

# Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой в период первого курса химиотерапии

А.А. Новикова, Г.А. Клясова, Е.О. Грибанова, В.А. Охмат, В.В. Рыжко, В.Г. Савченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России;  
Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

**Контакты:** Анна Александровна Новикова [annaovikova11@mail.ru](mailto:annaovikova11@mail.ru)

**Цель исследования** — изучить структуру инфекционных осложнений и факторы, оказывающие влияние на их развитие, у больных *de novo* множественной миеломой (ММ) в период 1-го курса полихимиотерапии (ПХТ).

**Материалы и методы.** Исследование включало больных *de novo* ММ, которым проводилось лечение с января 2013 по ноябрь 2017 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

**Результаты.** В исследование включено 156 больных *de novo* ММ (медиана возраста 61 год). Период наблюдения составил от 21 до 82 дней (медиана 26 дней), 1-й курс ПХТ включал бортезомиб. Инфекционные осложнения развились у 77 (49,4 %) больных с впервые выявленной ММ, из них у 29 (37,7 %) — при поступлении, у 48 (62,3 %) — во время лечения. Инфекционный процесс был изолированным у 47 (61 %) больных, у 30 (39 %) протекал с поражением нескольких органов или систем. Ведущую позицию среди инфекций занимали пневмонии (62,3 %), также наблюдались инфекции мочевыводящих путей (27,3 %) и герпесвирусные инфекции (24,7 %). Лихорадка отсутствовала у 30 % больных с инфекцией. Статистически значимыми факторами, ассоциированными с развитием инфекционных осложнений у больных при поступлении и в период ПХТ, были статус 4 балла по шкале ECOG, анемия, гиперкальциемия, гуморальный иммунодефицит, перевод на лечение из другого стационара, применение антибиотиков до первого курса химиотерапии. Дополнительными факторами развития инфекций у больных при поступлении оказались III стадия ММ по Durie — Salmon, наличие парезов, нижней параплегии и нарушения функций тазовых органов, а во время лечения — III стадия ММ по ISS и наличие почечной недостаточности. Инфекции имели место значимо реже у больных ММ с I стадией по ISS (7,8 %). Летальность после 1-го курса ПХТ составила 1,9 % по причине пневмонии и острой дыхательной недостаточности.

**Заключение.** Отмечена высокая частота инфекций у больных *de novo* ММ в период проведения 1-го курса ПХТ, ведущим осложнением были пневмонии. Факторами, ассоциированными с развитием инфекционных осложнений, были III стадия заболевания, тяжелое состояние, перевод из другого стационара, гуморальный иммунодефицит, почечная недостаточность.

**Ключевые слова:** множественная миелома, инфекции, факторы риска

**Для цитирования:** Новикова А.А., Клясова Г.А., Грибанова Е.О. и др. инфекционные осложнения у больных множественной миеломой в период первого курса химиотерапии. Онкогематология 2018;13(3):63–75

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-63-75

## Infectious complications in patients with multiple myeloma on first chemotherapy cycle

A.A. Novikova, G.A. Klyasova, E.O. Gribanova, V.A. Okhmat, V.V. Ryzhko, V.G. Savchenko

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

**The aim of the study** was to evaluate the profile and risk factors for acquisition of infections in patients with *de novo* multiple myeloma (MM) on the 1<sup>st</sup> chemotherapy cycle (CC).

**Materials and methods.** Study included patients with *de novo* MM undergoing chemotherapy from January 2013 till November 2017 in National Research Center for Hematology, Russia.

**Results.** A total of 156 patients with *de novo* MM (median age 61 years) were included in the study. Follow-up period was 21–82 days (median 26 days), first CC contained bortezomib. Infections occurred in 77 (49.4 %) of patients with MM, from them 29 (37.7 %) — on admission, 48 (62.3 %) — throughout treatment. Solitary infections were in 47 (61%) of patients, multiple infections — in 30 (39 %) of patients. The most prevalent type of infection was pneumonia (62.3 %), followed by urinary tract infections (27.3 %) and herpesvirus infections (24.7 %). 30% of patients with infections were afebrile. Significant risk factors associated with infections at admission and during CC were ECOG score 4, anemia, hypercalcemia, humoral immunodeficiency, admission from other hospital, use of antibiotics prior to first CC. Additional risk factors for infections at admission were Durie–Salmon stage III MM, paresis, lower extremity paraplegia and dysfunction of the pelvic organs, whereas during treatment — ISS stage III MM and renal failure. Infections were uncommon in patients with ISS stage I MM (7.8 %). Mortality after 1<sup>st</sup> CC was 1.9 % caused by pneumonia and acute respiratory failure.

**Conclusions.** Patients with *de novo* MM undergoing 1<sup>st</sup> CC had high incidence of infections with a prevalence of pneumonia. Factors associated with infections were stage III MM, serious illness, admission from other hospital, humoral immunodeficiency, and renal failure.

**Key words:** multiple myeloma, infections, risk factors

**For citation:** Novikova A.A., Klyasova G.A., Gribanova E.O. et al. Infectious complications in patients with multiple myeloma on first chemotherapy cycle. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(3):63–75

### Введение

Множественная миелома (ММ) — это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. На долю ММ приходится около 1 % всех злокачественных опухолей и 10 % гемопэтических опухолей [1].

В последнее время возможности лечения ММ значительно расширились благодаря внедрению новых препаратов, в частности иммуномодулирующих средств и протеасомных ингибиторов. В то же время актуальными остаются инфекционные осложнения, вероятность развития которых в первые полгода после диагностики заболевания составляет от 20 до 55 % [2]. Число публикаций по анализу инфекций у больных ММ невелико, а результаты противоречивы. Так, в одних исследованиях было отмечено, что применение новых противоопухолевых препаратов привело к расширению спектра возбудителей, увеличению частоты инфекционных осложнений, вызванных как бактериями, так и грибами, в других, напротив, к их снижению [3, 4]. Во многих работах была установлена высокая вероятность реактивации герпесвирусной инфекции при использовании программ химиотерапии, включающих бортезомиб. Частота инфекции, вызванной *Herpes zoster*, варьировала от 13 до 36 % [5].

Инфекции вполне определенно усугубляют состояние больных, в ряде случаев могут приводить к удлинению перерывов между курсами химиотерапии, ухудшению результатов лечения и могут быть расценены как неблагоприятный прогностический фактор в общей выживаемости больных ММ. Поэтому крайне важны своевременная диагностика инфекционных осложнений и проведение адекватной противомикробной терапии.

