

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«МИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ,
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ГЕМАТОЛОГИИ»

Объект авторского права

УДК: [616.155.392-036.11:612.017.1-092]-07/.08043.3

ГЕРАСИМОВИЧ
Ольга Владимировна

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
СИНДРОМА ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ
С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ**

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

Минск 2025

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

Научный руководитель **Искров Игорь Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник научного отдела ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

Официальные оппоненты: **Климкович Наталья Николаевна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской онкологии, гематологии и иммунологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Углова Татьяна Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по контролю качества медицинской помощи, медицинских экспертиз ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

Оппонирующая организация Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Защита диссертации состоится «4» июня 2025 г. в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.03.01 при государственном учреждении «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (220045, г. Минск, ул. Семашко, 8, e-mail: bmtc@mail.ru, тел. (017) 277 11 96).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

И. о. ученого секретаря совета
по защите диссертаций Д 03.03.01
доктор медицинских наук, профессор



А.Е. Щерба

ВВЕДЕНИЕ

Иммунодефицитные состояния – это группа нозологий, вызванных количественными и/или функциональными изменениями различных механизмов, участвующих как во врожденном, так и в адаптивном иммунном ответе [Е.Е. Perez, 2020]. Гемобластозы являются иммуноопосредованными нозологиями, тяжесть клинического состояния во многом при этих состояниях определяется изменениями иммунной системы пациента, вызванными самим заболеванием и проводимым патогенетическим лечением [Н. Dohner, 2017].

Цитостатическая терапия онкогематологических заболеваний сопряжена с высоким риском развития инфекционных осложнений, частота которых составляет 80% и более, особенно на первых этапах лечения. Частота возникновения и структура инфекционных осложнений неоднородны при разных заболеваниях системы крови, в разных возрастных группах, зависят от соматического статуса пациента на момент диагностики онкопатологии, интенсивности цитостатического воздействия и фазы заболевания, а также имеют ряд особенностей, таких как недостаточность клинической картины, стремительное развитие и высокая летальность, особенно при неадекватной антибактериальной и противогрибковой терапии [В.А. Hansen, 2020]. В связи с этим основным принципом терапии инфекционных осложнений у пациентов с фебрильной нейтропенией является эмпирический подход к назначению антибактериальных препаратов. Однако данный подход у пациентов с гемобластозами является относительным, поскольку выбор препаратов определяется ретроспективным анализом [С. Wanitponggun, 2021]. И поэтому важно оценить вклад иных факторов, влияющих на течение инфекционных осложнений у пациентов с гемобластозами, и определить возможные механизмы воздействия на них.

Остается неисследованным вклад изменений в иммунной системе как предиктора развития инфекционных осложнений. Более того, отсутствуют данные по анализу влияния клинико-лабораторных показателей пациентов на этапе дебюта заболевания на развитие инфекционных осложнений в процессе лечения опухолей системы кроветворения. Требуется разработка современных подходов к оценке лабораторных и клинических критериев вторичного иммунодефицитного состояния с целью определения показаний к проведению заместительной терапии иммуноглобулинами. Представляется актуальным проведение клинического мониторинга развития инфекционных осложнений у пациентов с гемобластозами на этапах цитостатической терапии и определение влияния скрининговых показателей пациентов на возникновение инфекционных осложнений после проведения цитостатической терапии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертационная работа выполнена на базе гематологического отделения № 3, клинико-диагностической лаборатории службы трансплантации костного мозга государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Работа выполнена в рамках инициативной научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить метод диагностики и лечения приобретенного иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами на этапах интенсивной полихимиотерапии» (2021–2023 гг., № государственной регистрации: 20220391 от 22.12.2021 г.).

Тема диссертационной работы соответствует приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2021–2025 гг., согласно Указу Президента Республики Беларусь от 07.05.2021 г. № 156: п. 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: биотехнологии (геномные и постгеномные, клеточные, микробные, медицинские, промышленные); диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи».

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель настоящей работы – повысить эффективность диагностики и лечения синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами (ОЛ).

В соответствии с целью решались следующие **задачи**:

- 1) оценить показатели клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с ОЛ на различных этапах лечения;
- 2) определить клинические факторы риска развития инфекций у пациентов с ОЛ для разработки алгоритма выделения пациентов в группу высокого риска развития инфекционных осложнений;
- 3) разработать и внедрить метод медицинской профилактики и лечения вторичного иммунодефицита у пациентов с ОЛ в группе пациентов высокого риска развития инфекций, оценить полученные результаты;
- 4) определить сроки вакцинопрофилактики для сезонных вакциноуправляемых инфекций у пациентов с ОЛ на основе результатов анализа динамики субпопуляций лимфоцитов на основных этапах лечения.

Объектом исследования послужили пациенты в возрасте старше 18 лет с впервые выявленными острыми (острые миелоидные и лимфобластные лейкозы) онкогематологическими нозологиями, проходившие лечение в гематологических отделениях ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

Предмет исследования – общеклинические данные, результаты инструментальных и лабораторных методов диагностики, иммуногематологическое исследование (иммунофенотипирование клеток периферической крови методом проточной цитофлуориметрии), непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с острым миелоидным (ОМЛ) или острым лимфобластным лейкозами (ОЛЛ): длительность общей и бессобытийной выживаемости, частота инфекционных осложнений.

Научная новизна

Впервые исследован иммунологический профиль у пациентов с ОЛ в дебюте заболевания и в период проведения специфического лечения и установлена связь структуры и характера выявленных изменений в иммунном профиле с риском развития инфекционных осложнений в периоде постцитостатической цитопении. Впервые установлена значимость данных о динамике снижения уровня иммуноглобулина G (гаммаглобулинопатия) при возникновении инфекционных осложнений у пациентов с ОЛ.

Впервые у пациентов с ОЛ на этапе постановки диагноза установлены новые независимые факторы риска развития инфекционных осложнений в периоде постцитостатической цитопении, позволяющие стратифицировать пациентов на группы риска при установлении диагноза для персонализированного подхода к назначению заместительной терапии иммуноглобулинами (ЗТИГ). Впервые на основании стратификации пациентов на группы риска развития инфекционных осложнений разработана модель прогнозирования инфекционных эпизодов у пациентов с ОЛ в периоде постцитостатической цитопении и метод риск-адаптированного подхода к медицинской профилактике и лечению вторичного иммунодефицита у пациентов с ОЛ с помощью проведения ЗТИГ.

Впервые установлены особенности динамики состава субпопуляций лимфоцитов, сроки восстановления иммунологических показателей у пациентов с ОЛ на этапах интенсивной терапии и обоснована современная стратегия планирования сроков вакцинации от сезонных вакциноуправляемых инфекций.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ОЛ в дебюте заболевания имеются изменения показателей в иммунной системе, формирующие критерии вторичного иммунодефицитного состояния (абсолютный дефицит Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов), усугубляемые после проведения специфической терапии (смещение клеточного состава при отстройке кроветворения в сторону Т-лимфоцитов, абсолютный и относительный дефицит В-лимфоцитов). Разница показателей (дельта) содержания IgG в сыворотке крови до и после

проведения специфического лечения, равная 3,99 г/л и более для пациентов с ОМЛ и равная 2,51 г/л и более для пациентов с ОЛЛ, является критерием гаммаглобулинопатии как фактора риска развития инфекционных осложнений в периоде постцитостатической цитопении.

2. Наличие у пациентов с впервые выявленными ОЛ перед проведением специфической терапии фебрильной температуры тела, локального инфекционного процесса, выявление этиологически значимой микрофлоры (*Escherichia coli* MDR, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* spp, *Candida* spp) являются клиническими значимыми критериями стратификации в группу высокого риска развития тяжелых инфекционных осложнений в периоде постцитостатической цитопении.

