

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.155.392.8-06:616.9-022]-02-07

Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Грибанова Е.О.,  
Мальчикова А.О., Коробова А.Г., Фролова И.Н., Савченко В.Г.

## СПЕКТР И ЭТИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ НА ЭТАПАХ ИНДУКЦИИ И КОНСОЛИДАЦИИ РЕМИССИИ

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Цель исследования – изучить спектр и этиологию инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) на разных этапах химиотерапии. В проспективное исследование (2013–2015 гг.) было включено 66 больных впервые выявленными ОМЛ в возрасте 17–64 лет (медиана 39 лет), которым было проведено 208 курсов (94 курса индукции и 114 курса консолидации). Период наблюдения за больными составил 180 дней. Большинство больных (89%) были переведены из других стационаров и при поступлении находились в тяжелом состоянии: статус 3–4 балла по шкале ECOG был у 65% больных, гиперлейкоцитоз – у 33%, а тяжелые инфекционные осложнения (пневмония у 21%, инфекция мягких тканей у 17%) – у 38%. Среднее число эпизодов инфекции на одного больного составило 2,9 (1–4). Инфекции возникли в 93% курсах химиотерапии, из них в 98% в индукции и 93% в консолидации (ОШ 5,9;  $p = 0,01$ ). Ведущим показанием к назначению антибиотиков была клинически доказанная инфекция (44%), реже выявляли лихорадку неясной этиологии (39%) и бактериемию (17%). В этиологии бактериемии грамотрицательные бактерии преобладали над грамположительными (53% против 47%). Ведущими возбудителями бактериемии были *Escherichia coli* (25%) и *Streptococcus* группы «viridans» (22%). Среди энтеробактерий ( $n = 12$ ) продукция  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра определялась у 42% изолятов. Частота инвазивных микозов (доказанный, вероятный, возможный) составила 23%. В структуре инвазивных микозов первую позицию занимал инвазивный аспергиллез (60% с частотой 14% (в индукции 9%, в консолидации 6%). Таким образом, инфекционные осложнения преобладали в индукции и консолидации и были обусловлены как бактериями, так и грибами. В эру расширения диагностических возможностей среди показаний к назначению антибиотиков ведущей была клинически доказанная инфекция, далее следовала лихорадка неясной этиологии и микробиологически доказанная инфекция.

**Ключевые слова:** фебрильная нейтропения; острый лейкоз; бактериемия; инвазивный микоз.

**Для цитирования:** Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Грибанова Е.О., Мальчикова А.О., Коробова А.Г., Фролова И.Н., Савченко В.Г. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(1): 9-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-1-9-15>

*Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Gribanova E.O., Malchikova A.O., Korobova A.G., Frolova I.N., Savchenko V.G.*

## SPECTRUM AND EPIDEMIOLOGY OF INFECTION COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA DURING INDUCTION AND CONSOLIDATION CHEMOTHERAPY

*National Research Center for Hematology, Moscow, 125167, Russian Federation*

The aim of the study is to evaluate the spectrum and epidemiology of infectious complications in patients with acute myeloid leukemia (AML) during induction and consolidation chemotherapy. Prospective study (2013–2015) included 66 patients with *de novo* AML (median age: from 39 (17–64) years. Patients received 208 chemotherapy courses (94 inductions, 114 consolidations). Patients were followed up for 180 days. Most patients were admitted from other hospitals (89%). On admission hyperleukocytosis was revealed in 33% of patients, ECOG score 3–4 points had 65% of patients, 38% of patients had severe infections, including pneumonia (21%) and cellulitis (17%). The mean number of febrile neutropenic episodes (FNE) per patient was 2.9 (1–4). FNE occurred in 93% of chemotherapy courses (98% of induction chemotherapy and 93% of consolidation chemotherapy; OR = 5.9;  $p = 0.01$ ). The majority of FNE were attributable to clinically documented infections (44%), followed by fever of unknown origin (39%) and bloodstream infection (BSI) (17%). Gram-negative and Gram-positive bacteria accounted for 53% and 47% of BSI pathogens, consequently. Most prevalent BSI isolates were *Escherichia coli* (25%) and *Streptococcus viridans* (22%). Among *Enterobacteriaceae* ( $n = 12$ ) the production of  $\beta$ -lactamases of the extended spectrum was detected in 42% of positive isolates. Invasive mycoses (IM) were in 23% of patients. Invasive aspergillosis (IA) was the most frequent (60% of all invasive mycoses) (14% in the induction – 9%, 6% in the consolidation). Thus, infection complications were dominated both in the induction and consolidation and were caused by bacteria and fungi.

**Key word:** febrile neutropenia; acute leukemia; bloodstream infection; invasive mycoses.

**For citation:** Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Gribanova E.O., Malchikova A.O., Korobova A.G., Frolova I.N., Savchenko V.G. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2017; 62(1): 9-15. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-1-9-15>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 17 January 2017

Accepted 10 February 2017

Частота инфекционных осложнений в период индукции и консолидации ремиссии у больных гемобластомами при реализации современных программ химиотерапии достигает 80–100% по причине прежде всего глубокой и продолжительной гранулоцитопении. Именно гранулоцитопения определяет ряд особенностей течения инфекций у больных опухолями системы крови, включающих скудные клинические проявления, стремительное развитие и высокую летальность в отсутствие адекватной антимикробной терапии. Инфекционный процесс в период гранулоцитопении принято объединять термином «фебрильная нейтропения», или «нейтропеническая лихорадка».

Раньше наиболее частым проявлением фебрильной нейтропии являлась лихорадка неясной этиологии, к которой относят только повышение температуры без каких-либо других проявлений инфекции. Реже встречались клинически и микробиологически доказанные инфекции. К клинически доказанным относят случаи инфекции, которые удается верифицировать с помощью физикальных или инструментальных методов диагностики при отсутствии микробиологического подтверждения. Наиболее частыми их проявлениями являются пневмония, инфекция мягких тканей и другие. Микробиологическим подтверждением инфекции в период гранулоцитопении в большинстве случаев является выделение микроорганизмов из гемокультуры.