Целью нашего исследования было изучение структуры инфекционных осложнений и факторов, влияющих на их развитие, у больных *de novo* ММ в период 1-го курса химиотерапии.

### Материалы и методы

В исследование были включены больные с впервые выявленной ММ, госпитализированные в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии) с января 2013 по ноябрь 2017 г. Диагноз ММ устанавливали на основании критериев, разработанных International Myeloma Working Group (IMWG) в 2014 г. [6]. Стадирование ММ проводили по классификациям Durie–Salmon [7] и Международной системе стадирования (International Staging System, ISS) [8].

При поступлении в стационар больным проводили оценку тяжести состояния по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [9]. Наличие гуморального иммунодефицита подтверждали снижением в сыворотке крови нормальных иммуноглобулинов класса G ниже 95 МЕ/мл, иммуноглобулинов класса M — ниже 60 МЕ/мл.

У всех больных 1-й курс полихимиотерапии (ПХТ) включал бортезомиб [10]. Инфекционным эпизодом считали инфекционное осложнение, возникшее от момента госпитализации в наш центр и до начала 2-го курса ПХТ. Инфекции, диагностированные у 1 больного в течение 3 дней, относили к 1-му эпизоду инфекции. Последующим эпизодом инфекции считали инфекционные осложнения, которые развились в срок от 4 дней и более после 1-го эпизода инфекции. При возникновении инфекционных осложнений проводили диагностические исследования согласно протоколу, принятому в ФГБУ «НМИЦ гематологии» [11].

При возникновении у пациентов температуры 38 °C и выше брали кровь для гемокультуры из периферической вены и центрального венозного катетера во флаконы автоматического анализатора гемокультур ВАСТЕК (Becton – Dickinson, США), исследование повторяли каждые 5 дней при сохранении температуры. 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 2 гемокультурами.

Больным с пневмонией проводили бронхоскопию с бронхоальвеолярным лаважом (БАЛ) и последующим исследованием жидкости БАЛ, которое включало световую микроскопию с окраской по Граму и флуоресцентную с окраской калькофлуором белым, предназначенную для выявления мицелия грибов, культуральное исследование бактерий и грибов, включая легионеллы, определение антигена *Aspergillus*, определение дезоксирибонуклеиновой кислоты пневмоциста и проведение реакции непрямой иммунофлуоресценции с целью диагностики инфекции, вызванной *Pneumocystis jirovicii* [11].

Клинически доказанными инфекциями (КДИ) считали те случаи, которые были верифицированы с помощью физикальных или инструментальных методов диагностики при отсутствии микробиологического подтверждения. Микробиологически доказанные инфекции (МДИ) были подтверждены

выделением микроорганизмов. К лихорадке неясной этиологии (ЛНЭ) относили те случаи, когда была только температура 38°C и выше без клинического и микробиологического подтверждения.

Инфекцию мочевыводящих путей относили к КДИ при наличии симптомов дизурии в сочетании с лейкоцитурией и бактериурией без микробиологического подтверждения. Микробиологически доказанной считали инфекцию мочевыводящих путей, если при исследовании мочи выявляли 1 микроорганизм в количестве от 10<sup>3</sup> КОЕ/мл и более, 2 микроорганизма в количестве 10<sup>5</sup> КОЕ/мл в 1 исследовании или в количестве от 10<sup>4</sup> КОЕ/мл в 2 последовательных исследованиях.

При диарее определяли токсин *Clostridium difficile* в кале иммуноферментным методом. Диарею, ассоциированную с *C. difficile*, относили к МДИ.

Диагностику герпесвирусов проводили методом полимеразной цепной реакции. Исследовали вирусспецифическую дезоксирибонуклеиновую кислоту вируса простого герпеса 1-го, 2-го типов, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса и определяли титры антител к ним. Герпесвирусные инфекции относили к КДИ.

При выявлении инфекционных осложнений назначали антибиотики 1-го этапа (амоксциллин/клавуланат, цефтриаксон, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, фторхинолоны). Модификацию противомикробной терапии проводили согласно результатам микробиологических исследований.

При отсутствии эффекта выполняли замену антибиотиков 1-го этапа антибиотиками 2-го этапа (цефоперазон/сульбактам, фторхинолоны, карбапенемы).

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 ( $p_F$ ). Для сравнения количественных признаков применяли  $U$ -критерий Манна–Уитни. Построение кривых выживаемости проводили по методике Каплана–Майера. Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безобочного прогноза 95 % ( $p \leq 0,05$ ).

### Результаты

В исследование было включено 156 больных *de novo* ММ в возрасте от 23 до 87 лет (медиана возраста 61 год). Характеристика больных *de novo* ММ представлена в табл. 1. Преобладали пациенты в возрасте от 60 лет и старше (55,8 %). У большинства больных была диагностирована ММ III стадии по классификациям Durie–Salmon (79,5 %) и ISS (57,7 %), протекающая с секрецией парапротеина G (59,6 %).

Из других стационаров в наш центр было переведено 43 (27,6 %) больных, причем 4 (2,6 %) из них были госпитализированы непосредственно в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В тяжелом и крайне тяжелом состоянии (статус по шкале ECOG 3–4 балла) поступили 45,5 % больных. Тяжесть

**Таблица 1.** Характеристика больных *de novo* множественной миеломой при первом поступлении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

**Table 1.** Characteristics of patients with *de novo* multiple myeloma on first admission to National Research Center for Hematology

Показатель Variable	Число больных, абс. (%) Patients, abs. (%)
Число больных Patients	156
Соотношение мужчины/женщины Male/female ratio	75/81
Возраст, медиана (диапазон), лет Age, median (range), years	61 (23–87)
Распределение по возрасту, лет: Age distribution, years:	
23–59	69 (44,2)
60–87	87 (55,8)
Стадия ММ по Durie–Salmon: Durie–Salmon stage of MM:	
I	3 (1,9)
II	29 (18,6)
III	124 (79,5)
Стадия ММ по ISS: ISS stage of MM:	
I	31 (19,9)
II	35 (22,4)
III	90 (57,7)