3. Разработан алгоритм коррекции вторичного иммунодефицитного состояния у пациентов с ОЛ, включающий выделение группы пациентов высокого риска развития инфекций и стратегию ведения данной группы с применением ЗТИГ. Проведение ЗТИГ препаратом внутривенного Ig в профилактической дозе 0,2 г/кг при постановке диагноза и в периоде цитопении при установлении гаммаглобулинопатии и в лечебной дозе 0,4 г/кг при развитии фебрильной нейтропении в группе пациентов высокого риска значительно снижает вероятность развития инфекционного эпизода в периоде постцитостатической цитопении и увеличивает продолжительность периода без инфекционных осложнений у пациентов с ОЛ на фоне проведения специфического лечения (индукционный или консолидационный курс полихимиотерапии).

4. Восстановление иммунологических показателей пациентов с ОЛ, получающих специфическое лечение и достигших клинико-гематологической ремиссии, до уровней исходных значений (наивных В-клеток более $0,04 \cdot 10^9/\text{л}$, дендритных клеток моноцитоидного типа более $0,05 \cdot 10^9/\text{л}$, дендритных клеток плазмочитоидного типа более $0,008 \cdot 10^9/\text{л}$) к 60 сут. от начала индукционной терапии позволяет сформировать поствакцинальный ответ и проводить вакцинацию в эти сроки с целью профилактики инфекционных осложнений у пациентов данной группы. Внедрение вакцинации инаktivированной тетрасплит-вакциной против вируса гриппа и конъюгированной пневмококковой вакциной влияет на снижение частоты фебрильной нейтропении, очищенной инаktivированной цельновиральной вакциной против вируса Sars-CoV-2 влияет на снижение частоты выявления лабораторно подтвержденной инфекции Covid-19.

Личный вклад соискателя ученой степени

Формулировка темы диссертации, определение ее структуры, составление рабочего плана и календарного графика работы над диссертацией, разработка дизайна исследования осуществлялись совместно с научным

руководителем – канд. мед. наук, доц., ведущим научным сотрудником научного отдела государственного учреждения «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» И.А. Искровым. Соискатель самостоятельно провел патентно-информационный поиск по проблеме исследования, изучил отечественную и зарубежную научную литературу, оценил актуальность выбранной темы, проблемные вопросы по данной теме и пути их решения. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка, анализ и теоретическое обобщение полученных результатов, подготовка иллюстраций. Соискателем лично получены и проанализированы научные результаты, совместно с научным руководителем сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту. Соискатель самостоятельно установил статистически значимые факторы риска развития инфекций у пациентов в группе высокого риска развития инфекционных процессов, что отражено в публикациях [3, 7, 10, 12, 13, 17, 20] в соавторстве с научным руководителем. Разработка критериев вторичного иммунодефицитного состояния у пациентов с ОЛ выполнена совместно с канд. биол. наук, доц., ведущим научным сотрудником научного отдела государственного учреждения «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» В.В. Смольниковой [3, 5, 6, 11, 14, 15, 16]. Оценка результатов проведения риск-адаптированной медицинской профилактики и лечения вторичного иммунодефицита у пациентов с ОЛ выполнена соискателем совместно с канд. мед. наук, доц., ведущим научным сотрудником научного отдела государственного учреждения «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» И.Ю. Лендиной, что отражено в публикациях соискателя совместно с научным руководителем [2, 4, 8, 9, 18, 19, 21]. Совместно с научным руководителем выполнена оценка динамики изменения уровней субпопуляций лимфоцитов у пациентов с ОЛ на разных этапах терапии и определены сроки проведения вакцинопрофилактики у пациентов данной категории [6]. Долевое участие соискателя в публикациях составило 90%. Все разделы диссертации выполнены соискателем самостоятельно. Соискатель принимал участие в разработке и утверждении в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению «Метод медицинской профилактики приобретенного иммунодефицита у пациентов с острым лейкозом» (вклад соискателя – 85%) [22].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты и основные положения исследования представлены в форме устных докладов на следующих международных научных конференциях: Всероссийский международный конгресс с международным участием

«Боткинские чтения», первый Всероссийский терапевтический научный конкурс молодых ученых им. С.П. Боткина (23–24 апреля 2019 г., г. Санкт-Петербург, Российская Федерация), Международная научно-практическая конференция «Современные аспекты инфекционных болезней и микробиологии» (14–15 сентября 2022 г., г. Гомель), Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гематологии. Анемии матери и ребенка» в режиме видеоконференции (15–16 декабря 2022 г., г. Гомель), Республиканская научно-практическая конференция «Современные вопросы гематологии в общеврачебной практике» в режиме видеоконференции (7 декабря 2023 г., г. Гомель), Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансплантации гемопоэтических клеток» (25 октября 2024 г., г. Минск).

Результаты исследования внедрены в практическую работу гематологических отделений государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», гематологическое отделение для взрослых государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», учебный процесс на кафедре клинической гематологии и трансфузиологии ИПК и ПКЗ учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Имеются акты о внедрении результатов исследования в работу учреждений здравоохранения и образования.

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 22 научные работы, в том числе 6 статей в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь и 1 статья в республиканском сборнике научных статей (общим объемом 4,71 авторских листа); 5 материалов конференций, съездов, симпозиумов; 9 работ в сборниках тезисов докладов, 1 инструкция по применению.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 137 страницах компьютерного набора текста и состоит из введения, общей характеристики работы, главы аналитического обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, 4 глав с изложением основных результатов исследования, заключения, библиографического списка использованных источников, списка публикаций соискателя, 7 приложений. Диссертация содержит 20 таблиц, 27 рисунков. Библиографический список включает в себя 175 литературных источников (11 на русском языке, 164 на иностранных языках), а также 22 публикации соискателя.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Дизайн данного диссертационного исследования выглядел следующим образом: 1-й этап исследования: ретроспективное, когортное, одноцентровое; 2-й этап: проспективное, когортное, одноцентровое, сравнительное.

Критерии включения в исследование: пациенты с ОЛ в возрасте от 18 до 60 лет (59 лет 11 мес.).

Критерии исключения (параметры и условия): 1 – пациенты со сниженным уровнем или отсутствием IgA в сыворотке крови; 2 – пациенты с реакцией гиперчувствительности в анамнезе к лекарственным средствам и иммунобиологическим препаратам; 3 – пациенты с сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации; 4 – пациенты, находящиеся в тяжелом и критическом состояниях; 5 – пациенты, получавшие ранее лучевую или цитостатическую терапию по поводу других онкологических заболеваний.

Дизайн исследования отражен на рисунке 1.

