергиллеза (ИА).

На рис. 1 представлена частота инфекционных осложнений у больных ОМЛ и ОЛЛ в зависимости от длительности гранулоцитопении. Доля инфекционных осложнений возрастала с 52 до 96 % при увеличении периода гранулоцитопении от 1–7 до 22 дней и более ($p < 0,0001$). Частота инфекций у больных ОМЛ была высокой и составила 92–100 % вне зависимости от продолжительности гранулоцитопении, в то время как у больных ОЛЛ этот показатель возрастал с 25–33 до 91 % при увеличении периода гранулоцитопении с 1–14 до 22 дней и более. При одинаковой длительности периода гранулоцитопении развитие инфекций преобладало у больных ОМЛ в сравнении с больными ОЛЛ ($p < 0,05$).

Вероятность возникновения инфекционных осложнений у больных ОМЛ и ОЛЛ в течение периода гранулоцитопении представлена на рис. 2. За анализируемый период вероятность развития ЛНЭ составила 33,9 %, КДИ – 31,3 %, бактериемии – 17,2 %. Регистрация их в основном проходила с 1-го по 14-й дни гранулоцитопении, с 15-го по 21-й дни были лишь единичные случаи, а после 21-го дня – ни одного случая. Вероятность возникновения ИА, напротив, существенно возрастала после 28-го дня гранулоцитопении и к 55-му дню составила 66 %.

При анализе характера инфекционных осложнений было выявлено, что у больных ОМЛ в сравнении с больными ОЛЛ была статистически значимо выше вероятность развития ЛНЭ (38,9 % против 14,7 %, $p < 0,001$) и КДИ (40,3 % против 16,0 %, $p = 0,005$), в то время как вероятность возникновения бактериемии (19,3 % против 12,9 %, $p = 0,19$) и ИА (61,4 %

Длительность гранулоцитопении и частота инфекционных осложнений у больных острыми лейкозами

Duration of neutropenia and incidence of infections in patients with acute leukemia

Показатель Variable	Вариант острого лейкоза, абс. (%) Type of acute leukemia, abs. (%)			p
	всего total	ОМЛ AML	ОЛЛ ALL	
Число курсов ХТ Number of CT cycles	480	208	272	—
Наличие гранулоцитопении (гранулоцитов <500/мм ³) Neutropenia (neutrophils <500/mm ³)	288 (60)	197 (95)	91 (34)	<0,0001
Медиана (диапазон) длительности гранулоцитопении, дни Median (range) duration of neutropenia, days	15 (2–55)	16 (17–55)	9 (2–45)	<0,0001
Длительность гранулоцитопении, дни: Duration of neutropenia, days:				
1–7	60 (21)	24 (12)	36 (40)	<0,0001
8–14	82 (29)	61 (31)	21 (23)	0,21
15–21	65 (23)	53 (27)	12 (13)	0,006
≥22	81 (28)	59 (30)	22 (24)	0,33
Отсутствие гранулоцитопении (гранулоцитов ≥500/мм ³) Absence of neutropenia (neutrophils ≥500/mm ³)	192 (40)	11 (5)	181 (67)	<0,0001
Общая частота инфекционных осложнений на курсах ХТ Overall incidence of infections during CT cycles	242 (50)	193 (93)	49 (18)	<0,0001
Частота инфекционных осложнений при наличии гранулоцитопении Incidence of infections in patients with neutropenia	230 (80)	190 (96)	41 (45)	<0,0001
Частота инфекционных осложнений при отсутствии гранулоцитопении Incidence of infections in patients without neutropenia	11 (6)	3 (27)	8 (4)	0,02

Примечание. ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ХТ – химиотерапия.
Note. AML – acute myeloid leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia; CT – chemotherapy.