Таблица 1 (окончание)  
End of Table 1

Показатель Variable	Число больных, абс. (%) Patients, abs. (%)
Иммунохимический вариант ММ: Paraprotein class:	
G	93 (59,6)
A	23 (14,7)
свободные легкие цепи light chain	34 (21,8)
другие (несекретирующая, биклональная) other (non-secretory, biclonal)	6 (3,9)
ЛДГ >378 Е/л LDH >378 IU/L	77 (49,4)
Гиперкальциемия >2,65 ммоль/л Hypercalcemia >2.65 mmol/L	46 (29,5)
Гемоглобин <100 г/л Hemoglobin <100 g/L	79 (50,6)
Число лейкоцитов < 3,0×10 <sup>9</sup> /л WBC count <3.0×10 <sup>9</sup> /L	4 (2,6)
Нормальные иммуноглобулины класса G <95 МЕ/мл Normal IgG <95 IU/mL	135 (86,5)
Иммуноглобулины класса М <60 МЕ/мл IgM <60 IU/mL	127 (81,4)
Тяжесть состояния больных по шкале ECOG, баллы: ECOG performance status, score:	
1	39 (25)
2	46 (29,5)
3	47 (30,1)
4	24 (15,4)
Перевод из другого стационара Admission from other hospital	43 (27,6)
Госпитализация в ОРИТ при поступлении Admission to ICU	4 (2,6)
Сопутствующие заболевания Concomitant diseases	132 (84,6)
Почечная недостаточность Renal failure	49 (31,4)
Диализ-зависимая почечная недостаточность Dialysis-dependent renal failure	7 (4,5)
Парезы Paresis	13 (83)
Нижняя параплегия, нарушение функции тазовых органов Lower extremity paraplegia, dysfunction of the pelvic organs	9 (5,8)
Болевой синдром, требующий обезболивания наркотическими анальгетиками Pain requiring opioid analgesics	44 (28,2)
Инфекции при поступлении Infections on admission	29 (18,6)
Антибиотики в течение 1 мес до ПХТ Use of antibiotics during 1 month prior to CC	26 (16,7)

**Примечание.** ММ – множественная миелома; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ПХТ – полихимиотерапия.

*Note.* MM – multiple myeloma; LDH – lactate dehydrogenase; ICU – intensive care unit; CC – chemotherapy cycles.

состояния была обусловлена как ММ, так и сопутствующими заболеваниями, которые имели 84,6 % больных, и их число у 1 больного варьировало от 1 до 5. Среди сопутствующих заболеваний преобладали гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, характерные для больных старшей возрастной группы.

В дебюте заболевания отмечались болевой синдром, требующий обезболивания наркотическими анальгетиками у 44 (28,2 %) больных, анемия у 79 (50,6 %), гиперкальциемия у 46 (29,5 %), почечная недостаточность у 49 (31,4 %), в том числе с необходимостью проведения гемодиализа у 7 (4,5 %). Парезы и нижняя параплегия, нарушения функций тазовых органов осложняли состояние у 13 (8,3 %) и 9 (5,8 %) больных соответственно.

Гуморальный иммунодефицит был у большинства больных. Снижение концентрации нормальных иммуноглобулинов класса G было обнаружено у 86,5 % больных, иммуноглобулинов класса M — у 81,4 %.

При поступлении не было гранулоцитопении (гранулоцитов  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ), а лейкопения (число лейкоцитов  $<3,0 \times 10^9/\text{л}$ ) регистрировалась у 4 (2,6 %) больных. После проведения 1-го курса ПХТ гранулоцитопения развилась лишь у 4 (2,6 %) больных и была кратковременной (от 3 до 5 дней).

На момент госпитализации в наш центр 26 (16,7 %) больных получали антибиотики.

Наблюдение за больными составляло от 21 до 82 дней (медиана 26 дней). За этот период (с момента поступления в ФГБУ «НМИЦ гематологии» и до 2-го курса ПХТ) были изучены частота и структура инфекционных осложнений, а также факторы, ассоциированные с их развитием.

Инфекционные осложнения в этот период возникли у 77 (49,4 %) больных, из них у 29 (37,7 %) были диагностированы при поступлении, а у 48 (62,3 %) — во время лечения (табл. 2). Инфекционный процесс имел изолированный характер у 47 (61 %) больных, а у 30 (39 %) наблюдалось поражение нескольких органов или систем. За время наблюдения было зарегистрировано 117 эпизодов инфекции. Среднее число эпизодов инфекции у 1 больного составило 1,52 (от 1 до 5 эпизодов). На рис. 1 представлена вероятность развития инфекционных осложнений у больных *de novo* ММ, которая составила 54,6 % с медианой возникновения 38 дней. Основная доля инфекций была зарегистрирована в первые 18 дней пребывания больных в стационаре.

Среди инфекционных осложнений преобладали клинически доказанные инфекции. Ведущую позицию среди инфекций, диагностированных как при поступлении, так и в процессе лечения, занимали пневмонии (89,7 и 62,3 % соответственно), далее следовали синуситы (17,2 и 10,4 %, соответственно) и инфекции мочевыводящих путей (13,8 и 27,3 % соответственно) (см. табл. 2). Пневмоцистная

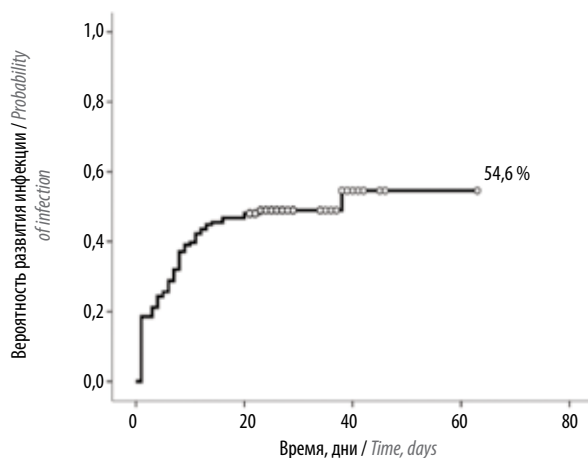


Рис. 1. Вероятность развития инфекции у больных *de novo* множественной миеломой в период 1-го курса полихимиотерапии

Fig. 1. The probability of infection in patients with *de novo* multiple myeloma during the 1<sup>st</sup> chemotherapy cycle

пневмония была диагностирована у 4 (5,2 %) больных, инвазивный аспергиллез легких — у 1 (1,3 %). За период наблюдения вероятность развития пневмонии у 156 больных *de novo* ММ составила 31 %, инфекции мочевыводящих путей — 16,1 %, герпесвирусной инфекции — 24,8 % (рис. 2). Возникновение пневмоний наблюдалось в более ранние сроки госпитализации по сравнению с другими инфекциями. Так, пневмонии в 41 (85 %) из 48 случаев были зарегистрированы в первые 10 дней пребывания больных в нашем центре, а основная доля инфекций мочевыводящих путей (90 %, 19 случаев из 21) и герпесвирусных инфекций (84 %, 16 случаев из 19) возникла до 21-го дня госпитализации.