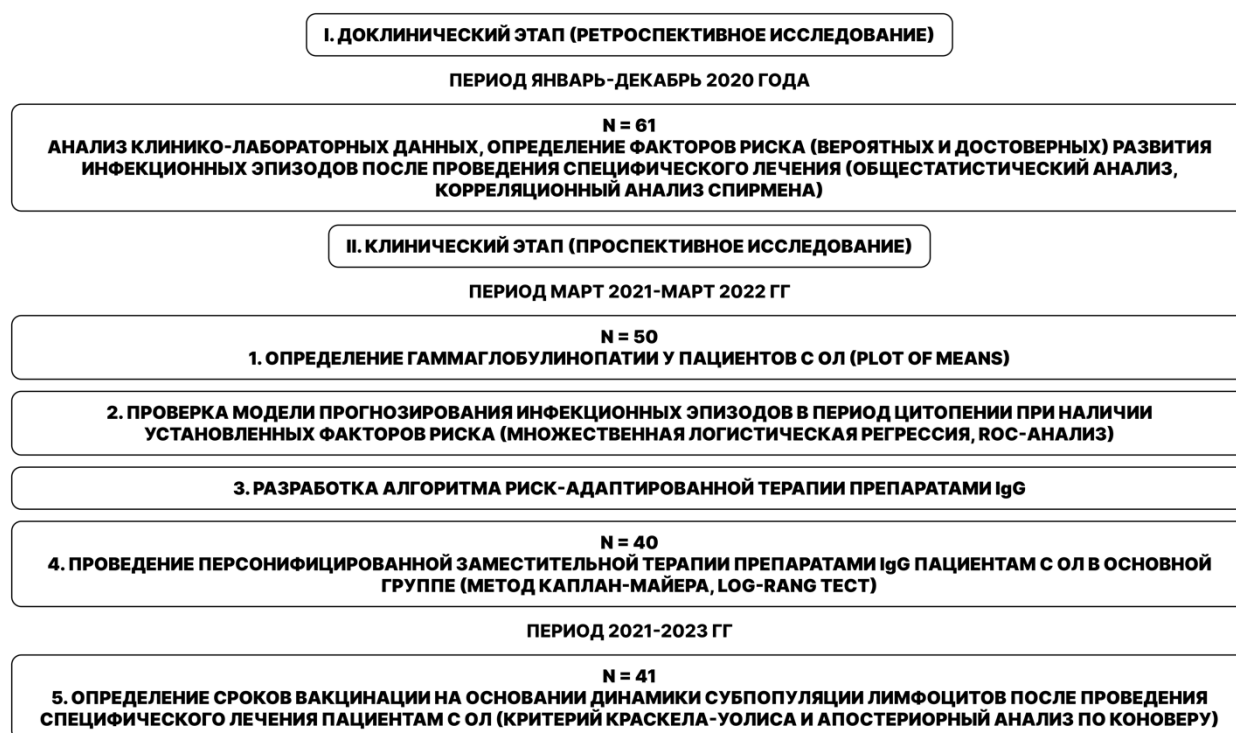


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В исследование были включены 111 пациентов с ОЛ, находившихся на лечении в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» с 2020 по 2023 г., медиана (интерквартильный интервал) возраста 37,1 [21–57,4] года, количество мужчин составило 61 (55%), женщин – 50 (45%). Распределение по нозологиям: ОМЛ – 61 (54,9%), ОЛЛ – 33 (29,7%), ОЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией – 9 (8,1%), смешанно-клеточный вариант ОЛ – 8 (7,3%).

Для оценки влияния ЗТИГ у пациентов с ОЛ в период 2021–2022 гг. проведено изучение 2 независимых групп: пациенты, у которых постцитостатический период осложнился развитием инфекций (n=20); пациенты, у которых период постцитостатической цитопении прошел без инфекционных осложнений (n=20). В испытываемой группе пациенты получали иммуноглобулин человеческий в соответствии с разработанным алгоритмом, в контрольной группе иммуноглобулин не использовали. Набор пациентов в группы проводился по принципу «случай – контроль». На момент выполнения оценки результатов проводимого исследования выборка составила 40 пациентов с ОЛ. В 2021–2023 гг. в группу исследования по определению оптимальных сроков начала вакцинации и клинической эффективности вакцинации сезонных вакциноуправляемых инфекций (пневмококковая инфекция, грипп, инфекция Covid-19) включены пациенты с ОЛ в количестве 41, которые получили индукционный и консолидационный этапы терапии: 27 пациентов в основной группе (с проведением вакцинопрофилактики) и 14 пациентов в группе контроля (без вакцинопрофилактики). Пациентов наблюдали в течение 2 мес.

Статистическая обработка проводилась в программах Excel, Statistica 10.0, IBM SPSS, Statistics 23.0, а также с помощью языка программирования R, программы RStudio (RStudio 2023.03.0+386) общепринятыми методами вариационной статистики. Непрерывные и категориальные переменные представлены как медиана (интерквартильный интервал) и N (%) соответственно. Для категориальных переменных при доказательстве различий в сравниваемых группах применялся критерий χ^2 (с поправкой Йетса), точный критерий Фишера (для числа наблюдений менее 10), при установлении статистически значимых различий в двух независимых группах – U-критерий Манна – Уитни, в 3 и более независимых группах – критерий Краскела – Уоллиса. Для исследования силы и направления связи между значениями изучаемых признаков использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Для построения прогностической модели использовалась множественная логистическая регрессия. Оценка выживаемости в сравниваемых группах проводилась методом Каплан – Майера с применением лог-ранг теста. Для определения оптимальной точки отсечения, чувствительности и специфичности диагностических тестов выполнялся ROC-анализ. Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

Динамика уровня иммуноглобулина G после индукционного курса химиотерапии при остром лейкозе. Медиана уровня IgG на этапе скрининга в группе с развитием инфекционных эпизодов 14,64 [95% ДИ 10,66–23,41] г/л в сравнении с группой без инфекции – 9,01 [95% ДИ 5,94–18,04] г/л. Медиана уровня IgG в период цитопении после проведения индукционного курса в

группе с развитием инфекционных эпизодов 10,04 [95% ДИ 5,99–14,66] г/л против группы без инфекции – 8,82 [95% ДИ 5,6–16,39] г/л. В группе исследования у пациентов с развитием инфекционного эпизода в постцитостатической цитопении разница изменения уровня IgG была статистически значимо ($p<0,001$) больше, чем у пациентов без развития инфекций в периоде цитопении. На основании ROC-анализа оценки динамики уровня IgG скрининг – цитопения на развитие инфекционного процесса в цитопении площадь под кривой составила $0,91\pm0,02$ (95% ДИ 0,87–0,95; $p<0,001$). Пороговым значением разницы уровней IgG скрининг – цитопения для прогноза развития инфекционного эпизода у пациентов с ОМЛ явился уровень 3,99 г/л (чувствительность – 78,8%, специфичность – 89,1%), а для пациентов с ОЛЛ – 2,51 г/л (чувствительность – 75,6%, специфичность – 84,2%).

Факторы риска развития инфекционных эпизодов в период цитопении у пациентов с острыми лейкозами. Распределение пациентов по клинико-anamнестическим и лабораторным характеристикам, а также статистическая значимость влияния данных факторов на развитие инфекционных эпизодов в цитопении представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-лабораторные показатели пациентов с острым лейкозом в зависимости от наличия инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении

Параметр	Наличие инфекционного эпизода		Статистич. значимость различий
	есть 60% (n=30)	нет 40% (n=20)	
Женский пол, абс. (%)	13 (43)	7 (46)	$\chi^2=21,97$; $p=0,69$
Возраст, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅], лет	38 [34–50]	40 [29–44]	U=257,5; $p=0,58$
Диагноз, абс. (%): ОМЛ ОЛЛ смешанно-клеточный вариант ОМЛ с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией	15 (50) 9 (31) 2 (6) 4 (13)	11 (55) 8 (40) – 1 (5)	$\chi^2=0,191$; $p=0,979$
Локальный инфекционный процесс на этапе скрининга, абс. (%): да нет	19 (63) 11 (37)	5 (25) 15 (75)	U=164,5; $p=0,0138$
Госпитализация, абс. (%): первичная повторная	15 (50) 15 (50)	13 (63) 7 (37)	U=247,5; $p=0,448$

