

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙВ.В.Войцеховский, Ю.С.Ландышев, А.А.Григоренко, Т.А.Савинова, С.Ю.Ландышев, С.А.Горячева,
В.П.Мишук*Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*

РЕЗЮМЕ

Изучены особенности течения пневмоний у больных множественной миеломой (ММ). Установлено, что пневмонии являются частым инфекционным осложнением ММ (33 пациента из 123 обследованных – 26,8%). В большинстве случаев пневмонии развиваются при наличии хронической почечной недостаточности и/или агранулоцитоза. У 61% больных ММ пневмонии носят тяжелое течение. Диагностика пневмоний у больных ММ, протекающих на фоне агранулоцитоза, значительно затруднена, так как вследствие дефицита гранулоцитов у этих пациентов в легких не формируется четкий воспалительный фокус, дающий классическую физикальную и рентгенологическую картину. У больных ММ установлена высокая частота (39%) возникновения нозокомиальных пневмоний. Тяжелому, затяжному и атипичному течению пневмоний у больных ММ способствуют гранулоцитопения, вторичный иммунодефицит, нарушение экскурсии легких вследствие деформации грудной клетки, миеломатозное поражение легких (парапротеиноз, плазмноклеточная и лимфоидная инфильтрация легких и бронхов, пневмосклероз, эмфизема, амилоидоз, миеломатозное поражение плевры), специфические легочные проявления уремии (нефрогенный отек, уремический пневмонит и кальциноз). В соответствии с фактом возникновения пневмонии в стационаре или вне стационара, предполагаемым возбудителем, клинико-патогенетической ситуацией, наличием осложнений и фоновых заболеваний составлен алгоритм эмпирической антибиотикотерапии пневмоний у больных ММ в период до выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам, а также для тех ситуаций, когда установить этиологический диагноз пневмонии не представляется возможным.

Ключевые слова: множественная миелома, пневмония, диагностика, лечение.

SUMMARY

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PNEUMONIA
IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMAV.V.Voytsekhovskiy, Yu.S.Landyshev, A.A.Grigorenko,
T.A.Savinova, S.Yu.Landyshev,
S.A.Goryacheva, V.P.Mishuk*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The peculiarities of pneumonia in patients with mul-

tiple myeloma (MM) were studied. It was found out that pneumonia is a frequent complication of MM (33 patients out of 123 examined ones – 26.8%). Most cases of pneumonia developed in the presence of chronic renal failure and/or agranulocytosis. Pneumonia had a severe course in 61% of MM patients. Diagnosis of pneumonia in patients with MM occurring against agranulocytosis is very difficult as due to the deficiency of granulocytes a clear inflammatory focus which gives a classical physical and radiological picture is not formed in the lungs of these patients. In patients with MM there is a high percentage of nosocomial pneumonia (39%). A severe, prolonged and atypical course of pneumonia in MM is conditioned by granulocytopenia, secondary immunodeficiency, impaired lung excursions due to the deformation of the chest, mielomatose lung affection (paraproteinosis, lymphoid and plasma cell infiltration of the lungs and bronchi, pulmonary fibrosis, emphysema, amyloidosis, mielomatose pleura affection), specific pulmonary manifestations of uremia (nephrogenic edema, uremic pneumonitis and calcification). In accordance with pneumonia occurrence in hospital or out of it, a probable pathogen, clinic-pathogenetic situation, the presence of complications and disorders, a baseline algorithm of empirical treatment of pneumonia in patients with MM was worked out prior to the detection of the pathogen and of its sensitivity to antibiotics as well as for those situations when etiologic diagnosis of pneumonia is not possible.

Key words: multiple myeloma, pneumonia, diagnosis, treatment.