При сравнении инфекционных осложнений у больных при поступлении и в период 1-го курса ПХТ были выявлены различия, которые заключались в увеличении доли инфекций мочевыводящих путей с 13,8

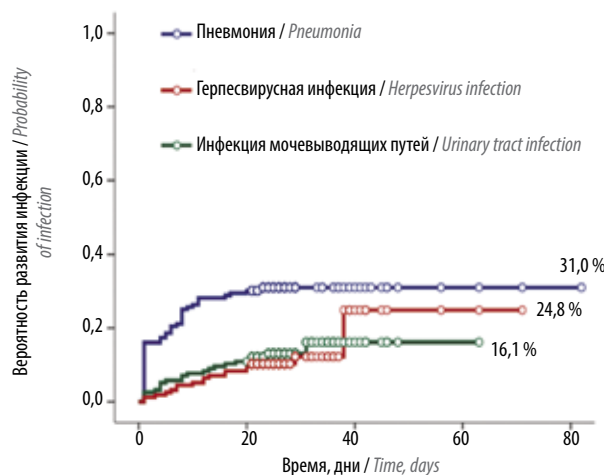


Рис. 2. Вероятность развития пневмонии, герпесвирусной инфекции и инфекции мочевыводящих путей у больных *de novo* множественной миеломой в период 1-го курса полихимиотерапии

Fig. 2. The probability of pneumonia, herpesvirus and urinary tract infection in patients with *de novo* multiple myeloma during the 1<sup>st</sup> chemotherapy cycle

**Таблица 2.** Инфекционные осложнения у больных *de novo* множественной миеломой при первом поступлении и в период первого курса полихимиотерапии

**Table 2.** Infectious complications in patients with *de novo* multiple myeloma on first admission and during first chemotherapy cycle

Показатель Variable	Число больных с инфекцией, абс. (%) Patients with infections, abs. (%)	
	при поступлении on admission	в период 1-го курса ПХТ during 1st CC
Число больных Patients	29	77
Пневмония Pneumonia	26 (89,7)	48 (62,3)
Инфекция мочевыводящих путей: Urinary tract infection:	4 (13,8)	21 (27,3)
клинически доказанная clinically documented	2 (6,9)	11 (14,3)
микробиологически доказанная microbiologically documented	2 (6,9)	10 (13)
Герпесвирусная инфекция Herpesvirus infection	2 (6,9)	19 (24,7)
Синусит Sinusitis	5 (17,2)	8 (10,4)
Инфекция промежности Perineum infection	2 (6,9)	4 (5,2)
Бактериемия Bacteremia	—	4 (5,2)
Пневмоцистная пневмония Pneumocystis pneumonia	—	4 (5,2)
Лихорадка неясной этиологии Fever of unknown origin	—	4 (5,2)
Инфекция кожи и мягких тканей Skin and soft tissue infection	—	3 (3,9)
Инвазивный аспергиллез легких Invasive pulmonary aspergillosis	—	1 (1,3)
Диарея, обусловленная <i>Clostridium difficile</i> Diarrhea associated with <i>Clostridium difficile</i>	—	1 (1,3)

**Примечание.** ПХТ – полихимиотерапия.

*Note.* CC – chemotherapy cycles.

до 27,3 % и герпесвирусных инфекций с 6,9 до 24,7 % соответственно. Микробиологическое подтверждение инфекции мочевыводящих путей было у 10 (47,6 %) из 21 больных, из них у 5 были выделены *Enterococcus faecium* и у 5 – *Escherichia coli*. Из гемокультуры у 3 больных были выделены грамположительные бактерии (*Staphylococcus warneri* – 2, *S. pneumoniae* – 1) и у 1 – грамотрицательные (*E. coli* без продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС)).

У 4 (5,2 %) больных с температурой  $\geq 38$  °C не удалось выявить очаг инфекции и клинически значимые микроорганизмы. Эти случаи были отнесены к ЛНЭ.

Характеристика 1-го эпизода инфекции и последующих представлена в табл. 3. Повторные эпизоды

инфекции были зарегистрированы у 17 (22 %) больных. Достоверно чаще пневмонии диагностировали в 1-й эпизод инфекции в сравнении с последующим (59,7 % против 11,8 %,  $p = 0,0003$ ), а инфекции кожи и мягких тканей – только в последующем эпизоде инфекции (17,7 % против 0,  $p = 0,005$ ). Хотя статистически значимых отличий и не было получено, в последующем эпизоде инфекции в сравнении с 1-м преобладали инфекции мочевыводящих путей (41,2 % против 18,2 %,  $p = 0,054$ ), а также герпесвирусные инфекции (35,3 % против 16,9 %,  $p = 0,1$ ).

При анализе клинических проявлений инфекции следует отметить невысокую температуру вплоть до нормальных цифр при инфекционном процессе у больных ММ. Нормальная температура была

**Таблица 3.** Характеристика первого и последующего эпизодов инфекции у больных *de novo* множественной миеломой в период первого курса полихимиотерапии

**Table 3.** Characteristics of first and following episodes of infection in patients with *de novo* multiple myeloma during first chemotherapy cycle

Показатель Variable	Число больных с инфекцией, абс. (%) Patients with infections, abs. (%)		p
	1-й эпизод 1 <sup>st</sup> episode	последующий эпизод following episode	
Число больных Patients	77	17	—
Пневмония Pneumonia	46 (59,7)	2 (11,8)	0,0003
Инфекция мочевыводящих путей Urinary tract infection	14 (18,2)	7 (41,2)	0,054
Герпесвирусная инфекция Herpesvirus infection	13 (16,9)	6 (35,3)	0,1
Синусит Sinusitis	8 (10,4)	—	0,3
Пневмоцистная пневмония Pneumocystis pneumonia	4 (5,2)	—	1,0
Лихорадка неясной этиологии Fever of unknown origin	4 (5,2)	—	1,0
Инфекция промежности Perineum infection	3 (3,9)	1 (5,9)	0,6
Бактериемия Bacteremia	2 (2,6)	2 (11,8)	0,15
Инвазивный аспергиллез легких Invasive pulmonary aspergillosis	1 (1,3)	—	1,0
Инфекция кожи и мягких тканей Skin and soft tissue infection	—	3 (17,7)	0,005
Диарея, обусловленная <i>Clostridium difficile</i> Diarrhea associated with <i>Clostridium difficile</i>	—	1 (5,9)	0,2

зарегистрирована у 23 (30 %) из 77 больных с инфекцией, причем среди 29 больных с инфекцией при поступлении у 15 (51,7 %) была нормальная температура, а у 13 из них была выявлена пневмония, протекающая изолированно или в сочетании с другими инфекциями. В период ПХТ инфекционный процесс протекал без температуры в основном при герпесвирусных инфекциях (66,7 %, у 8 из 12 больных). У 4 больных с нормальной температурой были зарегистрированы грамположительная бактериемия (*S. warneri*), микробиологически доказанные инфекции мочевыводящих путей (*E. faecium*, *E. coli*), пневмония и синусит.