Продолжение таблицы 1

Температурная реакция на этапе скрининга, абс. (%): да нет	16 (53) 14 (47)	3 (15) 17 (85)	U=178,0; p=0,0289
Микробиологическое исследование материала со стенок зева, абс. (%): этиологически значимая микрофлора выделена этиологически значимая микрофлора не выделена	13 (43) 17 (57)	2 (10) 18 (90)	U=176,5; p=0,0267
Микробиологическое исследование материала со стенок ануса, абс. (%): этиологически значимая микрофлора выделена этиологически значимая микрофлора не выделена	14 (47) 16 (53)	2 (10) 18 (90)	U=167,0; p=0,0159
С-реактивный белок, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	40,65 [6,6–87,0]	12,8 [1,8–37,9]	t=1,196; p=0,238
Лейкоциты, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	23,7 [6,1–59,8]	19,8 [8,0–63,4]	t=0,52; p=0,605
Бластные клетки в периферической крови (%), Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	52,0 [26,0–77,0]	45,0 [15,0–76,0]	t=0,553; p=0,583
Нейтрофилы, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	1,44 [0,38–3,39]	1,52 [0,93–3,69]	t=0,785; p=0,436
Нейтрофилы (%), Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	8,5 [4,0–15,0]	7,0 [3,0–15,0]	t=0,129; p=0,898
Лимфоциты, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	2,57 [1,53–6,18]	3,2 [1,9–5,6]	t=0,54; p=0,591
Лимфоциты (%), Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	14,5 [9,0–27,0]	18,0 [13,0–33,0]	t=0,516; p=0,608
Гемоглобин, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	93 [82–108]	103 [95–120]	t=1,373; p=0,176
Тромбоциты, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	50,5 [27–94]	66 [26–136]	t=1,404; p=0,167
Бластные клетки в костном мозге (%), Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	70,25 [46,7–79,3]	63 [50–79]	t=0,057; p=0,954
Общий белок, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	69,35 [62,6–77,0]	73,7 [68,7–78,6]	t=1,509; p=0,138
IgG на этапе скрининга, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	9,99 [8,43–12,7]	11,56 [10,23–14,04]	t=0,785; p=0,436
IgM на этапе скрининга, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	1,11 [0,88–1,77]	1,29 [0,72–1,71]	t=0,379; p=0,706
IgA на этапе скрининга, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	2,47 [1,65–2,99]	2,46 [1,8–3,14]	t=0,032; p=0,974
Химиотерапия, абс. (%): высокие дозы стандартные дозы	17 (57) 13 (43)	13 (65) 7 (35)	U=251,5; p=0,498

В исследуемой группе у 23 пациентов с ОЛ имели место инфекционные осложнения на этапе верификации диагноза, у 30 пациентов инфекционные

эпизоды возникли в период цитопении. По результатам исследования наличие у пациентов с впервые выявленным ОМЛ и ОЛЛ на этапе скрининга таких явлений, как фебрильная температура тела ($U=178,0$; $p=0,0289$), наличие локального инфекционного процесса на этапе атаки заболевания ($U=164,5$; $p=0,0138$), результаты микробиологического исследования материала со слизистой зева ($U=176,5$; $p=0,0267$) или ануса ($U=167,0$; $p=0,0159$) с наличием этиологически значимой микрофлоры (*Escherichia coli* MDR, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* spp., *Candida* spp.) являются клиническими статистически значимыми предикторами развития инфекционных осложнений в периоде постцитостатической цитопении. Эти результаты подтверждаются количественной оценкой статистического анализа связи между явлениями по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена.

Построение прогностической модели риска возникновения инфекций при наличии факторов риска. Множественный логистический анализ на 25 итераций выявил 5 клиничко-лабораторных параметров, позволяющих прогнозировать риск развития инфекционных процессов у пациентов с ОЛ в периоде цитопении после проведения индукционного курса цитостатического лечения: разница уровней IgG на этапах установления диагноза ОЛ и в период цитопении (гаммаглобулинопатия) ($p=0,012$); фебрильная температура тела на этапе манифестации ОЛ ($p=0,001$); локальный инфекционный процесс при постановке диагноза ОЛ до проведения курса индукционной ХТ ($p=0,03$); выделение микробиологически микрофлоры (этиологически значимой: *Escherichia coli* MDR, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* spp, *Candida* spp) со слизистой ануса ($p=0,009$) или слизистой зева ($p=0,005$) (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты множественного логистического анализа

Фактор	В	Средне- квадратич. ошибка	χ^2	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Фебрильная температура тела	0,225	0,043	27,555	<0,001	1,252	(1,515–1,362)
Инфекционный процесс	0,202	0,093	4,712	0,03	1,224	(1,02–1,469)
Выделение этиологически значимой микрофлоры из зева	0,465	0,166	7,893	0,005	1,592	(1,151–2,202)
Выделение этиологически значимой микрофлоры из ануса	0,696	0,265	6,881	0,009	2,006	(1,192–3,375)
Разница уровней IgG (скрининг цитопении)	0,892	0,354	6,264	0,012	2,441	(1,22–4,886)
Константа	11,411	14187,024	<0,001	0,999	90369,098	

Разработанная с помощью метода множественной логистической регрессии модель (чувствительность – 75,9%, специфичность – 83,5%, F1-мера – 76,9%, AUC=0,79±0,033 (95% ДИ 0,722–0,851; $p<0,001$), включающая 5 статистически значимых предикторов, имеет высокие прогностические показатели в определении риска развития инфекций у пациентов с ОЛ в период цитопении (рисунок 2).

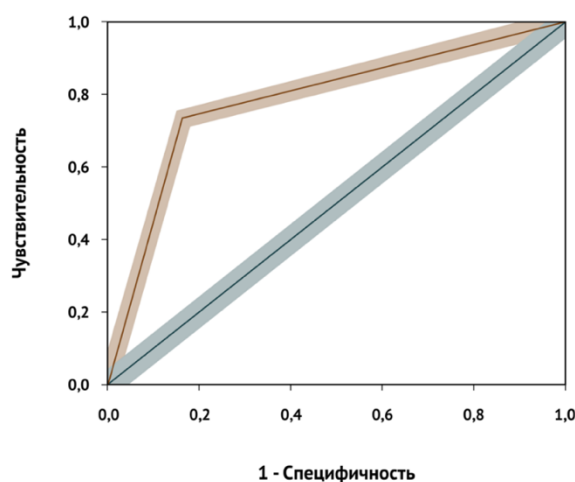


Рисунок 2 – ROC-кривая прогнозирования инфекционных эпизодов в период цитопении при наличии факторов риска

Риск-адаптированная схема заместительной терапии иммуноглобулином. На основе алгоритма риск-адаптированного лечения синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с ОЛ на этапах интенсивной полихимиотерапии (рисунок 3) проведена персонифицированная ЗТИГ.