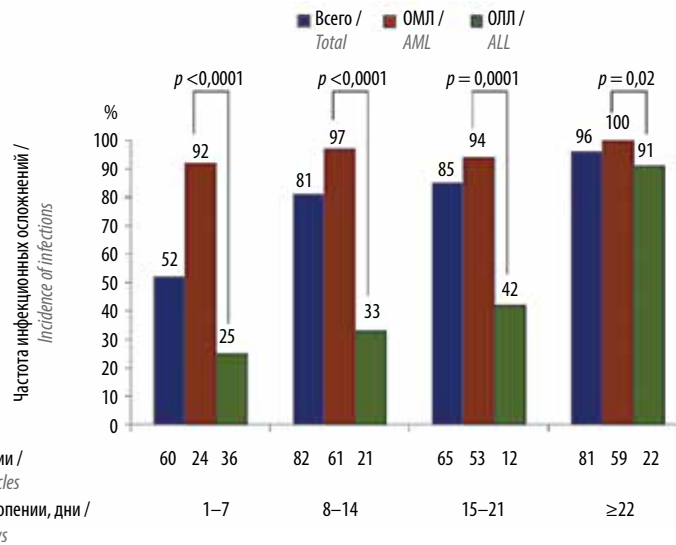


Рис. 1. Частота инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) в зависимости от длительности гранулоцитопении

Fig. 1. Incidence of infections in patients with acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) according to neutropenia duration

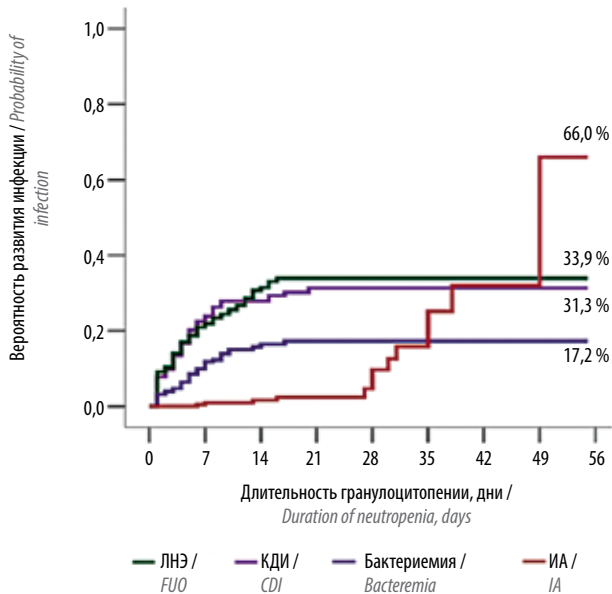


Рис. 2. Вероятность развития инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) в зависимости от длительности гранулоцитопении. ЛНЭ — лихорадка неясной этиологии; КДИ — клинически доказанная инфекция; ИА — инвазивный аспергиллез
 Fig. 2. Probability of infections in patients with acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) according to neutropenia duration. FUO — fever of unknown origin; CDI — clinically defined infection; IA — invasive aspergillosis

против 63,5 %, $p = 0,52$) была сопоставимой (рис. 3). Необходимо отметить, что 1-й случай ИА у больных ОЛЛ был зарегистрирован на 28-й день гранулоцитопении, а у 4 (44 %) из 9 больных ОМЛ — в более ранние сроки. Так, ИА развился на 6-й и 16-й дни гранулоцитопении в индукции ОМЛ у 2 больных, переведенных в НМИЦ гематологии из другого стационара. У этих больных при поступлении была диагностирована пневмония, один из них длительно принимал кортикостероиды. Два других случая раннего развития ИА были у больных в ремиссии ОМЛ после курсов консолидации на 7-й и 13-й дни гранулоцитопении.

В течение 6 мес летальные исходы были у 7 (6 %) из 110 больных, из них у 5 (8 %) из 66 больных ОМЛ и у 2 (5 %) из 44 больных ОЛЛ. Инфекции стали причиной смерти у 4 (4 %) больных, включая 2 (3 %) больных ОМЛ и 2 (5 %) больных ОЛЛ. Остальные случаи летальных исходов ($n = 3$) были обусловлены нарушением мозгового кровообращения (геморрагический инсульт).

Обсуждение

Нейтрофилы являются основными эффекторными клетками неспецифического иммунитета и играют одну из ключевых ролей в обеспечении иммунного ответа в отношении возбудителей инфекции. В связи с этим развитие глубокой и продолжительной гранулоцитопении вследствие цитотоксического воздействия противоопухолевых препаратов закономерно