Проведен анализ факторов, ассоциированных с развитием инфекционных осложнений у больных *de novo* ММ при поступлении и в период 1-го курса ПХТ. Выявлены статистически значимые факторы, ассоциированные с развитием инфекции как у больных при первом поступлении в наш центр, так и в процессе ПХТ (табл. 4, 5) и к ним были отнесены статус 4 балла по шкале ECOG, перевод на лечение

из другого стационара, применение антибиотиков до 1-го курса ПХТ, анемия, гиперкальциемия, гуморальный иммунодефицит (см. табл. 4). Дополнительными статистически значимыми факторами, ассоциированными с развитием инфекции при поступлении, оказались III стадия ММ по Durie–Salmon (96,6 % против 75,6 %,  $p = 0,01$ ), наличие парезов (24,1 % против 4,7 %,  $p = 0,003$ ), а также нижней параплегии и нарушения функций тазовых органов (17,2 % против 3,1 %,  $p = 0,01$ ), а во время лечения — III стадия ММ по классификации ISS (72,7 % против 43,1 %,  $p = 0,0002$ ) и наличие почечной недостаточности (46,8 % против 20,3 %,  $p = 0,0006$ ). Частота инфекционных осложнений у больных с I стадией ММ по ISS была статистически значимо ниже в сравнении с другими стадиями, и они были зарегистрированы при поступлении только у 3,4 % больных ( $p = 0,01$ ) и во время ПХТ — у 7,8 % ( $p = 0,0002$ ). Такие факторы, как иммунохимический вариант ММ, сопутствующие заболевания, необходимость проведения гемодиализа, число

**Таблица 4.** Факторы, ассоциированные с развитием инфекции у больных *de novo* множественной миеломой при первом поступлении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

**Table 4.** Risk factors associated with acquisition of infections in patients with *de novo* multiple myeloma on first admission to National Research Center for Hematology

Показатель Variable	Инфекции при 1-м поступлении, абс. (%) Infections on 1 <sup>st</sup> admission, abs. (%)		p
	есть present	нет absent	
Число больных Patients	29	127	—
Стадия ММ по Durie–Salmon: Durie–Salmon stage of MM:			
I	—	3 (2,4)	1,0
II	1 (3,4)	28 (22)	0,02
III	28 (96,6)	96 (75,6)	0,01
Стадия ММ по ISS: ISS stage of MM:			
I	1 (3,4)	30 (23,6)	0,01
II	8 (27,6)	27 (21,3)	0,5
III	20 (69)	70 (55,1)	0,2
Гиперкальциемия >2,65 ммоль/л Hypercalcemia >2.65 mmol/L	17 (58,6)	29 (22,8)	0,0005
Гемоглобин <100 г/л Hemoglobin <100 g/L	21 (72,4)	58 (45,7)	0,01
Нормальные иммуноглобулины класса G <95 МЕ/мл Normal IgG <95 IU/mL	29 (100)	106 (83,5)	0,01
Иммуноглобулины класса M <60 МЕ/мл IgM <60 IU/mL	29 (100)	98 (77,2)	0,002
Тяжесть состояния больных по шкале ECOG, баллы: ECOG performance status, score			
1	2 (6,9)	37 (29,1)	0,016
2	5 (17,2)	41 (32,3)	0,12
3	9 (31,1)	38 (29,9)	0,8
4	13 (44,8)	11 (8,7)	0,0001
Перевод из другого стационара Admission from other hospital	19 (65,5)	24 (18,9)	0,0001
Парезы Paresis	7 (24,1)	6 (4,7)	0,003
Нижняя параплегия, нарушение функции тазовых органов Lower extremity paraplegia, dysfunction of the pelvic organs	5 (17,2)	4 (3,1)	0,01
Антибиотики в течение 1 мес до ПХТ Use of antibiotics during 1 month prior to CC	15 (51,7)	11 (8,7)	0,0001

**Примечание.** ММ – множественная миелома; ПХТ – полихимиотерапия.

*Note.* MM – multiple myeloma; CC – chemotherapy cycles.

лейкоцитов при поступлении, не повлияли на возникновение инфекции при поступлении и во время лечения.

Антибиотики были назначены 68 (88,3 %) больным, из них 10 больных дополнительно получали противовирусные препараты. Противовирусная терапия в монорежиме проводилась 9 (11,7 %) больным. Антибиотики, используемые у больных ММ, и их эффективность представлены в табл. 6.

В лечении инфекций на 1-м этапе среди антибиотиков преобладало назначение цефтриаксона или цефоперазона (64,6 %), далее следовали цефтриаксон/сульбактам (16,1 %) и фторхинолоны (13,3 %). Карбапенем (эртапенем) на 1-м этапе был назначен только 2 (3 %) больным, переведенным в наш центр из других стационаров и имевшим при поступлении тяжелую пневмонию и инфекцию мочевыводящих путей, вызванную *E. coli* с продукцией БЛРС. Один



**Таблица 5.** Факторы, ассоциированные с развитием инфекционных осложнений у больных *de novo* множественной миеломой в период первого курса полихимиотерапии

**Table 5.** Risk factors associated with acquisition of infections in patients with *de novo* multiple myeloma during first chemotherapy cycle