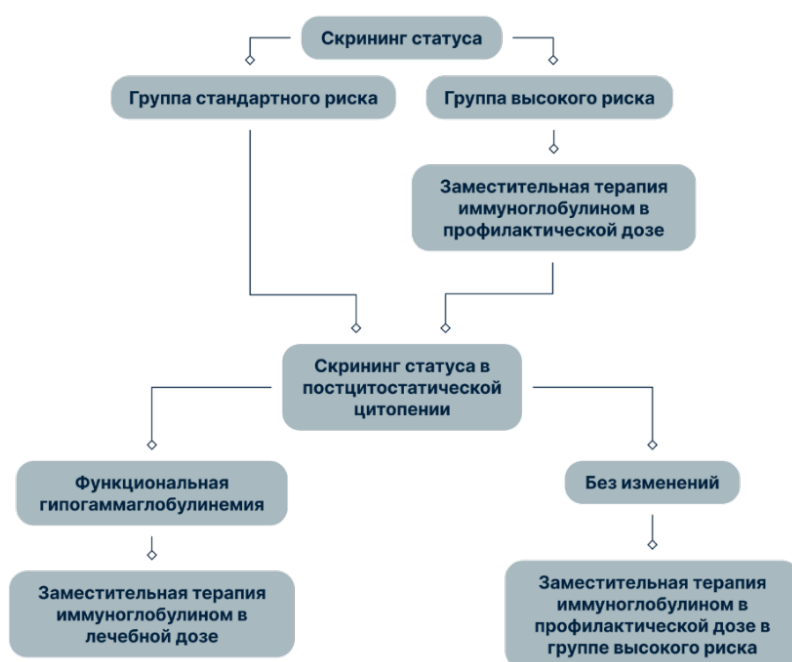


Рисунок 3 – Алгоритм риск-адаптированного лечения синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с ОЛ

По результатам исследования медиана продолжительности периода без инфекционных осложнений в группе пациентов, получавших препараты Ig на фоне специфической терапии основного заболевания – 105 сут. (95% ДИ 88–120 сут.). Медиана продолжительности периода без инфекционных осложнений в контрольной группе составила 75 сут. (95% ДИ 59–109 сут.) ($p=0,0056$) (рисунок 4).

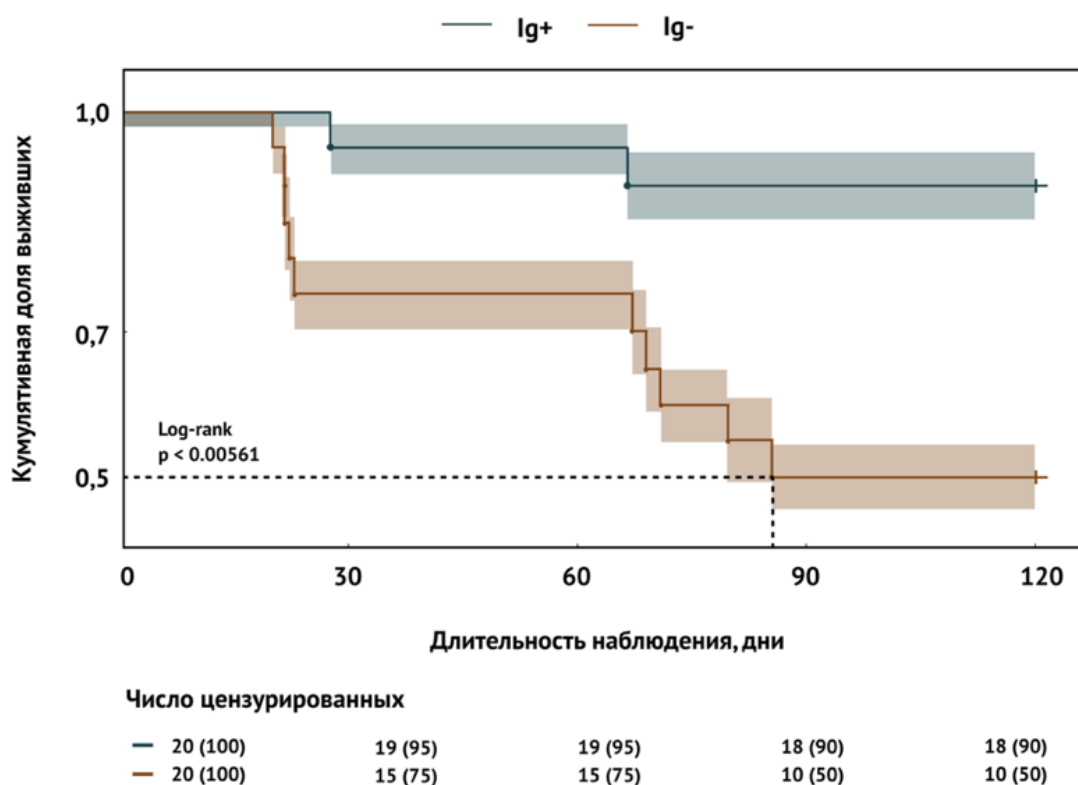


Рисунок 4 – Вероятность развития инфекционного эпизода в течение 120 сут. у пациентов с ОЛ, получающих специфическое лечение в зависимости от наличия в схеме ЗТИГ

Анализ случайных эффектов, осуществляемый путем оценки среднего отношения шансов 2,58 (95% ДИ 1,67–3,99), означает, что шансы пациента с диагнозом ОЛ на этапе проведения специфического цитостатического лечения, получившего ЗТИГ с целью профилактики инфекций, на благоприятный исход (отсутствие инфекционных эпизодов после проведения цитостатической терапии в периоде цитопении) в 2,58 раз выше, чем у пациента, такого лечения не получившего.

Прогнозирование сроков вакцинопрофилактики с учетом динамики показателей лимфоцитов на разных этапах. По результатам исследования лишь к 60-м суткам уровень наивных В-клеток возвращается к исходному значению (критерий Краскела – Уоллиса 41,93; $p<0,001$), что позволяет планировать проведение вакцинации после 2 мес. от индукционной терапии у пациентов с острым лейкозом. Динамика восстановления основных клеточных

субпопуляций, принимающих участие в формировании иммунного ответа на вакцинацию, представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика восстановления уровней клеточных субпопуляций после проведения индукционной терапии по поводу ОЛ

Дни	Количество пациентов (n)	Медиана [Q ₂₅ –Q ₇₅], ×10 ⁹ /л
Динамика восстановления NvB (наивных В-клеток)		
0	27	0,0390 [0,0120–0,0551]
+30	23	0,0019 [0,0007–0,0029]
+60	20	0,0450 [0,0172–0,0764]
Динамика восстановления MnSw-клеток (memory non-switched В-клеток)		
0	27	0,0069 [0,0044–0,0087]
+30	23	0,0001 [0,0001–0,0003]
+60	20	0,0002 [0,0001–0,0005]
Динамика восстановления MSw-клеток (memory switched В-клеток)		
0	27	0,0149 [0,0087–0,0315]
+30	23	0,0004 [0,0002–0,0009]
+60	20	0,0034 [0,0013–0,0079]
Динамика восстановления CD4+клеток		
0	27	0,6450 [0,2174–0,8712]
+30	23	0,3300 [0,0997–0,6711]
+60	20	0,2700 [0,1004–0,4550]
Динамика восстановления дендритных (DC1) клеток		
0	27	0,0443 [0,0127–0,0541]
+30	23	0,0920 [0,0376–0,1269]
+60	20	0,0590 [0,0140–0,0895]
Динамика восстановления дендритных (DC2) клеток		
0	27	0,0031 [0,0009–0,0055]
+30	23	0,0050 [0,0021–0,0084]
+60	20	0,0086 [0,0019–0,0015]

В группу исследования включен 41 пациент с ОЛ: 10 пациентам проведена вакцинопрофилактика против вируса гриппа, 10 – против пневмококковой инфекции, 7 пациентам против вируса Sars-CoV-2, в группе контроля (14 пациентов) вакцинопрофилактика не проводилась.

Характеристика используемых в исследовании вакцинных препаратов:

1. Инактивированная тетрасплит-вакцина, т. е. расщепленная вакцина, содержащая наружные (гемагглютинин и нейраминидазу) и внутренние антигены вируса гриппа (V1).

2. Конъюгированная 13-валентная пневмококковая вакцина PSV-13 (V1, V2, R1).

3. Очищенные инактивированные цельновирионные вакцины против вируса Sars-CoV-2 (V1, R1, R2).