приводит к увеличению частоты инфекционных осложнений у больных гемобластомами. Вероятность развития инфекционных осложнений в зависимости от наличия и длительности гранулоцитопении была впервые представлена в 1966 г. в основополагающей работе G.P. Bodey и соавт. [5]. В этом исследовании факт наличия гранулоцитопении (гранулоцитов в крови менее $1000/\text{мм}^3$) приводил в 39 % случаях к развитию инфекции у больных острыми лейкозами. Риск инфекционных осложнений увеличивался до 60 % при длительности гранулоцитопении в течение 3 нед и достигал 100 %, если число гранулоцитов в крови составляло менее $100/\text{мм}^3$. При использовании современных программ ХТ мы получили аналогичные результаты. Инфекционные осложнения возникали статистически значимо чаще у больных с гранулоцитопенией в сравнении с больными без нее (80 % против 6 %, $p < 0,0001$), а при увеличении периода гранулоцитопении от 1–7 до 22 дней и более частота инфекционных осложнений возрастала с 52 до 96 %, $p < 0,0001$. Сопоставимые данные были представлены в многоцентровом исследовании из Италии, опубликованном в 2018 г. и включавшем 271 больного ОЛЛ [6]. В этой работе в 161 (89,9 %) из 179 случаев инфекции регистрировали гранулоцитопению (гранулоцитов в крови менее $500/\text{мм}^3$), а в 124 (69,2 %) эпизодах инфекции гранулоцитопения была глубокой и продолжительной (гранулоцитов в крови менее $100/\text{мм}^3$ в течение 10 дней и более).

Помимо увеличения частоты инфекционных осложнений с удлинением гранулоцитопении изменялся и характер инфекций. В нашем исследовании с 1-го по 14-й дни гранулоцитопении преобладали случаи ЛНЭ, КДИ и бактериемии. Вероятность возникновения ИА значительно возросла после 28-го дня гранулоцитопении и к 55-му дню составила 66 %. При меньшей длительности гранулоцитопении регистрация ИА была только у больных ОМЛ.

Согласно международным критериям EORTC/MSG для диагностики ИА в категориях «вероятный» и «возможный» обязательно наличие факторов риска со стороны макроорганизма [4]. К одному из таких факторов относится гранулоцитопения (гранулоцитов в крови менее $500/\text{мм}^3$) длительностью от 10 дней и более, имеющая временную связь с развитием инвазивного микоза. Влияние продолжительности гранулоцитопении на частоту инвазивных микозов было доказано в 1984 г. в работе S.L. Gerson и соавт. [7], включавшей 70 больных острыми лейкозами, у которых, начиная с 22-го дня гранулоцитопении, вероятность развития ИА увеличивалась ежедневно на 4,3 %, а к 34-му дню гранулоцитопении превысила 70 %. Эта зависимость была подтверждена и в ряде современных исследований [8–9]. Так, в работе, опубликованной в 2009 г., больные ОМЛ и инвазивным микозом ($n = 11$) статистически значимо чаще, чем больные без этой инфекции ($n = 33$), имели «глубокую» (гранулоцитов в крови менее $100/\text{мм}^3$, 100 % против