В последнее время возможности по диагностике инфекционных осложнений существенно расширились как за счет внедрения новых и совершенствования ранее используемых методов диагностики, так и сокращения времени исследования в микробиологии благодаря введению в лабораторную практику автоматических анализаторов и новых технологий для идентификации микроорганизмов. В связи с этим характер инфекционных осложнений, следовательно, и показания к назначению противомикробных препаратов могут значительно отличаться от представленных ранее в литературе [1, 2].

Спектр микроорганизмов, ответственных за инфекционный процесс у больных гемобластомами, также претерпевает изменения. Среди возбудителей бактериемий имеется тенденция к увеличению доли грамотрицательных бактерий, а в структуре инвазивных микозов (ИМ) возрастает регистрация случаев инвазивного аспергиллеза [3].

Целью нашего исследования было изучить спектр и этиологию инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) на разных этапах химиотерапии в эру расширения возможностей диагностики инфекций.

## Материал и методы

В исследование были включены больные с впервые выявленными ОМЛ, госпитализированные в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (ГНЦ, Москва) с 2013 по 2015 г. Больных наблюдали в течение 6 мес, что соответствовало первым

### Для корреспонденции:

Клясова Галина Александровна, доктор мед. наук, профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия. E-mail: [klyasova.g@blood.ru](mailto:klyasova.g@blood.ru).

### For correspondence:

Klyasova Galina A., MD, PhD, DSc, prof., head of scientific clinical laboratory of clinical bacteriology, mycology and antibiotic therapy of National Research Center for Hematology, Moscow, 126167, Russian Federation. E-mail: [klyasova.g@blood.ru](mailto:klyasova.g@blood.ru).

### Information about authors:

Okhmat V.A., <http://orcid.org/0000-0002-6195-4508>, Researcher ID: M-7089-2014; Klyasova G.A., <http://orcid.org/0000-0001-5973-5763>, Researcher ID: M-6329-2014; Parovichnikova E.N., <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>; Troitskaya V.V., <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>; Gribova E.O., <http://orcid.org/0000-0002-4155-7820>; Malchikova A.O., <http://orcid.org/0000-0002-8725-5131>; Korobova A.G., <http://orcid.org/0000-0002-6268-5282>, ResearcherID: M-6469-2014; Frolova I. <http://orcid.org/0000-0001-9308-9259>, ResearcherID: M-7110-2014; Savchenko V.G., <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>.

четырем основным этапам химиотерапии, включающим два курса индукции и два курса консолидации [4]. Больные резистентными формами ОМЛ были исключены из исследования, к ним относили случаи недостижения полной ремиссии после двух курсов индукции.

При поступлении в стационар больным проводили оценку тяжести состояния по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [5].

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

При температуре от 38 °С и более забирали кровь из вены и из центрального венозного катетера в 2 флакона («Becton-Dickinson», США) перед назначением антибиотиков, исследование повторяли через 5–7 дней при сохранении температуры более 38 °С. Компьютерную томографию (КТ) легких выполняли при наличии клинических признаков пневмонии или сохранении температуры более 38 °С в течение 3–4-х суток. При пневмонии проводили бронхоскопию с исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) на бактерии и грибы.

Инкубирование флаконов с кровью проводили 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 гемокультурами. Считали, что бактериемия вызвана сочетанием микроорганизмов, если два разных по виду микроорганизма были выделены из одной гемокультуры одновременно или из разных гемокультур с интервалом в 2 нед или менее.

Идентификацию микроорганизмов проводили методом время-пролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) на анализаторе Microflex («Bruker Daltonics», Германия). Производство β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у энтеробактерий, полученных на хромогенной селективной среде CHROMagar™ESBL, подтверждали методом «двойных дисков» [6].

ИМ (доказанный, вероятный, возможный) диагностировали на основании критериев EORTC/MSG (European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group) [7]. Наличие гепатолиенального кандидоза у больных без кандидемии предполагали на основании выявления очагов в печени и/или селезенке по данным ультразвукового исследования или КТ с внутривенным контрастированием, или магнитно-резонансной томографии (МРТ) и получения положительного эффекта от назначения противогрибковых препаратов.

Мокроту, смывы из трахеи и бронхов, жидкость БАЛ исследовали на агаризованной среде Чапека или Сабуро. При появлении культуры грибов проводили их микроскопию и идентификацию. Мониторинг антигена *Aspergillus* (галактоманнана) в сыворотке крови проводили 2 раза в неделю при гранулоцитопении с 3–4-го дня лихорадки. У всех больных с пневмонией определяли галактоманнан в жидкости БАЛ. Исследование антигена *Aspergillus* в образцах сыворотки крови больных проводили методом иммуноферментного анализа (PLATELIA *Aspergillus*, «BioRad Laboratories», США). Антиген считали положительным при значениях индекса в сыворотке от 0,5 и выше, в жидкости БАЛ от 1,0 и выше.

Для проведения исследования была создана база данных. Все анализируемые параметры вносили в эту базу с последующей статистической обработкой полученных результатов с помощью программ Statistica и SPSS. Для сравнения качественных признаков применяли критерий  $\chi^2$ . При однофакторном анализе для оценки влияния факторов на вероятность развития события использовали метод соотношения шансов (Odds Ratio). Построение кривых выживаемости проводили по методике Каплана–Майера. Статистически значимыми считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза 95% ( $p \leq 0,05$ ).