По результатам исследования отмечено влияние вакцинации инактивированной тетрасплит-вакциной на частоту фебрильной нейтропении ($p=0,0461$). Применение конъюгированной пневмококковой вакцины у

пациентов с ОЛ снижает частоту фебрильной нейтропении ($p=0,0490$), очищенной инаktivированной цельновирионной вакцины против вируса Sars-CoV-2 снижает частоту развития лабораторно подтвержденной инфекции Covid-19 (точный критерий Фишера 0,05), в отношении клинико-рентгенологически подтвержденных пневмоний имеется тенденция к снижению частоты осложнений у всех групп пациентов после вакцинации ($p=0,0641$, $p=0,0614$ и точный критерий Фишера 0,54 соответственно) (таблица 4).

Таблица 4 – Результаты анализа клинического эффекта внедрения вакцинации против вакциноуправляемых инфекций у пациентов с ОЛ

Характеристика	Группа вакцинации (n=27)	Группа контроля (n=14)	p
Инаktivированная тетрасплит-вакцина против вируса гриппа (V1)			
Возраст, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	31 [24–41]	33 [25–44]	0,5021
Пол, мужчины, n (%)	5 (50)	7 (50)	0,6367
Эпизоды ФН	1	9	0,0490
Пневмонии	1	5	0,0641
Инфекция Covid-19	1	4	0,2213
Конъюгированная 13-валентная пневмококковая вакцина PSV-13 (V1, V2, R1)			
Возраст, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	29 [21–38]	33 [25–44]	0,4971
Пол, мужчины, n (%)	5 (50)	7 (50)	0,1356
Эпизоды ФН	1	9	0,0461
Пневмонии	0	5	0,0614
Инфекция Covid-19	1	4	0,3131
Очищенные инаktivированные цельновирионные вакцины против вируса Sars-CoV-2 (V1, R1, R2)			
Возраст, Ме [Q ₂₅ –Q ₇₅]	30 [23–40]	33 [25–44]	0,37*
Пол, мужчины, n (%)	4 (57)	7 (50)	0,72*
Эпизоды ФН	1	9	0,91*
Пневмонии	1	5	0,54*
Инфекция Covid-19	0	4	0,05*

Примечание – *точный критерий Фишера

Эти результаты имеют значение для планирования использования вакцинопрофилактики (сроков, режимов введения, типа используемой вакцины) у пациентов с ОЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Иммунный профиль у пациентов с ОЛ на момент манифестации заболевания до начала проведения лечения характеризуется изменениями, усугубляемыми после проведения специфической терапии, формирующими критерии вторичного иммунодефицита и проявляющимися абсолютным дефицитом Т-лимфоцитов ($p=0,035$), абсолютным ($p=0,007$) и относительным дефицитом В-лимфоцитов ($p=0,023$). Разница показателей (дельта) содержания IgG в сыворотке крови до и после проведения специфического лечения, равная 3,99 г/л и более для пациентов с ОМЛ ($p=0,0152$) и равная 2,51 г/л и более для пациентов с ОЛЛ ($p=0,0311$), является критерием гаммаглобулинопатии как фактора риска развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении. В группе исследования у пациентов с развитием инфекционного эпизода в постцитостатической цитопении разница изменения уровня содержания IgG в сыворотке крови до и после проведения специфического лечения была статистически значимо ($p=0,001$) больше, чем у пациентов без развития инфекций в периоде цитопении. Изменения показателей субпопуляций лимфоцитов ($p=0,104$; $p=0,094$ для Т-лимфоцитов, $p=0,102$; $p=0,072$ для В-лимфоцитов) и дендритных клеток ($p=0,101$; $p=0,068$) статистически значимо не связаны с риском развития инфекционных осложнений у пациентов с ОЛ [3, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 22].

2. При манифестации заболевания ОЛ выявление у пациентов перед проведением специфического лечения таких независимых клинически статистически значимых явлений, как фебрильная температура тела ($U=178,0$; $p=0,0289$), локальный инфекционный процесс ($U=164,5$; $p=0,0138$), результаты микробиологического исследования материала со слизистой зева ($U=176,5$; $p=0,0267$) или ануса ($U=167,0$; $p=0,0159$) с наличием этиологически значимой микрофлоры (*Escherichia coli* MDR, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* spp, *Candida* spp) позволяет стратифицировать данных пациентов в группу высокого риска развития тяжелых инфекционных осложнений в периоде постцитостатической цитопении [3, 14, 15, 16, 17, 20, 22].

3. На основании разработанного алгоритма коррекции вторичного иммунодефицитного состояния у пациентов с ОЛ выполняется стратификация пациентов на группы риска развития инфекций и реализуется стратегия ведения группы высокого риска с применением ЗТИГ. Вероятность развития инфекционного эпизода у пациентов с ОЛ, получающих специфическое лечение статистически значимо ниже в группе пациентов, получающих ЗТИГ в соответствии с разработанным алгоритмом (профилактическая доза препарата внутривенного Ig 0,2 г/кг при постановке диагноза и в периоде

цитопении при установлении гаммаглобулинопатии, лечебная доза препарата внутривенного Ig 0,4 г/кг при развитии фебрильной нейтропении в группе пациентов высокого риска), в сравнении с группой контроля без введения внутривенного Ig (5 против 14; $p=0,007$). Медиана продолжительности периода без инфекционных осложнений в группе пациентов, получавших препараты внутривенного Ig на фоне специфической терапии основного заболевания – 105 сут. (95% ДИ 88–120 сут.), в то время как в контрольной группе – 75 сут. (95% ДИ 59–109 сут.) ($p=0,005$) [2, 4, 8, 9, 18, 19, 21, 22].

4. Реституция показателей иммунного профиля пациентов с ОЛ, получающих специфическое лечение и достигших клинико-гематологической ремиссии, до уровней исходных значений к 60-м суткам от начала индукционной терапии (критерий Краскела – Уоллиса 41,93; $p=0,001$ для наивных В-клеток, критерий Краскела – Уоллиса 25,71; $p=0,002$ для дендритных клеток моноцитоидного типа и критерий Краскела – Уоллиса 11,15; $p=0,025$ для дендритных клеток плазмоцитоидного типа соответственно) детерминирует формирование поствакцинального ответа и обеспечивает эффективность проведения вакцинации в эти сроки с целью профилактики инфекционных осложнений у пациентов данной группы (инактивированная тетрасплит-вакцина против вируса гриппа ($p=0,049$) и конъюгированная пневмококковая вакцина ($p=0,046$) влияют на снижение частоты фебрильной нейтропении, очищенная инактивированная цельновирионная вакцина против вируса Sars-CoV-2 (точный критерий Фишера 0,05) влияет на снижение частоты выявления лабораторно подтвержденной инфекции Covid-19) [6, 19, 20].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Определение у пациентов с ОЛ при постановке диагноза следующих предикторов: локального инфекционного процесса, фебрильной температуры тела, контаминации слизистых этиологически значимой микрофлорой (*Escherichia coli* MDR, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* spp, *Candida* spp), а также определение в периоде постцитостатической цитопении пареза гуморального иммунитета (гаммаглобулинопатия – снижение уровня содержания IgG в сыворотке крови по сравнению с исходными значениями) позволяет сформировать группу пациентов с высокими рисками развития инфекционных осложнений после проведения специфического лечения. Это служит критерием для превентивного ведения пациентов данной группы и пристального внимания врача [3, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 22].