Показатель Variable	Инфекции в период 1-го курса ПХТ, абс. (%) Infections during 1 <sup>st</sup> CC, abs. (%)		p
	есть present	нет absent	
Число больных Patients	77	79	—
Стадия ММ по ISS: ISS stage of MM:			
I	6 (7,8)	25 (31,6)	0,0002
II	15 (19,5)	20 (25,3)	0,4
III	56 (72,7)	34 (43,1)	0,0002
Гиперкальциемия >2,65 ммоль/л Hypercalcemia >2.65 mmol/L	32 (41,6)	14 (17,7)	0,0015
Гемоглобин <100 г/л Hemoglobin <100 g/L	50 (64,9)	29 (36,7)	0,0005
Нормальные иммуноглобулины класса G <95 МЕ/мл Normal IgG <95 IU/mL	72 (93,5)	63 (79,7)	0,017
Иммуноглобулины класса М <60 МЕ/мл IgM <60 IU/mL	68 (88,3)	59 (74,7)	0,039
Тяжесть состояния больных по шкале ECOG, баллы: ECOG performance status, score			
1	12 (15,6)	27 (34,2)	0,01
2	18 (23,4)	28 (35,5)	0,1
3	26 (33,7)	22 (27,8)	0,5
4	21 (27,3)	2 (2,5)	0,0001
Перевод из другого стационара Admission from other hospital	33 (42,9)	10 (12,7)	0,0001
Почечная недостаточность Renal failure	36 (46,8)	16 (20,3)	0,0006
Антибиотики в течение 1 мес до ПХТ Use of antibiotics during 1 month prior to CC	22 (28,6)	4 (5,1)	0,0001

**Примечание.** ММ – множественная миелома; ПХТ – полихимиотерапия.

**Note.** MM – multiple myeloma; CC – chemotherapy cycles.

из больных, получавший карбапенем на 1-м этапе, был госпитализирован непосредственно в ОРИТ.

Применение антибиотиков на 1-м этапе было эффективным в 60,3 % случаев, причем практически во всех случаях излечение было достигнуто в режиме монотерапии. Только в 1 случае было добавление триметоприма/сульфометоксазола к цефоперазону по поводу пневмоцистной пневмонии. Замена антибиотиков 1-го этапа потребовалась в 27 (39,7 %) случаях по причине неэффективности. В качестве антибиотиков 2-го этапа преобладало назначение карбапенемов (29,4 %,  $n = 20$ ). Несколько чаще назначали имипенем/циластатин или меропенем (20,6 %), чем эртапенем (14,7 %). Показанием для назначения карбапенемов чаще всего служила пневмония (у 18 из 20 больных), у 2 больных были синуситы

в сочетании с инфекцией мочевыводящих путей, вызванной *E. coli* (в 1 случае с продукцией БЛРС, во 2-м – без продукции БЛРС). Необходимость в замене антибиотиков 1-го этапа карбапенемами была у 12 (60 %) из 20 больных, переведенных из других стационаров и имевших инфекционный процесс при поступлении, причем у 11 (91,7 %) из 12 больных была пневмония.

Необходимость перевода больных в ОРИТ в период проведения 1-го курса ПХТ возникла у 8 пациентов, за исключением 2, поступивших непосредственно в ОРИТ в 1-й день госпитализации в наш центр. У 6 из 8 больных причиной перевода была острая дыхательная недостаточность вследствие пневмонии.

Летальность после 1-го курса химиотерапии составила 1,9 % ( $n = 3$ ). Летальные исходы были

**Таблица 6.** Применение антибиотиков и их эффективность у больных *de novo* множественной миеломой в период первого курса полихимиотерапии

**Table 6.** Using and efficacy of antibiotics in patients with *de novo* multiple myeloma during first chemotherapy cycle

Показатель Variable	Число больных, абс. (%) Patients, abs. (%)	Излечение, абс. (%) Convalescence, abs. (%)
Число больных Patients	68	—
Антибиотики 1-го этапа 1 <sup>st</sup> line antibiotics	68 (100)	41 (60,3)
амоксциллин/клавуланат amoxicillin/clavulanate	2 (3)	1 (50)
цефтриаксон или цефоперазон ceftriaxone or cefoperazone	44 (64,6)	25 (56,8)*
цефоперазон/сульбактам cefoperazone/sulbactam	11 (16,1)	6 (54,5)
фторхинолоны fluoroquinolones	9 (13,3)	7 (77,8)
эртапенем ertapenem	2 (3)	2 (100)
Антибиотики 2-го этапа 2 <sup>nd</sup> line antibiotics	27 (39,7)	24 (88,9)
цефоперазон/сульбактам cefoperazone/sulbactam	5 (7,4)	5 (100)
фторхинолоны fluoroquinolones	2 (2,9)	2 (100)
карбапенемы carbapenems	20 (29,4)	17 (85)
эртапенем ertapenem	10 (14,7)	6 (60)
имипенем/меропенем imipenem/meropenem	14 (20,6)	11 (78,6)

\*Сочетание цефоперазона с триметопримом сульфаметоксазолом у 1 больного.

\*Concomitant use of cefoperazone and trimethoprim/sulfamethoxazole in 1 patient.

зарегистрированы на 25, 42 и 71-е сутки пребывания в ФГБУ «НМИЦ гематологии» по причине пневмонии и острой дыхательной недостаточности. Все умершие больные были переведены из другого стационара, имели статус по шкале ECOG 4 балла, III стадию ММ по ISS, пневмонию при поступлении, получали антибиотики до перевода в наш центр.

### Обсуждение

Частота инфекционных осложнений у больных ММ существенно ниже в сравнении с больными острыми лейкозами и составляет 6,8 % против 68,4 % соответственно. В то же время именно инфекции являются одной из основных причин летальности, особенно на ранних этапах лечения ММ [12]. Летальные исходы, регистрируемые в течение 1-го года лечения ММ, составляют от 6 до 31,7 % и обусловлены прежде всего инфекционными осложнениями [13]. Так, в исследовании В. М. Augustson соавт., включавшем 3107 больных *de novo* ММ с 1980 по 2002 г., была зарегистрирована 10 % летальность в течение 60 дней. Основной причиной смерти больных были инфекции, которые составили 45 % от 299 летальных исходов, а среди них преобладали пневмонии (66 %) [2]. Исследователями из Швеции были получены

сопоставимые результаты, согласно которым летальность в течение 60 дней составила 9,9 %, а в течение года — 26,7 % при анализе данных 9253 больных, включенных в исследование с 1988 по 2004 г. Среди причин летальных исходов как в первые 2 мес, так и в течение года преобладали инфекции и составили 22 % [4]. В исследовании И. Ю. Тороповой и соавт. при анализе частоты инфекционных осложнений у больных гемобластомами в многопрофильном стационаре летальность больных ММ на индукционном этапе лечения в период 4 курсов ПХТ была 28 % (9 из 32 больных) [14]. Причем из исследования были исключены 2 больных в связи с летальным исходом по причине тяжелой двусторонней пневмонии до начала программного лечения.