## Результаты

В исследование были включены 66 больных ОМЛ (28 мужчин и 38 женщин) в возрасте от 17 до 64 лет (медиана 39 лет). Большинство больных (89%) были переведены из других стационаров и при поступлении в ГНЦ находились в тяжелом состоянии: статус 3–4 балла по шкале ECOG был у 65%

Таблица 1

## Применение антибиотиков на этапах индукции и консолидации у больных ОМЛ

Показатель	Индукция	Консолидация	ОШ (95% ДИ)	p
Число курсов химиотерапии	94	114	–	
Схема химиотерапии:				
«7+3»	84 (89%)	84 (74%)	3 (1,4–6,5)	0,005
высокие и средние дозы цитарабина	3 (3%)	19 (17%)	6,1 (1,7–21,2)	0,001
малые дозы цитарабина	7 (8%)	9 (8%)	1,1 (0,4–3)	1
другие*	–	2 (2%)	–	0,5
Гранулоцитопения	92 (98%)	102 (90%)	5,4 (1,2–24,8)	0,02
Длительность гранулоцитопении, дни	39 (17–53)	12 (1–55)	–	< 0,0001
Перевод больных в ОРИТ	27 (29%)	1 (1%)	45,5 (6–342,8)	< 0,0001
Число эпизодов инфекции	92 (98%)	101 (89%)	5,9 (1,3–26,9)	0,01
Показания к назначению антибиотиков:				
клинически доказанная инфекция	46 (50%)	39 (39%)	1,6 (0,9–2,8)	0,15
пневмония	28 (30%)	16 (16%)	2,3 (1,2–4,7)	0,02
инфекция мягких тканей	18 (20%)	23 (23%)	1,2 (0,6–2,4)	0,6
лихорадка неясной этиологии	34 (37%)	41 (40%)	1,2 (0,7–2,1)	0,66
бактериемия	12 (13%)	21 (21%)	5,7 (2,1–15,8)	0,18

Примечание. \* – другие – «5+5» ( $n = 1$ ) и «5+Ц» ( $n = 1$ ).

больных, гиперлейкоцитоз – у 33%, тяжелые инфекционные осложнения (пневмония у 21%, инфекция мягких тканей у 17%) – у 38%. Часть больных (9%) была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при поступлении в наш центр.

В течение 180 дней наблюдения 66 больным ОМЛ было проведено 208 курсов химиотерапии, из них 94 курса индукции (66 – 1-й курс индукции и 28 – 2-й курс индукции) и 114 курсов консолидации (32 – 2-й курс индукции, 46 – 1-й курс консолидации и 36 – 2-й курс консолидации). В курсы консолидации был включен 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. На этапе индукции преобладали курсы химиотерапии по программе «7+3» (89%); на этапе консолидации – «7+3» (74%) и высокие дозы цитарабина (17%) (табл. 1).

Гранулоцитопения осложнила 93% ( $n = 194$ ) курсов химиотерапии и преобладала на этапах индукции в сравнении с консолидацией (98% против 90%; ОШ 5,4;  $p = 0,02$ ). На этапе

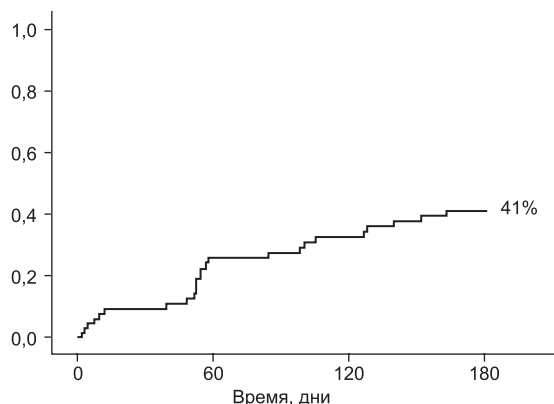


Рис. 1. Вероятность развития (180 дней) бактериемии у больных ОМЛ.

индукции медиана длительности гранулоцитопении была значимо больше, чем на этапе консолидации, и составила 39 против 12 дней;  $p < 0,0001$ . Необходимость перевода больных в ОРИТ возникла в 13% ( $n = 28$ ) курсов химиотерапии, и этот показатель был статистически значимо выше на этапе индукции (29%) в сравнении с консолидацией (1%);  $p < 0,0001$ .

Среднее число эпизодов инфекции на одного больного составило 2,9 (от 1 до 4 эпизодов). Инфекционные осложнения регистрировали при проведении 193 (93%) из 208 анализируемых курсов химиотерапии, статистически значимо чаще на этапе индукции, чем на этапе консолидации (98% против 89%; ОШ 5,9;  $p = 0,01$ ). Ведущим показанием к назначению антибиотиков была клинически доказанная инфекция (44%), реже регистрировали лихорадку неясной этиологии (39%) и бактериемию (17%).

На этапе индукции преобладала клинически доказанная инфекция (50%), а на этапе консолидации частота клинически доказанной инфекции и лихорадки неясной этиологии была сопоставимой (40% и 39%). Клинически доказанными инфекциями были пневмония (44, или 23%) и инфекция мягких тканей (41, или 21%). Пневмония чаще возникала на этапе индукции (30% против 16%; ОШ 2,3;  $p = 0,02$ ), а бактериемия – в консолидации (21% против 13%, ОШ 5,7;  $p = 0,18$ ). Вероятность развития бактериемии на 180-й день от первого поступления в ГНЦ у больных ОМЛ ( $n = 66$ ) составила 41% (рис. 1). Медиана возникновения бактериемии от первого поступления в ГНЦ была 54 (2–168) дня.

В течение 6 мес было диагностировано 33 случая бактериемии, из них 30 (91%) случаев вызваны одним микроорганизмом и 3 (9%) – сочетанием бактерий. Всего было выделено 36 микроорганизмов, включая 19 (53%) грамотрицательных и 17 (47%) грамположительных бактерий. Ведущими возбудителями бактериемии были *Escherichia coli* (25%), *Streptococcus* группы «*viridans*» (22%), *Pseudomonas aeruginosa* (14%) и *Staphylococcus epidermidis* (8%) (табл. 2). Среди грамотрицательных бактерий преобладали *Escherichia coli* (48%), а среди грамположительных – *Streptococcus* группы «*viridans*» (47%).

Необходимо отметить, что грамотрицательные микроорганизмы выделяли из гемокультуры статистически значимо чаще на этапе консолидации, чем на этапе индукции (73% против 21%), а грамположительные бактерии – на этапе индукции (79% против 27%),  $p = 0,005$ . Основными возбудителями бактериемии в индукции были *Streptococcus* группы «*viridans*» (43%), а в консолидации – *Escherichia coli* (41%).