Множественная миелома (ММ) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и/или моче и остеолитическими поражениями костей [10]. Заболеваемость ММ постоянно увеличивается [3, 6]. Последнее время в лечении ММ достигнуты определенные успехи, позволяющие увеличить продолжительность жизни пациентов с этим неизлечимым заболеванием [1, 11, 14, 15]. Однако помимо синдрома опухолевой прогрессии, существенным фактором, влияющим на выживаемость данных пациентов, является повышенная восприимчивость к инфекциям, прежде всего со стороны бронхолегочной системы. На заболеваемость пациентов с ММ бронхолегочными инфекциями оказывает влияние множество факторов. Как и для всех лимфатических опухолей, для ММ характерно развитие вторичного иммунодефицита. Синдром недостаточности антител является причиной повышенной

склонности этих больных к бактериальным инфекциям [12, 13]. Важным фактором, предрасполагающим к легочной локализации инфекционных процессов при ММ, служит патологоанатомическая основа для поражений легких, обозначенная О.В.Войно-Ясенецкой [5] как легочно-альвеолярный парапротеиноз. Восприимчивости этих больных к бронхолегочным инфекциям способствует также специфическая миеломная плазмоклеточная инфильтрация, определенная Г.А.Алексеевым и Н.Е.Андреевой [2] как «миеломное легкое». При длительном течении ММ наблюдается поражение органов дыхания с развитием серозитов [4]. В.В.Войцеховский и соавт. [7] на основании комплексного исследования бронхолегочной системы 123 больных ММ пришли к выводу, что помимо указанных выше причин, высокой заболеваемости этих пациентов болезнями органов дыхания способствуют снижение экскурсии легких вследствие деформации грудной клетки, нарушение эндобронхиальной микроциркуляции, снижение регионарной вентиляции и перфузии легких, пневмосклероз (78,5% больных), эмфизема легких (78,5%), амилоидоз (13,8%), миеломатозное поражение плевры (6,5%), при развитии хронической почечной недостаточности (ХПН) – нефрогенный отек легких (80%), уремический пневмонит (28%), кальциноз (25%). На ранних этапах опухолевой прогрессии ММ вышеперечисленные проявления миеломатозного поражения легких выражены незначительно, поэтому заболеваемость бронхолегочными инфекциями в I и II стадиях невысокая [8]. На поздних этапах развития миеломной болезни, когда имеют место все клинические проявления заболевания, в том числе и со стороны легких, бронхолегочные инфекции регистрируются очень часто [9].

Целью данной работы явилось изучение особенностей клинического течения, диагностики и лечения пневмоний у больных ММ.

Материалы и методы исследования

Из 123 больных, находившихся на лечении в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы за последние 10 лет пневмонии были зарегистрированы у 33 человек. Изучены истории болезни и амбулаторные карты этих 33 пациентов. Средний возраст больных ММ составил $56 \pm 4,5$ года. В этой группе отмечено 17 женщин и 16 мужчин. В контрольную группу включено 25 больных пневмонией, без гемобластоза, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении Амурской областной клинической больницы, соответствующих больным ММ по полу и возрасту.

Результаты исследования

Пневмонии при ММ чаще были диагностированы у пациентов на поздних этапах опухолевой прогрессии. Из 33 больных ММ с присоединившейся пневмонией, у 5 была диагностирована IIIA и у 28 – IIIB стадия заболевания по классификации B.G.Durie, S.E.Salmon (1975).

В большинстве случаев воспалительный процесс в

лёгких возникал у больных ММ с уреимией (28 чел.) и со значительной деформацией грудной клетки (15 чел.). Рецидивирующее течение пневмоний отмечено у 9 пациентов. Всего у 33 больных ММ зарегистрировано 44 случая возникновения пневмонии. В подавляющем большинстве выявлена нижнедолевая локализация воспалительного процесса в лёгких.

Нозокомиальные пневмонии диагностированы у 13 человек в 17 случаях. Это пациенты, находившиеся в тяжелом состоянии из-за выраженного остеодеструктивного процесса или ХПН. Большинство госпитальных пневмоний у больных ММ возникает при наличии почечной недостаточности.

У 20 больных ММ зарегистрировано 27 случаев внебольничной пневмонии, отмечавшихся в основном в зимнее время, в большинстве случаев после переохлаждения.

Микроорганизмы, выделенные из мокроты и бронхоальвеолярного лаважа у больных ММ при присоединении пневмонии, представлены в таблице 1.