В нашей работе летальность от момента госпитализации в наш центр и до 2-го курса ПХТ (медиана наблюдения за больными 26 дней) составила 1,9 % и все летальные исходы были обусловлены пневмонией и острой дыхательной недостаточностью, как в работах других исследователей.

Число исследований по анализу инфекций у больных ММ невелико, тем не менее в них подчеркнута высокая вероятность развития инфекционных осложнений на ранних этапах лечения. В многоцентровом

рандомизированном исследовании Frontline Investigation of Revlimid and Dexamethasone vs. Standard Thalidomide (FIRST) инфекционные осложнения были зарегистрированы у 1055 (65,5 %) из 1613 больных ММ в течение первых 18 мес лечения, из них 340 (21,1 %) были отнесены к тяжелым. Среднее число эпизодов инфекции у одного больного составило 1,9. Наибольшее число эпизодов инфекции было зафиксировано именно в 1-й месяц лечения (16,4 %). Отмечено, что 1-й эпизод тяжелой инфекции возник у 56,2 % из 340 больных в течение первых 4 мес от начала лечения, а в каждый последующий месяц лечения регистрировали не более 20 новых случаев тяжелой инфекции [15].

Расширение современных диагностических возможностей позволило уменьшить долю ЛНЭ в структуре инфекционных осложнений больных гемобластомами, и в настоящее время ведущими показаниями к проведению противомикробной терапии являются клинически и микробиологически доказанные инфекции, даже у больных острыми лейкозами [16]. Выявить источник инфекции наиболее сложно в период нейтропении. Однако у больных ММ она развивается редко, особенно на фоне лечения современными препаратами и, как правило, бывает недлительной. Так, в исследовании FIRST 75 % тяжелых инфекционных осложнений в первые 4 мес лечения возникали вне нейтропении [15].

Несмотря на низкую частоту детекции нейтропении, нами была выявлена немалая частота инфекционных осложнений у больных *de novo* ММ на 1-м курсе ПХТ, и вероятность их развития составила 54,8 %. Только у 5,2 % больных не удалось верифицировать очаг инфекции и выделить микроорганизмы. Столь низкую частоту ЛНЭ можно объяснить как отсутствием гранулоцитопении у больных *de novo* ММ, так и активным поиском возможного очага инфекции, включая проведение компьютерной томографии легких. Подтверждением являются результаты других исследователей. Так, в проспективном исследовании В. W. Teh и соавт. зарегистрировали 771 эпизод инфекции у 199 больных ММ (медиана наблюдения 33 мес) и отметили, что среди инфекционных осложнений преобладали клинически доказанные инфекции (44,6 %), далее следовали микробиологически доказанные инфекции (35,5 %) и лихорадка неясной этиологии (19,9 %) [17]. По результатам исследования многопрофильного стационара частота развития лихорадки неясной этиологии у больных ММ на этапе индукции также была ниже в сравнении с больными острыми лейкозами и лимфомами (21,2 % против 51–60 %) [14].

Спектр инфекционных осложнений у больных гемобластомами неодинаков по причине разных патофизиологических механизмов иммунодефицита, интенсивности программ лечения, развития гранулоцитопении и ее длительности. В нашем исследовании ведущую позицию среди инфекционных осложнений

занимали пневмонии (62,3 %), причем среди больных с инфекцией при поступлении этот показатель составил 89,7 %. В других исследованиях пневмонии в структуре инфекционных осложнений составляли 42,4 % [14, 17]. Более высокая частота регистрации пневмоний в нашем исследовании могла быть обусловлена ограниченным периодом анализа от 21 до 82 дней, а в большинстве исследований этот период занимал от 60 до 180 дней, и, возможно, более активным проведением диагностических исследований. Частота регистрации бактериемии и инфекций кожи и мягких тканей в исследовании В. W. Teh и соавт. составила 13 и 12,2 % соответственно [17], в нашем – 5,2 и 3,9 % соответственно.

Наряду с бактериальными инфекциями отмечен высокий риск развития вирусных инфекций, среди которых преобладали инфекции, вызванные *Herpes zoster* [5]. Вирусы являются значимой причиной инфекции у больных ММ, особенно на фоне курсов химиотерапии, включающих бортезомиб, который оказывает сильное иммуносупрессивное воздействие на Т-клетки [18]. Использование бортезомиба увеличивает вероятность реактивации герпесвирусных инфекций и частота инфекции, вызванной *Herpes zoster*, составляла от 13 до 36 % [5]. В нескольких исследованиях было показано снижение частоты реактивации герпесвирусов до 4 % в результате профилактики противовирусными препаратами [19]. У больных, включенных в наше исследование, частота герпесвирусных инфекций составила 24,7 %. Только у 2 больных инфекция, вызванная *Herpes simplex*, была диагностирована при поступлении, а у 17 (89,5 %) из 19 больных герпесвирусная инфекция возникла в процессе химиотерапии.

Особенностью течения инфекционного процесса у больных ММ была невысокая температура вплоть до нормальных цифр. У части больных, имевших инфекцию, нормальная температура могла быть вследствие применения анальгетических и глюкокортикостероидных препаратов, а также антибиотиков как до поступления в наш центр, так и во время проведения ПХТ. Также следует отметить, что у больных ММ повышение температуры редко носит специфический характер, обусловленный заболеванием [3].

В нашей работе статистически значимыми факторами, ассоциированными с развитием инфекции в процессе лечения, были статус 4 балла по шкале ECOG, перевод на лечение из другого стационара, применение антибиотиков до 1-го курса химиотерапии, III стадия ММ по классификации ISS, наличие анемии, гиперкальциемии, почечной недостаточности и гуморального иммунодефицита. С. Dumontet и соавт. также выделяли статус по шкале ECOG  $\geq 2$  баллов и концентрацию гемоглобина  $\leq 110$  г/л среди факторов, ассоциированных с развитием тяжелых инфекций в первые 4 мес терапии [15]. В этом исследовании, в отличие от нашего, статистическими значимыми

в развитии инфекции были также концентрации лактатдегидрогеназы  $\geq 200$  Ед/л и бета-2-микроглобулина  $\geq 6$  мг/л в сыворотке крови. В исследовании В. W. Teh и соавт., как и в нашей работе, в период индукции значимым фактором развития оказалась стадия заболевания по ISS  $\geq 2$  и дополнительно высокая кумулятивная доза глюкокортикостероидов в течение 1 мес ( $p < 0,01$ ) [17].