Таблица 2

## Спектр возбудителей бактериемии на этапах индукции и консолидации у больных ОМЛ

Показатель	Индукция	Консолидация	Всего
Число микроорганизмов	14	22	36
<i>Escherichia coli</i>	–	9 (41%)	9 (25%)
<i>Streptococcus</i> группы « <i>viridans</i> »	6 (43%)	2 (9%)	8 (22%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (7%)	4 (18%)	5 (14%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (7%)	2 (9%)	3 (8%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (7%)	1 (5%)	2 (6%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (7%)	1 (5%)	2 (6%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	–	2 (9%)	2 (6%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (7%)	–	1 (3%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (7%)	–	1 (3%)
<i>Aeromonas veronii</i>	–	1 (5%)	1 (3%)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (7%)	–	1 (3%)
<i>Corynebacterium afermentans</i>	1 (7%)	–	1 (3%)

Таблица 3  
Спектр инвазивных микозов на этапах индукции и консолидации у больных ОМЛ

Показатель	Индукция	Консолидация	Всего
Число инвазивных микозов	9	6	15
Инвазивный аспергиллез:	6 (67%)	3 (50%)	9 (60%)
доказанный	–	1	1
вероятный	5	1	6
возможный	1	1	2
Инвазивные микозы, вызванные дрожжевыми грибами:	3 (33%)	3 (50%)	6 (40%)
криптококкоз доказанный	–	1 (17%)	1 (7%)
гепатолиенальный	3 (33%)	2 (33%)	5 (33%)
кандидоз предполагаемый			

Среди энтеробактерий ( $n = 12$ ) продукция БЛРС определялась у 5 (42%) изолятов, включая *Escherichia coli* ( $n = 3$ ), *Klebsiella pneumoniae* ( $n = 1$ ) и *Enterobacter cloacae* ( $n = 1$ ).

ИМ (доказанный, вероятный и возможный) развились у 15 (23%) из 66 больных, из них у 9 в индукции и у 6 в консолидации (табл. 3). Частота ИМ, входящих в категорию «доказанный» и «вероятный», составила 12% ( $n = 8$ ). В структуре ИМ первую позицию занимал инвазивный аспергиллез (60%), далее следовали гепатолиенальный кандидоз (33%) и криптококкоз (7%). Инвазивный аспергиллез преобладал в индукции ( $n = 6$ ), но были зарегистрированы случаи у больных на этапе консолидации ( $n = 3$ ). Частота инвазивного аспергиллеза (доказанный, вероятный и возможный) составила 14% (у 9 из 66 больных), в индукции – 9% (у 6 из 66 больных), в консолидации – 6% (у 3 из 48 больных). Среди больных, у которых инвазивный аспергиллез развился на этапе консолидации, были 2 больных после курсов высокодозной химиотерапии и 1 после стандартного курса «7+3». Медиана длительности гранулоцитопении у этих больных составила 32 (30–55) дня. У всех больных с инвазивным аспергиллезом, возникшим на этапе консолидации, ремиссия ОМЛ была достигнута после 1-го курса индукции.

Медиана развития инвазивного аспергиллеза от первой госпитализации в ГНЦ составила 49 (7–165) дней, гепатолиенального кандидоза – 63 (23–77) дня. Случай позднего развития инвазивного аспергиллеза (165-й день от первой госпитализации в ГНЦ) возник у больного без ремиссии острого лейкоза. Вероятность возникновения инвазивного аспергиллеза у больных ОМЛ ( $n = 66$ ) на 180-й день составила 14,5% (рис. 2).

### Обсуждение

Реализация современных программ химиотерапии у больных гемобластомами сопряжена с развитием инфекционных осложнений, и на одного больного приходится от 2,36 до 3,7 эпизода фебрильной нейтропении [8, 9]. В нашем исследовании также было зарегистрировано в среднем 2,9 эпизода инфекции за 180 дней наблюдения у больных ОМЛ.

Преобладание инфекционных осложнений у больных ОМЛ в сравнении с другими вариантами острых лейкозов было показано в многоцентровом проспективном исследовании, включавшем 3197 больных гемобластомами на разных этапах химиотерапии [10]. По частоте развития инфекций на первом месте были больные ОМЛ (69,4%), на втором – острыми лимфобластными лейкозами – ОЛЛ (32,6%), на третьем – неходжкинскими лимфомами (14%), далее следовали больные с другими вариантами гемобластозов (0,9–8,9%).

Частота инфекционных осложнений у больных ОМЛ, представленная в данной работе, была выше и составила 93%. Вероятнее всего, полученные нами данные были обусловлены включением в анализ только наиболее интенсивных этапов химиотерапии (индукция и консолидация ремиссии) и как следствие более глубокими и длительными периодами гранулоцитопении. На этапе индукции в сравнении с консоли-

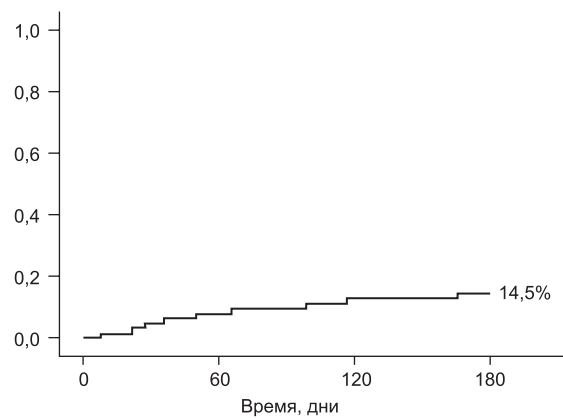


Рис. 2. Вероятность развития (180 дней) инвазивного аспергиллеза у больных ОМЛ.

дацией статистически значимо чаще и продолжительнее была гранулоцитопения (96% против 90%; 39 против 12 дней), что коррелировало с большей частотой инфекций (98% против 89%; ОШ 5,9;  $p = 0,01$ ).

Гранулоцитопенией обусловлено нередкое отсутствие ярких клинических проявлений инфекции и невозможность применения в некоторых случаях инвазивных методов диагностики, что существенно затрудняет верификацию очага и возбудителя инфекции. В связи с этим долгое время наиболее частым проявлением инфекционного процесса в период гранулоцитопении служила лихорадка неясной этиологии, тогда как клинически и микробиологически доказанные инфекции регистрировали существенно реже. В работе из MD Anderson Cancer Center (США) [1] был представлен анализ 3090 эпизодов нейтропенической лихорадки с 1975 по 1993 г., из которых в разные периоды исследования 47–58% были обусловлены лихорадкой неясной этиологии, 17–22% – клинически доказанной инфекцией, 25–31% – микробиологически доказанной инфекцией.