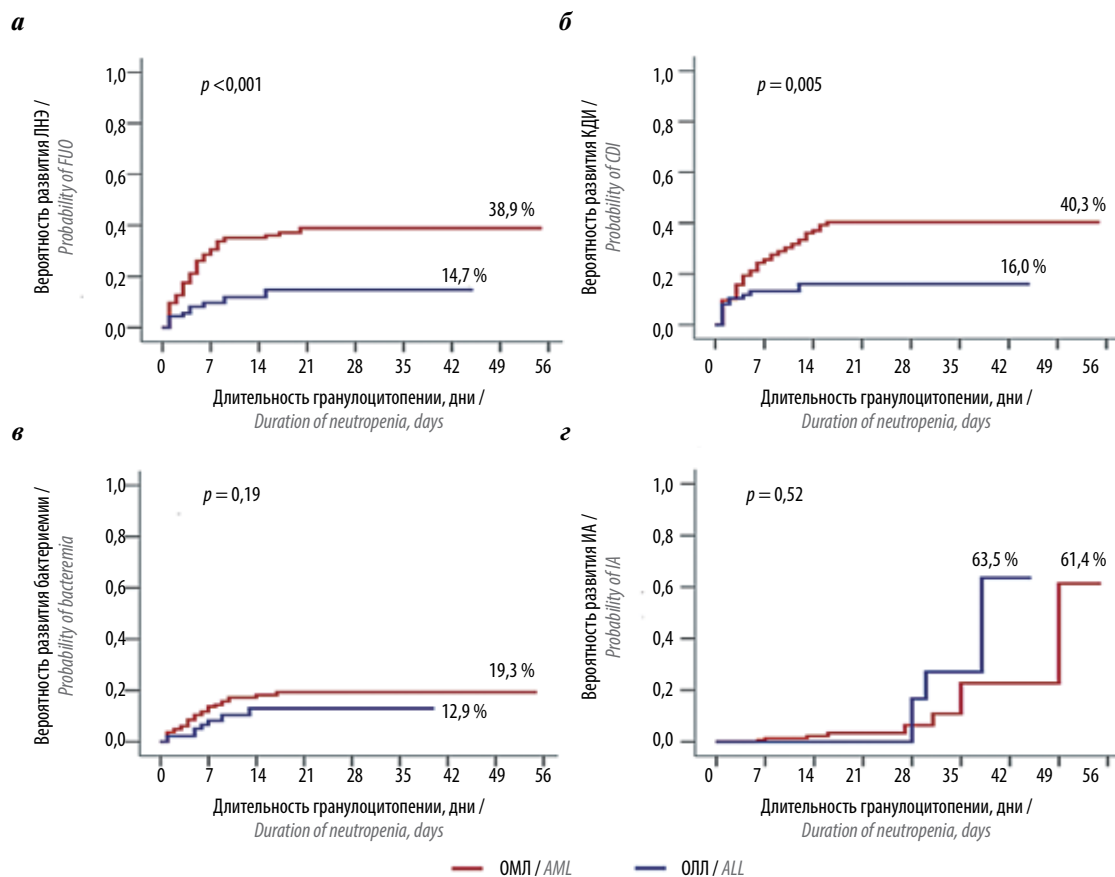


Рис. 3. Инфекционные осложнения у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) и острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) в период гранулоцитопении. Вероятность развития: а – лихорадки неясной этиологии (ЛНЭ); б – клинически доказанной инфекции (КДИ); в – бактериемии; г – инвазивного аспергиллеза (ИА)

Fig. 3. Infections in patients with acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) during neutropenia. Probability of infections: а – fever of unknown origin (FEO); б – clinically defined infection (CDI); в – bacteremia; г – invasive aspergillosis

70 %, $p = 0,04$) и более продолжительную гранулоцитопению (26 дней против 15 дней, $p = 0,002$) [8]. В другом исследовании у больных гемобластомами и ИА ($n = 65$) в сравнении с группой контроля ($n = 87$) также преобладала регистрация глубокой гранулоцитопении (90,8 % против 2,3 %) длительностью более 3 нед (92,3 % против 49,4 %), $p < 0,001$ [9]. В рамках этого исследования при многофакторном анализе независимым предиктором развития ИА стало наличие гранулоцитопении длительностью более 3 нед (отношение шансов 7,01; $p = 0,002$).

Необходимо отметить, что при одинаковой продолжительности гранулоцитопении нами были выявлены различия в частоте инфекционных осложнений у больных ОМЛ и ОЛЛ. Так, инфекции преобладали у больных ОМЛ в сравнении с больными ОЛЛ, как при наличии гранулоцитопении (96 % против 45 %, $p < 0,0001$), так и при ее отсутствии (27 % против 4 %, $p = 0,02$). У больных ОМЛ вне зависимости от длительности гранулоцитопении частота инфекционных осложнений была высокой и составляла 92–100 %, а у больных ОЛЛ этот показатель возрастал с 25–33 до 91 % при увеличении периода гранулоцитопении с 2 нед и менее до 22 дней и более.

Были выявлены различия в характере инфекционных осложнений у больных ОМЛ и ОЛЛ. Вероятность развития ЛНЭ и КДИ была статистически значимо выше у больных ОМЛ в сравнении с больными ОЛЛ, в то время как вероятность возникновения бактериемии и ИА была сопоставимой. Однако, несмотря на сопоставимую вероятность возникновения ИА в анализируемых группах, у больных ОМЛ были зафиксированы случаи более раннего развития ИА (с 6-го по 16-й дни гранулоцитопении), в отличие от больных ОЛЛ, у которых первый случай этой инфекции был зафиксирован только на 28-й день гранулоцитопении.