### Заключение

Исследование продемонстрировало высокую частоту инфекционных осложнений (49,5 %) у больных *de novo* ММ в период проведения 1-го курса ПХТ, причем у 37,7 % из них инфекции были диагностированы в день госпитализации. Ведущими были пневмонии (62,3 %), далее следовали инфекции мочевыводящих путей (27,3 %) и герпесвирусные инфекции (24,7 %). Пневмонии развивались в более ранние сроки пребывания больных в стационаре, а инфекции мочевыво-

дящих путей и герпесвирусные инфекции – в более поздние. Особенностью клинических проявлений инфекционных осложнений была нормальная температура (30 %), что подтверждает необходимость проведения ряда диагностических исследований, включая компьютерную томографию легких, у больных с минимальными клиническими симптомами. Факторами, ассоциированными с развитием инфекционных осложнений, были III стадия заболевания, тяжелое состояние, перевод из другого стационара, гуморальный иммунодефицит, почечная недостаточность. Основными антибиотиками, используемыми в лечении инфекционных осложнений, были цефалоспорины III поколения (цефтриаксон или цефоперазон). Необходимость в применении карбапенемов была у 29 % больных, в основном при пневмониях, причем в половине случаев назначался эртапенем. Летальные исходы были у 3 (1,9 %) больных по причине пневмонии и острой дыхательной недостаточности.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(4):52–61. DOI: 10.1093/annonc/mdx096. PMID: 28453614.
- Augustson B.M., Begum G., Dunn J.A. et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002 – Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol* 2005; 23(36):9219–26. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.2086. PMID: 16275935.
- Nucci M., Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis* 2009; 49(8):1211–25. DOI: 10.1086/605664. PMID: 19769539.
- Blimark C.H., Holmberg E., Mellqvist U.H. et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica* 2015;100(1):107–13. DOI:10.3324/haematol.2014.107714. PMID: 25344526.
- 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):1325–36. DOI: 10.1586/14787210.2015.1083858. PMID: 26489539.
- Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5. PMID: 25439696.
- Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975;36(3):842–854. PMID: 1182674.
- Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G. et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3412–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242. PMID: 15809451.
- Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649–55. PMID: 7165009.
- Менделеева Л.П., Покровская О.С., Рехтина И.Г. Протокол диагностики и лечения множественной миеломы. В кн.: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Т. 2. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2018. С. 405–96. [Mendeleva L.P., Pokrovskaya O.S., Rekhina I.G. Protocol of diagnosis and treatment of multiple myeloma. In: Algorithms of diagnosis and treatment protocols of blood diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 405–496. (In Russ.)].
- 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. 1067–1113. [Klyasova G.A., Okhmat V.A. Antimicrobial therapy. In: Algorithms of diagnosis and treatment protocols of blood diseases. Ed.: V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2018. Pp. 1067–1113. (In Russ.)].
- Pagano L., Caira M., Rossi G. et al. A prospective survey of febrile events in hematological malignancies. *Ann Hematol* 2012;91(5):767–74. DOI: 10.1007/s00277-011-1373-2. PMID: 22124621.
- Rios-Tamayo R., Sainz J., Martinez-Lopez J. et al. 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):700–4. DOI: 10.1002/ajh.24389. PMID: 27074204.
- Торопова И.Ю., Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А. и др. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластозами на фоне программной химиотерапии. *Гематология и трансфузиология* 2011;56(6):10–9. [Toropova I.Yu., Parovichnikova E.N., Klyasova G.A. et al. Clinical monitoring of infectious complications in hemoblastosis patients during programmed chemotherapy. *Gematologiya i transfusiologia = Hematology and Transfusiology* 2011;56(6):10–9. (In Russ.)].
- Dumontet C., Hulin C., Dimopoulos M.A. et al. A predictive model for risk of early grade  $\geq 3$  infection in patients with multiple myeloma not eligible for transplant: analysis of the FIRST trial. *Leukemia* 2018;32(6):1404–13. DOI: 10.1038/s41375-018-0133-x. PMID: 29784907.
- Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекционные осложнения у взрослых больных острыми лимфобластными лейкозами на разных этапах химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009. *Онкогематология*

- 2017;12(3):31–40. [Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N. et al. Infections on different chemotherapy cycles in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with ALL-2009 protocol. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(3):31–40. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-31-40.
17. Teh B.W., Harrison S.J., Wort L.J., et al. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *Br J Haematol* 2015;171(1):100–8. DOI: 10.1111/bjh.13532. PMID: 26105211.
18. Li J., Li Y., Huang B. et al. Drug-induced modulation of T lymphocytes as a potential mechanism of susceptibility to infections in patients with multiple myeloma during bortezomib therapy. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71(1):457–64. DOI: 10.1007/s12013-014-0224-x. PMID: 25343940.
19. de la Rubia J., Cejalvo M.J., Ribas P. Infectious complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A complication from the past? *Leukemia & Lymphoma* 2015;57(2):258–68. DOI: 10.3109/10428194.2015.1088647. PMID: 26428053.

#### Вклад авторов

А.А. Новикова: концепция, дизайн и написание статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов;  
Г.А. Клясова: концепция, дизайн и написание статьи, обработка данных, анализ и интерпретация результатов, окончательное одобрение рукописи;  
Е.О. Грибанова: концепция, предоставление материалов исследования, участие в написании статьи, анализ и интерпретация результатов, окончательное одобрение рукописи;  
В.А. Охмат: проведение статистического анализа;  
В.В. Рыжко: предоставление материалов исследования, интерпретация результатов;  
В.Г. Савченко: предоставление материалов исследования; окончательное одобрение рукописи.

#### Authors' contributions

A.A. Novikova: 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.O. Gribanova: concept, provision of materials, participating in article writing, interpretation of data, final approval of the article;  
V.A. Okhmat: statistical analysis;  
V.V. Ryzhko: provision of materials, interpretation of data;  
V.G. Savchenko: provision of materials, final approval of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Новикова / A.A. Novikova: <https://orcid.org/0000-0001-5339-2675>  
Г.А. Клясова / G.A. Klyasova: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>  
Е.О. Грибанова / E.O. Gribanova: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>  
В.А. Охмат / V.A. Okhmat: <https://orcid.org/0000-0002-6195-4508>  
В.В. Рыжко / V.V. Ryzhko: <https://orcid.org/0000-0003-1221-3495>  
В.Г. Савченко / V.G. Savchenko: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.