Сопоставимые данные получены и в российском проспективном многоцентровом исследовании применения антибиотиков в лечении 66 эпизодов инфекции у 56 больных ОМЛ (1998 г.) [2]. Частота лихорадки неясной этиологии составила 51,5%, клинически доказанной инфекции – 38%, а микробиологически доказанной инфекции (бактериемии) – 10,5%.

При сравнении с работами раннего периода мы получили иные результаты, и ведущим показателем к назначению антибиотиков была клинически доказанная инфекция (44%); реже регистрировали лихорадку неясной этиологии (39%) и бактериемию (17%). Преобладание клинически и микробиологически доказанных инфекций над лихорадкой неясной этиологии у больных с фебрильной нейтропенией можно объяснить расширением современных диагностических возможностей за счет введения новых и совершенствования старых методов лабораторной и инструментальной диагностики инфекционных осложнений (автоматические анализаторы гемокультур, масс-спектрометрия, определение галактоманнана, КТ высокого разрешения и др.). В многоцентровом исследовании из Италии, опубликованном в 2011 г. и включавшем 528 случаев лихорадки у 747 больных ОМЛ, было также показано преобладание клинически и микробиологически доказанных инфекций над лихорадкой неясной этиологии (56,6% против 39,3%) [11]. Позже, в 2015 г., те же авторы представили данные по этиологии 227 эпизодов лихорадки у 147 больных ОЛЛ [12]. В этом исследовании первую позицию среди инфекционных осложнений занимала микробиологически доказанная инфекция (59%), далее следовали лихорадка неясной этиологии (34%) и клинически доказанная инфекция – 9%. В этиологии инфекций преобладали бактерии ( $n = 90$ ), далее следовали грибы ( $n = 20$ ) и вирусы ( $n = 6$ ). В 13 случаях было выявлено сочетание микроорганизмов, в основном бактерий и грибов (в 12 из 13).

В большинстве случаев микробиологическим подтверждением инфекции в период гранулоцитопении служит выделе-

ние бактерий из гемокультуры. Спектр микроорганизмов, ответственных за развитие бактериемии у больных гемобластомами, периодически претерпевает изменения. В 1970-е годы преобладали грамотрицательные микроорганизмы, в 1990-е годы – грамположительные, а в настоящее время вновь появилась тенденция к увеличению грамотрицательных микроорганизмов, среди которых ведущую позицию занимают бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. и др.), а также неферментирующие микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и др.) [13]. Причем для возбудителей инфекций у больных гемобластомами, в особенности для грамотрицательных бактерий, характерно наличие резистентности ко многим современным антибиотикам. Преобладание в этиологии бактериемии грамотрицательных бактерий и высокая частота их антибиотикорезистентности были отмечены в исследовании из университетского госпиталя Анкары, включавшего 536 случаев бактериемии у 281 больного гемобластомами [14]. Грамотрицательные микроорганизмы были выделены в 52,6% случаев бактериемии, грамположительные – в 35,6%, сочетание микроорганизмов – в 11,6%. Ведущими грамотрицательными бактериями были *Escherichia coli* (17,3%), *Klebsiella* spp. (11%), *Acinetobacter* spp. (7,1%) и *Pseudomonas aeruginosa* (6,7%). Частота продукции БЛРС среди *Escherichia coli* и *Klebsiella* spp. составила 45 и 23% соответственно. Устойчивость к цефтазидиму была выявлена у 28% изолятов *Pseudomonas aeruginosa*.

Аналогичные результаты получены и в многоцентровом проспективном исследовании из Италии среди больных гемобластомами, где было проанализировано 575 эпизодов бактериемии, из которых 14,4% случаев были вызваны сочетанием двух и более микроорганизмов [15]. Грамотрицательные бактерии составили 52,8%, а грамположительные – 46,6%. Основными грамотрицательными бактериями были *Escherichia coli* (52,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (18,7%) и *Klebsiella pneumoniae* (12,2%). Резистентность к цефалоспорином III поколения была выявлена у 36,9% из 265 изолятов энтеробактерий. Устойчивыми к меропенему были 20,9% грамотрицательных бактерий, включая 71,2% изолятов *Pseudomonas aeruginosa* и 34,1% изолятов *Klebsiella pneumoniae*. Резистентными к трем и более антибиотикам из разных групп antimicrobных препаратов с антисинегнойной активностью были 69,7% изолятов *Pseudomonas aeruginosa*.

В России, по данным многоцентрового исследования 640 возбудителей бактериемии у больных гемобластомами, также отмечены некоторое преобладание грамотрицательных бактерий над грамположительными (48% против 46%) и высокая частота (36%) продукции БЛРС среди энтеробактерий [16]. Причем дальнейшее накопление материала выявило увеличение количества энтеробактерий, продуцирующих БЛРС с 36 до 43% [3].

Что касается грамположительных бактерий, как уже было указано ранее, их частота в этиологии инфекций у больных гемобластомами снизилась за последние годы. В спектре бактериемий, вызванных грамположительными бактериями, преобладают коагулазонегативные стафилококки, а среди них *Staphylococcus epidermidis* [13, 16]. В последнее время регистрируется увеличение числа стрептококковых инфекций, причем частота *Streptococcus pneumoniae* при этом незначительна, в основном это представители стрептококков группы “viridans”, среди которых чаще встречаются *Streptococcus mitis* и *Streptococcus sanguis*. Частота выделения их была вариabельной в течение 1980–1990-х годов. Однако в настоящее время микроорганизмы этой группы устойчиво занимают ведущие позиции в этиологической структуре сепсиса среди грамположительных патогенов после коагулазонегативного стафилококка у больных с гранулоцитопенией [17]. Инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus*, частые в 1970-х годах, в настоящее время регистрируются реже [13].