2. Пациентам с ОЛ целесообразно применять разработанный метод в рамках алгоритма коррекции приобретенного иммунодефицита (согласно инструкции по применению «Метод медицинской профилактики

приобретенного иммунодефицита у пациентов с острым лейкозом»: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18.12.2023 № 117-1223 / ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»; О. В. Герасимович, И. А. Искров, И. Ю. Лендина, В. В. Смольникова, А. Л. Усс. – Минск : Полиграфт, 2024. – 9 с.), что позволит врачу-гематологу проводить пациент-ориентированную заместительную терапию иммуноглобулином и значительно снизит частоту развития инфекционных осложнений в периоде интенсивного специфического лечения (проведение индукционного курса ХТ) [2, 4, 8, 9, 18, 19, 21, 22].

3. При установлении онкогематологического диагноза является целесообразным планирование индивидуального календаря вакцинации с возможным хронологическим разделением блоков ХТ и вакцинации, учитывая иммунологическую реконституцию в период 60 сут. от начала индукционной терапии у пациентов с ОЛ [1, 6, 19, 20].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в изданиях, входящих в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований

1. Иммунологическое обоснование сроков вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с множественной миеломой после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / И. О. Стома, В. В. Смольникова, И. А. Искров, И. А. Карпов, В. Ю. Гриневич, И. Ю. Лендина, Е. А. Дерех, О. В. Герасимович // Медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 108–112.

2. Заместительная терапия иммуноглобулинами у взрослых пациентов гематологического профиля: результаты проспективного исследования / О. В. Герасимович, И. О. Стома, И. А. Искров, И. Ю. Лендина, Н. Ф. Миланович, А. Л. Усс // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 5, № 1. – С. 9–17.

3. Факторы риска развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении у пациентов с острым лейкозом / О. В. Герасимович, И. А. Искров, И. Ю. Лендина, А. Л. Усс // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2022. – Т. 8, № 2. – С. 130–138.

4. Клиническая оценка риск-адаптированной заместительной терапии иммуноглобулинами у пациентов с острым лейкозом / О. В. Герасимович, И. А. Искров, И. Ю. Лендина, Т. С. Матюшко // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2023. – Т. 9, № 1. – С. 24–34.

5. Динамика субпопуляции лимфоцитов у пациентов с острым лейкозом на этапах индукционной терапии / О. В. Герасимович, И. А. Искров, И. Ю. Лендина, В. В. Смольникова // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2024. – Т. 10, № 2. – С. 153–163.

6. Вакцинопрофилактика у пациентов с острыми лейкозами: опыт одного центра / О. В. Герасимович, И. А. Искров, И. Ю. Лендина, В. В. Смольникова // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2024. – Т. 10, № 2. – С. 228–239.

Статьи в научных сборниках

7. Острые лейкозы и иммунная система: роль функциональной гипогаммаглобулинемии в развитии инфекционных осложнений на этапе индукционной терапии / О. В. Герасимович, И. А. Искров, И. Ю. Лендина, А. Л. Усс // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 11 нояб. 2021 г. : в 3 т. / М-во

здравоохранения Респ. Беларусь, Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. О. Стома [и др.]. – Гомель, 2021. – Т. 1. – С. 76–79.

Тезисы докладов и материалы конференций

8. Инфекционные осложнения у пациентов гематологического профиля: роль заместительной терапии иммуноглобулинами у пациентов на фоне химиотерапии / И. О. Стома, О. В. Герасимович, И. А. Искров, И. Ю. Лендина // Боткинские чтения : сб. тез. Всерос. терапевт. конгр. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 23–24 апр. 2019 г. / Рос. науч. мед. о-во терапевтов [и др.]. – СПб., 2019. – С. 254–255.

9. Immunoglobulin replacement therapy as a supportive care in adult hematological patients: a prospective study / V. Gerasimovich, I. Stoma, I. Iskrou, I. Lendzina // 25th Congress of the European hematology association : abstr. book, virtual edition. – [Publ.] HemaSphere. – 2024. – Vol. 4, suppl. 1. – P. 1103.

10. Gerasimovich, O. V. Patients with AML on programmed polychemotherapy with secondary immunodeficiency syndrome: the role of functional hypogammaglobulinemia / O. V. Gerasimovich, I. A. Iskrov, I. Yu. Lendina // 6th Kaunas / Lithuania international hematology / Oncology colloquium : online poster abstr. book, online, 28 May 2021 / ed. E. Juozaityte. – [S. l.], 2021. – P. 8.

11. Gerasimovich, O. V. Functional hypogammaglobulinemia as a factor in the development of infectious complications in patients with ALL and AML in the step of induction therapy / O. V. Gerasimovich, I. A. Iskrov, I. Yu. Lendina // ICBMT 2021 International Congress of BMT 2021. 26th Annual Congress of KSBMT, virtual, 26–28 Aug. 2021. – URL: <https://rep.poster.ksbmt.sk/bitstream/handle/KSBMT/1275.pdf> (date of access: 09.11.2021).

12. Герасимович, О. В. Динамика клеточного иммунитета у пациентов с острым миелоидным и острым лимфобластным лейкозами на этапе индукционной терапии как показатель вторичного иммунодефицита / О. В. Герасимович, И. А. Искров, И. Ю. Лендина // Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия : тез. докл. на XV симп. памяти Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург, 16–18 сент. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Клеточная терапия и трансплантация. – 2021. – Т. 10, № 3, прил. – С. 56–57.

13. Gerasimovich, O. Functional hypogammaglobulinemia in AML patients on programmed polychemotherapy / O. Gerasimovich, I. Iskrov // ESID 2021. Multidisciplinary symposium on the immunological consequences of targeted immune therapies : abstr. book, online, 27–29 Sept. 2021 / Eur. Soc. for Immunodeficiencies. – [S. l.], 2021. – P. 117.

14. Gerasimovich, O. V. Secondary immunodeficiency in patients with acute leukemia at the stage of induction therapy / O. V. Gerasimovich, I. A. Iskrov,

I. Yu. Lendina // Sharing the experience : abstr. book 12th Baltic Conf. of Hematol., [Vilnius], 30 Sept. – 2 Oct. 2021. – [Vilnius], 2021. – P. 17.

15. Gerasimovich, O. V. Predictors of the development of infectious complications during post cytostatic cytopenia in patients with acute leukemia / O. V. Gerasimovich, I. A. Iskrov, I. Yu. Lendina // 7th Kaunas / Lithuania int. hematol. / Oncology colloquium : online poster abstr. book, online, 26 May 2022 / ed. E. Juozaityte. – [S. l.], 2022. – P. 5–6.

16. Герасимович, О. В. Факторы риска развития инфекционных осложнений в период постцитостатической цитопении у пациентов с острым лейкозом / О. В. Герасимович, И. А. Искров, И. Ю. Лендина // Современные аспекты инфекционных болезней и микробиологии : [тез.] Междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 14–15 сент. 2022 г. – [Опубл. в журн.] Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 4, прил. 1. – С. 25.

17. Герасимович, О. В. Предикторы развития инфекционных осложнений в период постцитостатической терапии у пациентов с острыми лейкозами / О. В. Герасимович, И. А. Искров, И. Ю. Лендина // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии : [тез.] Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 90-летию Рос. науч.-исслед. ин-та гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, 30 июня – 1 июля 2022 г. – [Опубл. в журн.] Вестник гематологии. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 47.

18. Gerasimovich, O. Risk-adapted immunoglobulin replacement therapy in patients with acute leukemia: clinical evaluation for infectious complications / O. Gerasimovich, I. Iskrov // 28th Congress of the European hematology association. EHA2023 Annual congress edition : abstr. book, Frankfurt & Virtual, 8–15 June 2023. – [Publ.] HemaSphere. – 2023. – Vol. 7, suppl. 3. – P. 3017–3018.