Заключение

Гранулоцитопения являлась предиктором развития инфекционных осложнений у больных ОМЛ и ОЛЛ. Так, доля инфекций в период гранулоцитопении составила 80 %, а вне гранулоцитопении – только 6 %. Корреляция между длительностью гранулоцитопении и частотой инфекций была выявлена у больных ОЛЛ, в то время как у больных ОМЛ такая зависимость отсутствовала. Частота инфекций у больных ОЛЛ возрастала с 25–33 до 91 % при удлинении

периода гранулоцитопении с 1–14 до 22 дней и более, а у больных ОМЛ была высокой при любой продолжительности гранулоцитопении и составила 92–100 %.

С удлинением гранулоцитопении изменялся характер инфекционных осложнений. Как у больных

ОМЛ, так и у больных ОЛЛ при гранулоцитопении до 2 нед в спектре инфекций преобладали ЛНЭ, КДИ и бактериемия, а при гранулоцитопении от 28 дней и более существенно увеличивалась вероятность развития ИА, которая достигла 66 % к 55-му дню гранулоцитопении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клясова Г.А., Охмат В.А. Антимикробная терапия. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Т. 2. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика 2018. С. 1067–117. [Klyasova G.A., Okhmat V.A. Antimicrobial therapy. In: Algorithms of diagnosing and protocols of treatment of blood system diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Vol. 2. M.: Praktika 2018. P.1067–114. (In Russ.)].
2. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. Гематология и трансфузиология 2014;59(S2):2–29. [Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasyev B.V. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Gematologiya i Transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2014;59(S2):2–29. (In Russ.)].
3. Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Исаев В.Г. и др. Первые итоги терапии Ph-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу Научно-исследовательской группы гематологических центров России ОЛЛ-2009. *Терапевтический архив* 2011;83(7):11–7. [Parovichnikova E.N., Klyasova G.A., Isaev V.G. et al. Pilot results of therapy of adult Ph-negative acute lymphoblastic leukemia according to the protocol of Research Group of Russian Hematological Centers ALL-2009. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic archive* 2011;83(7):11–7. (In Russ.)].
4. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813–21. DOI: 10.1086/588660. PMID: 18462102.
5. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64(2):328–40. DOI: 10.7326/0003-4819-64-2-328. PMID: 5216294.
6. Di Blasi R., Cattaneo C., Lewis R.E. et al. Febrile events in acute lymphoblastic leukemia: a prospective observational multicentric SEIFEM study (SEIFEM-2012/B ALL). *Ann Hematol* 2018;97(5):791–8. DOI: 10.1007/s00277-018-3252-6. PMID: 29411126.
7. Gerson S.L., Talbot G.H., Hurwitz S. et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984;100(3):345–51. DOI: 10.7326/0003-4819-100-3-345. PMID: 6696356.
8. Portugal R.D., Garnica M., Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3849–54. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.0856. PMID: 19597026.
9. Kaya S., Gençalioglu E., Sönmez M., Köksal I. The importance of risk factors for the prediction of patients with invasive pulmonary aspergillosis. *Rev Assoc Med Bras* 2017;63(9):764–70. DOI: 10.1590/1806-9282.63.09.764. PMID: 29239468.

Вклад авторов

В.А. Охмат: концепция, дизайн и написание статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов;
 Г.А. Клясова: концепция, дизайн и написание статьи, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, окончательное одобрение рукописи;
 Е.Н. Паровичникова: предоставление материалов исследования, интерпретация результатов, участие в написании статьи;
 В.Н. Двирник: выполнение цитологических исследований;
 В.В. Троицкая, Е.О. Грибанова: предоставление материалов исследования;
 В.Г. Савченко: предоставление материалов исследования; окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

V.A. Okhmat: concept, design and article writing, data collection, analysis and interpretation of results;
 G.A. Klyasova: concept, design and article writing, data collection, provision of materials, analysis and interpretation of results, final approval of the article;
 E.N. Parovichnikova: provision of materials, interpretation of data, participating in article writing;
 V.N. Dvirnik: performance of cytology;
 V.V. Troitskaya, E.O. Gribanova: provision of materials;
 V.G. Savchenko: provision of materials, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Охмат / V.A. Okhmat: <http://orcid.org/0000-0002-6195-4508>
 Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>
 Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>
 В.Н. Двирник / V.N. Dvirnik: <https://orcid.org/0000-0002-9808-8519>
 В.В. Троицкая / V.V. Troitskaya: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>
 Е.О. Грибанова / E.O. Gribanova: <http://orcid.org/0000-0002-4155-7820>
 В.Г. Савченко / V.G. Savchenko: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.