В ряде клиник энтерококки при септицемии занимают третье место, при этом штаммы *Enterococcus faecium* доминируют над штаммами *Enterococcus faecalis*. Наряду с увеличением частоты инфекций, обусловленных *Enterococcus* spp., отмечается явный рост резистентности их к антибиотикам,

особую тревогу вызывает устойчивость к ванкомицину [18]. Ванкомицинуустойчивые штаммы *Enterococcus faecium* способны вызывать вспышки инфекции в стационаре и характеризуются тяжелым течением инфекционного процесса [19].

Полученные нами результаты по этиологии бактериемии у больных гемобластомами сопоставимы с мировыми тенденциями: среди возбудителей бактериемии грамотрицательные микроорганизмы преобладали над грамположительными (53% против 47%), продукция БЛРС определялась у 42% изолятов энтеробактерий. Следует отметить, что грамотрицательные микроорганизмы выделяли из гемокультуры статистически значимо чаще на этапе консолидации преимущественно за счет преобладания *Escherichia coli* (41%), в то время как выделение грамположительных бактерий превалировало в индукции в основном благодаря *Streptococcus* группы «viridans» (43%). Одним из ведущих механизмов развития бактериемии у больных гемобластомами является транслокация микроорганизмов со слизистой оболочки кишечника в кровотоки. Можно предположить, что преобладание грамотрицательных микроорганизмов в этиологии бактериемии на более поздних этапах химиотерапии (в консолидации) обусловлено селекцией более резистентных к антибиотикам микроорганизмов при длительном пребывании больных в стационаре.

Вторыми по частоте возбудителями инфекционных осложнений после бактерий у больных острыми лейкозами являются грибы. Их частота в этиологии инфекций непрерывно возрастает, изменилось соотношение между микроорганизмами. В настоящее время в структуре ИМ преобладают плесневые грибы, ведущими среди которых являются *Aspergillus* spp. По данным ретроспективного анализа 538 случаев ИМ (доказанных и вероятных) у 11 802 больных гемобластомами из 18 гематологических отделений Италии, частота ИМ во всей анализируемой группе составила 4,6% ( $n = 538$ ), наиболее высокая была среди больных ОМЛ (12%) и ОЛЛ (6,5%) [20]. Среди ИМ преобладали инвазивный аспергиллез (58%) и кандидемия (33%). В двух других проспективных многоцентровых исследованиях в Италии такая частота ИМ была подтверждена (12,4% у больных ОМЛ, 4% у больных ОЛЛ) [11, 12]. В этиологии ИМ плесневые грибы преобладали над дрожжевыми в обеих группах больных (86% против 14% у больных ОМЛ и 70% против 30% у больных ОЛЛ).

Вторую позицию в структуре возбудителей ИМ занимают дрожжевые грибы рода *Candida*. Частота инвазивного кандидоза снизилась за последнее десятилетие в связи с широким использованием азолов в целях профилактики. В то же время профилактическое использование азолов привело к увеличению доли штаммов *Candida non-albicans* и появлению резистентности к этим препаратам. В ГНЦ с 2008 по 2013 г. было проведено изучение кандидемии у 55 больных гемобластомами, среди которых преобладали больные лимфомами (47%) и острыми лейкозами (27%) [21]. Основными возбудителями кандидемии были *Candida albicans*, однако их доля в структуре возбудителей кандидемии составила лишь 38%, далее следовали *Candida parapsilosis* (17%), *Candida krusei* (11%).

Помимо глобальной эпидемиологии, существуют локальные особенности этиологической структуры ИМ в разных странах, которые зависят как от климатических, так и от социально-экономических параметров отдельно взятых регионов. По результатам многоцентрового проспективного исследования, проведенного в 8 стационарах Бразилии и включавшего 700 больных, кумулятивная частота доказанных и вероятных ИМ в течение 1 года была статистически значимо выше у больных миелодиспластическими синдромами (МДС) и ОМЛ (18,7%), чем у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) аллогенных (11,3%) и ТГСК аутологичных (1,9%);  $p < 0,001$  [22]. В структуре ИМ (всего 66 случаев) ведущие позиции занимали фузариоз ( $n = 23$ ) и аспергиллез ( $n = 20$ ), затем – кандидоз ( $n = 11$ ) и гиагофимикоз ( $n = 8$ ). Кумулятивная частота фузариоза в группе больных с ТГСК аллогенных, ТГСК аутологичных, ОМЛ/МДС составила 5,2; 0,6 и 3,8% соответственно. Кумулятивная частота инвазивного аспергиллеза была 2,3% у реципиентов ТГСК аллогенных и 13,4% у больных ОМЛ/МДС. Неожиданно

высокую частоту фузариоза авторы объясняли повышенным содержанием *Fusarium* spp. в окружающей среде (в почве), что, по-видимому, обусловлено климатическими особенностями региона. Авторы исследования отмечают, что реальная частота инвазивного аспергиллеза выше, так как немалое число случаев ( $n = 42$ ) было классифицировано как возможный инвазивный аспергиллез ввиду отсутствия микологического подтверждения и не вошло в данный анализ.

С 2012 по 2014 г. было проведено первое в Российской Федерации многоцентровое проспективное исследование эпидемиологии ИМ у 808 больных гемобластозами из 19 гематологических отделений страны [23]. Частота ИМ (доказанный, вероятный, возможный) у больных *de novo* ОМЛ и ОЛЛ составила 16,4 и 9% соответственно. В этиологии ИМ первую позицию занимал аспергиллез, вторую – дрожжевые грибы.

В нашем исследовании частота ИМ была выше и составила 23%. Проведенный анализ включал больных с возможным инвазивным аспергиллезом и предполагаемым гепатолиенальным кандидозом. Вполне очевидно, что исключение из исследования случаев ИМ, которые не подтверждены микологически, может приводить к существенной недооценки их реальной частоты. При учете только доказанных и вероятных случаев ИМ их частота была почти в 2 раза ниже и составила 12%. Первую позицию в спектре ИМ с частотой 14% занимал инвазивный аспергиллез. Его диагностика преобладала в индукции (9%). Тем не менее следует отметить немалую частоту инвазивного аспергиллеза на этапе консолидации (6%), которая, вероятно, обусловлена преобладанием на этом этапе лечения высокоинтенсивных программ химиотерапии и как следствие, наличием у больных глубокой и продолжительной гранулоцитопенией.