19. Герасимович, О. В. Риск-адаптированная заместительная терапии иммуноглобулинами у пациентов с острым лейкозом: клиническая оценка и сравнительный анализ / О. В. Герасимович, И. А. Искров, И. Ю. Лендина // Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия : тез. докл. XVII симп. памяти Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург, 14–16 сент. 2023 г. – [Опубл. в журн.] Клеточная терапия и трансплантация. – 2023. – Т. 12, № 3, прил. – С. 19.

20. Герасимович, О. В. Факторы риска и профилактика инфекционных осложнений у пациентов с острыми лейкозами на этапе индукции / О. В. Герасимович, И. Ю. Лендина, Д. Г. Цвирко // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы Междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 26–27 окт. 2023 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр радиац. медицины и экологии человека ; под общ. ред. А. В. Рожко. – Гомель, 2023. – С. 72–73.

21. Gerasimovich, O. Comparative analysis of the use of immunoglobulin replacement therapy in patients with acute leukemia / O. Gerasimovich, I. Iskrov // 29th Congress of the European hematology association. EHA2024 Annual congress edition : abstr. book, Madrid, 13–16 June 2024. – [Publ.] HemaSphere. – 2024. – Vol. 8, suppl. 1. – P. 6082–6083.

Инструкции по применению

22. Инструкция по применению на метод медицинской профилактики приобретенного иммунодефицита у пациентов с острым лейкозом : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18.12.2023 № 117-1223 / ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» ; О. В. Герасимович, И. А. Искров, И. Ю. Лендина, В. В. Смольникова, А. Л. Усс. – Минск : Полиграфт, 2024. – 9 с.

РЭЗІЮМЭ

Герасімовіч Вольга Уладзіміраўна

**Асаблівасці дыягностыкі і лячэння
сіндрома другаснага імунадэфіцыту ў пацыентаў
з вострымі лейкозамі**

Ключавыя словы: другасны імунадэфіцыт, гамаглобулінапатыя, інфекцыйныя ўскладненні, востры лейкоз, фактары рызыкі, замяшчальная тэрапія імунаглабулінам, вакцынапрафілактыка.

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць дыягностыкі і лячэння сіндрому другаснага імунадэфіцыту ў пацыентаў з вострымі лейкозамі.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Удакладнены і навукова абгрунтаваны статыстычна значныя клініка-анамнестычныя і лабараторныя прэдыктары рызыкі развіцця інфекцый у пацыентаў з вострымі лейкозамі, што дазволіла сфарміраваць групу высокай рызыкі развіцця інфекцыйных ускладненняў у перыяд цытапеніі пасля правядзення цытастатычнай тэрапіі. Атрыманы новыя даныя аб ступені значнасці асобных незалежных прэдыктараў (гамаглобулінапатыя) на развіццё інфекцый у постцытастатычным перыядзе ў пацыентаў з вострымі лейкозамі.

Распрацаваны метады рызыка-адаптаванага падыходу да медыцынскай прафілактыкі і лячэння другаснага імунадэфіцыту ў пацыентаў з вострымі лейкозамі з дапамогай правядзення замяшчальнай тэрапіі імунаглабулінамі, які дазваляе знізіць частату развіцця інфекцыйных ускладненняў, тым самым павялічыць агульную і беспадзейную кумулятыўную выжывальнасць.

Упершыню абгрунтавана сучасная стратэгія планавання тэрмінаў вакцынацыі ад вакцынакіруемых інфекцый на падставе вывучэння дынамікі паказчыкаў субпапуляцыі лімфацытаў у пацыентаў з вострымі лейкозамі на этапах інтэнсіўнай тэрапіі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні. Атрыманыя ў ходзе выканання дысертацыйнай работы вынікі могуць выкарыстоўвацца ў практыцы ўстаноў аховы здароўя, якія аказваюць медыцынскую дапамогу дарослым пацыентам з вострымі лейкозамі.

Галіна прымянення: гематалогія, анкалогія.

РЕЗЮМЕ

Герасимович Ольга Владимировна

Особенности диагностики и лечения синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами

Ключевые слова: вторичный иммунодефицит, гаммаглобулинопатия, инфекционные осложнения, острый лейкоз, факторы риска, заместительная терапия иммуноглобулином, вакцинопрофилактика.

Цель исследования: повысить эффективность диагностики и лечения синдрома вторичного иммунодефицита у пациентов с ОЛ.

Методы исследования: клинические, лабораторные, статистические.

Полученные результаты и их новизна. Уточнены и научно обоснованы статистически значимые клинико-анамнестические и лабораторные предикторы риска развития инфекций у пациентов с острыми лейкозами, что позволило сформировать группу высокого риска развития инфекционных осложнений в периоде цитопении после проведения цитостатической терапии. Получены новые данные о значимости отдельных независимых предикторов (гаммаглобулинопатия) на развитие инфекций в постцитостатическом периоде у пациентов с острыми лейкозами.

Разработан метод риск-адаптированного подхода к медицинской профилактике и лечению вторичного иммунодефицита у пациентов с острыми лейкозами с помощью проведения заместительной терапии иммуноглобулинами, позволяющий снизить частоту развития инфекционных осложнений, тем самым увеличить общую и кумулятивную бессобытийную выживаемость.

Впервые обоснована современная стратегия планирования сроков вакцинации от вакциноуправляемых инфекций на основании изучения динамики показателей субпопуляции лимфоцитов у пациентов с острыми лейкозами на этапах интенсивной терапии.

Рекомендации по использованию. Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты могут использоваться в практике учреждений здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь взрослым пациентам с острыми лейкозами.

Область применения: гематология, онкология.

SUMMARY

Gerasimovich Olga

Features of diagnostics and treatment of secondary immunodeficiency syndrome in patients with acute leukemia

Key words: secondary immunodeficiency, gammaglobulinopathy, infectious complications, acute leukemia, risk factors, immunoglobulin replacement therapy, vaccination.

The aim of the study: to improve the efficiency of diagnostics and treatment of secondary immunodeficiency syndrome in patients with acute leukemia.

Methods of investigation: clinical, laboratory, statistical.

The results obtained and their novelty. Statistically significant clinical, anamnestic and laboratory predictors of the risk of developing infections in patients with acute leukemia have been clarified and scientifically substantiated, which made it possible to form a high-risk group for developing infectious complications in the cytopenia period after cytostatic therapy. New data have been obtained on the degree of significance of individual independent predictors (gammaglobulinopathy) for the development of infections in the post-cytostatic period in patients with acute leukemia.

A method of risk-adapted approach to medical prevention and treatment of acquired immunodeficiency in patients with acute leukemia using immunoglobulin replacement therapy has been developed, which allows to reduce the incidence of infectious complications, thereby increasing overall and cumulative event-free survival.

For the first time, a modern strategy for planning the timing of vaccination against vaccine-preventable infections has been substantiated based on the study of the dynamics of lymphocyte subpopulation indicators in patients with acute leukemia at the stages of intensive care.

Recommendations for use. The results obtained during the dissertation work can be used in the practice of health care institutions providing medical care to adult patients with acute leukemia.

Scope: hematology, oncology.

ГЕРАСИМОВИЧ
Ольга Владимировна

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
СИНДРОМА ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

Подписано в печать 25.04.2025. Формат 60x84^{1/16}. Печать цифровая.
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 2,91. Уч.-изд. л. 2,59.
Тираж 60 экз. Заказ 43.

Издатель и полиграфическое исполнение:
государственное учреждение «Национальная библиотека Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/398 от 02.07.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 2/157 от 02.07.2014.

Пр. Независимости, 116, 220114, г. Минск.
Тел. (+375 17) 293 28 10. Факс (+375 17) 368 97 23. E-mail: zav_izdat@nlb.by.