Таким образом, наше исследование показало, что частота инфекций у больных ОМЛ в период проведения современных высокоинтенсивных программ химиотерапии остается очень высокой. Проблема инфекционных осложнений актуальна не только в индукции, но и в консолидации по причине наличия у больных на обоих этапах лечения глубокой и продолжительной гранулоцитопенией. Причем данный факт касается как инфекций, вызванных бактериями, так и грибами, ведущими среди которых являются аспергиллы.

Среди показаний к назначению антимикробных препаратов преобладала клинически доказанная инфекция, в то же время благодаря широкому применению современных диагностических методов уменьшилась частота назначений антимикробных препаратов в связи с лихорадкой неясной этиологии. Тем не менее, несмотря на существенный прогресс в диагностике инфекционных осложнений, не всегда удается верифицировать их этиологию. Наше исследование показало, что немалое число случаев ИМ входит в категорию «возможный», а исключение их из анализа может приводить к существенной недооценке реальной частоты ИМ и как следствие, явиться причиной увеличения частоты неблагоприятных исходов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

## ЛИТЕРАТУРА

- Клясова Г.А., Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г., Толкачева Т.В., Маслова Е.Р. и др. Эмпирическая антимикробная терапия у больных острыми лейкозами: итоги многоцентрового исследования. *Терапевтический архив*. 1998; 70(7): 15–21.
- Клясова Г.А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика и лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В., Грицаев С.В., Семочкин С.В., Бондаренко С.Н. и др. Клинические рекомендации российских экспертов по лечению больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет. *Терапевтический архив*. 2014; 86(7): 4–13.
- Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.21890-04). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2004; 6(4): 306–59.
- Клясова Г.А., Сперанская Л.Л., Миронова А.В., Масчан М.А., Байдильдина Д.Д., Верещагина С.А. и др. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: структура и проблемы антибиотикорезистентности (результаты многоцентрового исследования). *Гематология и трансфузиология*. 2007; 52(1): 11–8.

- Панина М.В., Клясова Г.А., Новичкова Г.А., Мякова Н.В., Литвинов Д.В., Байдильдина Д.Д. и др. Этиологическая структура бактериальной у детей с онкогематологическими заболеваниями и депрессиями кроветворения в многопрофильной больнице «университетского» типа. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2014; 13(3): 49–56.
- Хрульнова С.А., Федорова А.В., Клясова Г.А. Генны вирулентности у штаммов *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры у больных опухолями системы крови в России. *Имунопатология, Аллергология, Инфектология*. 2016; 1: 78–82. doi: 10.14427/jipai.2016.1.78.
- Клясова Г.А., Блохина Е.В., Грачева А.Н., Кравченко С.К., Паровичникова Е.Н., Охмат В.А. и др. Факторы, влияющие на излечение у больных гемобластозами и кандидемией. *Терапевтический архив*. 2015; 87(7): 77–87.
- Клясова Г.А., Охмат В.А., Васильева В.А., Попова М.О., Капорская Т.С., Свешникова Ю.В. и др. Инвазивные микозы у больных острыми лейкозами и у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования в России (RIF1). *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1, Suppl. 1): 19.

**Остальные источники литературы см. в References.**

## REFERENCES

- Rolston K.V.I., Raad I., Whimbey E., Bodey G.P. The changing spectrum of bacterial infections in febrile neutropenic patients. In: Klaster-sky J.A., eds. *Febrile Neutropenia*. Berlin: Springer; 1997: 53–6. doi: 10.1007/978-3-642-60443-0.
- Klyasova G.A., Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Isaev V.G., Tolkacheva, T.V., Maslova E.R., et al. Empirical antibiotic therapy in patients with acute leukemia: results of a multicenter trial. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 1998; 70(7): 15–21. (in Russian)
- Klyasova G. A. Infections in patients with hematological malignancies: clinical features, diagnosis and treatment. Dis. Moscow; 2009. (in Russian)
- Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasyev B.V., Gritsaev S.V., Semochkin S.V., Bondarenko S.N., et al. Russian experts' clinical guidelines for acute myeloid leukemia treatment in patients less than 60 years of age. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2014; 86(7): 4–13. (in Russian)
- Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; 5(6): 649–55.
- Guidelines for Susceptibility testing of microorganisms to antibacterial agents. *Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy. Russian Journal (Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya)*. 2004; 6(4): 306–59. (in Russian)
- De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., Stevens, D.A., Edwards J.E., Calandra T., 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.
- Bodey G.P., Rodriguez V., Chang, H.Y., Narboni G. Fever and infection in leukemic patients. A study of 494 consecutive patients. *Cancer*. 1978; 41(4): 1610–22. doi:10.1002/1097-0142(197804)41:4<1610::AID-CNCR2820410452>3.0.CO;2-B.
- Pizzo P.A., Robichaud K.J., Wesley R., Commers J.R. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine*. 1982; 61(3): 153–65.
- Pagano L., Caira M., Rossi G., Tumbarello M., Fanci R., Garzia M.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.
- Pagano L., Caira M., Nosari A., Rossi G., Viale P., Aversa F., et al. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171(16): 1502–3.
- Di Blasi R., Lewis E.R., Busca A., Candoni A., Caramatti C., Cattaneo C., et al. Seifem B 2012. A prospective, multicentric, observational study on febrile events in acute lymphoblastic leukaemia. In: Infections in patients with cancer and/or stem cell transplantation: Proc. 25th European Congress of Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2015, Apr. 25–28; Copenhagen. Available at: [https://www.escomid.org/escomid\\_publications/escomid\\_elibrary/material/?mid=21027](https://www.escomid.org/escomid_publications/escomid_elibrary/material/?mid=21027) (accessed 12 Jan 2017).
- Mikulska M., Viscoli C., Orasch C., Livermore D.M., Averbuch D., Cordonnier C., et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J. Infect.* 2013; 68(4): 321–31. doi: 10.1016/j.jinf.2013.12.006.
- Kara Ö., Zarakolu P., Aşcıoğlu S., Ertül S., Uz B., Büyükaşık Y., et al. Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Infect. Dis.* 2015; 47(10): 686–93. doi:10.3109/23744235.2015.1051105.
- Treccarichi E.M., Pagano L., Candoni A., Pastore D., Cattaneo C., Fanci R., et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21(4): 337–43. doi:10.1016/j.cmi.2014.11.022.
- Klyasova G.A., Speranskaya L.L., Mironova A.V., Maschan M.A., Baydildina D.D., Vereshchagina S.A., et al. The pathogens causing sepsis

- in immunocompromized patients: structure and problems of antibiotic resistance. Results of a multi-center cooperative study. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2007; 52(1): 11–8. (in Russian)
17. Panina M.V., Klyasova G.A., Novichkova G.A., Myakova N.V., Litvinov D.V., Baidildina D.D., et al. Etiological structure of bacteremias in children with oncohematological diseases and bone marrow failure syndromes in a “University type” multiprofile hospital. *Pediatric Haematology, Oncology and Immunopathology. Russian Journal (Voprosy Gematologii, Onkologii i Immunopatologii v Pediatrii)*. 2014; 13(3): 49–56. (in Russian)
  18. Khrulnova S.A., Fedorova A.V., Klyasova G.A. Virulence genes in *Enterococcus* spp. strains, isolated from blood cultures of patients with hematological malignancies in Russia. *Immunopathology, Allergology, Infectology. Russian Journal*. 2016; 1: 78–82. doi:10.14427/jipai.2016.1.78. (in Russian)
  19. Brilliantova A.N., Klyasova G.A., Mironova A.V., Tishkov V.I., Novichkova G.A., Bobrykina V.O., et al. Spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in two haematological centres in Russia. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2010; 35(2): 177–81. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.006.
  20. Pagano L., Caira M., Candoni A., Offidani M., Fianchi L., Martino B., et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006; 91(8): 1068–75.
  21. Klyasova G.A., Blokhina E.V., Gracheva A.N., Kravchenko S.K., Parovichnikova E.N., Okhmat V.A., et al. Factors influencing recovery in patients with hemoblastoses and candidemia. *Therapeutic archive. Russian Journal (Terapevticheskiy arkhiv)*. 2015; 87(7): 77–87. (in Russian)
  22. Nucci M., Garnica M., Gloria A.B., Leheugeur D.S., Dias V.C., Palma L.C., et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19(8): 745–51. doi: 10.1111/1469-0691.12002.
  23. Klyasova G.A., Okhmat V.A., Vasilyeva V.A., Popova M.O., Kaporskaya T.S., Sveshnikova U.V., et al. Invasive mycoses in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. Results of prospective observational multicenter study in Russia (RIFI). *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2016; 61(1, Suppl. 1): 19. (in Russian)

Поступила 17.01.17

Принята к печати 10.02.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-006.448-085.361.4-13.3-037

Баторов Е.В., Тихонова М.А., Крючкова И.В., Сергеевичева В.В., Сизикова С.А.,  
Ушакова Г.Ю., Гилевич А.В., Останин А.А., Черных Е.Р.

## ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-КЛЕТОК ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
630099, г. Новосибирск, Россия

Работа посвящена изучению особенностей восстановления CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-клеток периферической крови после высокодозной химиотерапии (ВХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у больных множественной миеломой (ММ) и оценке прогностической значимости CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-клеток в течение посттрансплантационного периода. Содержание циркулирующих CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-клеток было исследовано у 59 больных ММ, которым проводили ВХТ с ауто-ТГСК. Количество CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-клеток оценивали методом проточной цитометрии до ВХТ с ауто-ТГСК на момент выхода из лейкопении через 6 и 12 мес. Количество CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-клеток полностью восстанавливалось и значительно превышало исходную концентрацию ко дню выхода из лейкопении. В последующем (в течение года) их относительное содержание постепенно снижалось до нормы. Анализ взаимосвязи CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-клеток с исходными ауто-ТГСК показал, что больные с рецидивом ММ в течение первых 12 мес после ауто-ТГСК различались значительно более высоким относительным содержанием CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-клеток на момент выхода из лейкопении. Проведение анализа характеристических кривых (receiver operating characteristic – ROC) выявило высокую прогностическую значимость оценки CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-клеток как предиктора раннего развития рецидива заболевания после ВХТ с ауто-ТГСК. Таким образом, количество циркулирующих CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-клеток после ауто-ТГСК восстанавливается быстро и полностью. Развитие раннего рецидива заболевания после ВХТ с ауто-ТГСК ассоциировано с более высоким содержанием CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-клеток ко времени выхода из лейкопении. Повышенное содержание этих клеток позволяет прогнозировать развитие рецидива ММ в раннем посттрансплантационном периоде.

**Ключевые слова:** множественная миелома; трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-клетки; рецидив.

**Для цитирования:** Баторов Е.В., Тихонова М.А., Крючкова И.В., Сергеевичева В.В., Сизикова С.А., Ушакова Г.Ю., Гилевич А.В., Останин А.А., Черных Е.Р. Динамика восстановления CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Т-клеток после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(1): 15-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-1-15-19>

Batorov E.V., Tikhonova M.A., Kryuchkova I.V., Sergeevicheva V.V., Sizikova S.A.,  
Ushakova G.Yu., Gilevich A.V., Ostanin A.A., Chernykh E.R.

## RECOVERY OF CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> T CELLS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AFTER AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, 630090, Russian Federation

We have investigated the dynamics of post-transplant recovery of CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> T cells in patients with multiple myeloma (MM). The relationship between CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> T cell counts and clinical outcomes of MM patients after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation (AH SCT) also has been evaluated. Fifty-nine patients were included in the study. The content of circulating CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> T cells has been assessed with the use of flow cytometry before AH SCT, at the day of engraftment, and 6 and 12 months later. After AH SCT the relative count of CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> T cells in MM patients restored rapidly, it became higher than initial level at the day of engraftment and then subsequently decreased for a 1 year to values in healthy donors. A