Диагностика нозокомиальной пневмонии часто была затруднена. У больных с пневмониями, присоединившимися на фоне ХПН, на первое место выступали клинические проявления уремии. На фоне выраженной слабости, анорексии, тошноты, рвоты, сухости кожного покрова и склер, артериальной гипертензии, тахикардии появлялась лихорадка. Только у двух третей больных ММ, осложнившейся ХПН, отмечались кашель и характерный болевой синдром в грудной клетке. В данных ситуациях выслушать характерную для пневмонии аускультативную картину в лёгких удавалось не всегда из-за лёгочных проявлений уремии. Жесткое дыхание, влажные хрипы в нижних отделах лёгких могут быть проявлением уремического отёка лёгких и недостаточности кровообращения. Ускорение СОЭ характерно для большинства больных ММ, поэтому при диагностике пневмонии нельзя ориентироваться на этот показатель. У обездвиженных в результате остеодеструктивного процесса больных ММ в нижних отделах лёгких выслушивались влажные хрипы, как проявление недостаточности кровообращения по малому кругу. Этому способствовали деформация грудной клетки вследствие деструкции рёбер и позвоночника, дистрофия миокарда и нарушение экскурсии диафрагмы у обездвиженных больных. Поэтому аускультативная картина присоединившейся пневмонии в большинстве случаев была нечёткой. Болевой синдром в грудной клетке у пациентов ММ с выраженными деструкциями грудины, рёбер и позвоночника присутствует всегда, что также затрудняет своевременную диагностику пневмонии.

Особого внимания заслуживали пневмонии, присоединившиеся на фоне агранулоцитоза (10 случаев), после проведения химиотерапии. Для всех пациентов характерным являлось преобладание внелегочных проявлений пневмонии над легочными. Во всех случаях пневмония начиналась с повышения температуры тела, от 38 до 40°C. У всех больных отмечалось тахипноэ: в среднем частота дыхания составляла $31,8 \pm 6,4$ в 1 мин. Только у 2 пациентов в период агранулоцитоза удалось

выслушать мелкопузырчатые хрипы в зоне поражения. В остальных случаях при аускультации легких в зоне поражения выслушивалось только ослабленное дыхание. У большинства пациентов определялось притупление легочного звука над очагом поражения. Ни у одного из этих больных, в период снижения количества лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, при традиционном рентгенологическом исследовании не удалось выявить инфильтративных или очаговых изменений. В диагностике пневмоний, протекающих на фоне нейтропении, значительную помощь оказывала компьютерная томография. При ее проведении удавалось диагностировать инфильтраты даже очень маленьких размеров. При отсутствии возможности выполнить данное исследование диагноз пневмонии выставляли только по клиническим проявлениям. У 6 пациентов воспалительный процесс в легких дебютировал развернутой клинической картиной бактериально-токсического шока. В лечении, кроме антибиотиков широкого спектра действия, противовоспалительной и дезинток-

сикационной терапии, использовали препараты гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов. При повышении уровня лейкоцитов более $1,0 \times 10^9/\text{л}$ состояние больных улучшалось: купировалась лихорадка, становились менее выраженными симптомы интоксикации, начинала отделяться мокрота и т.д. В тоже время, в данный период в легких начинала появляться классическая аускультативная картина пневмонии (жесткое дыхание, влажные разнокалиберные хрипы) и определялась полисегментарная инфильтрация на традиционных рентгенограммах. Это объясняется значительным снижением количества нейтрофилов в период агранулоцитоза, в результате чего в легких не формируется плотный воспалительный фокус, дающий четкую физикальную и рентгенологическую картину. При увеличении количества нейтрофилов, в легких формируются проявления воспалительной клеточной реакции, в результате чего появляется характерная аускультативная и рентгенологическая картина пневмонии.

Таблица 1

Микроорганизмы, выделенные из мокроты и бронхоальвеолярного лаважа у больных ММ при присоединении пневмонии (число случаев, абс.)

Возбудитель	Нозокомиальные пневмонии (n=17)		Внебольничные пневмонии (n=27)	
	Моноинфекции	Ассоциация	Моноинфекции	Ассоциации
<i>S. pneumoniae</i>	4	7	4	4
<i>S. aureus</i>	2	-	2	-
<i>Escherichia coli</i>	2	3	-	-
<i>Enterobakter</i>	-	1	-	-
<i>H. influenzae</i>	-	1	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	-	1
<i>Neisseria</i>	-	5	-	1
Дрожжеподобные грибы	-	7	-	2
Возбудитель не установлен	13	-	-	-

У большинства пациентов с миеломой пневмонии имели тяжёлое течение (21 больной – 61%). Среди лёгочных осложнений пневмонии диагностировали острую дыхательную недостаточность, парапневмонический плеврит, деструкцию лёгкого, абсцедирование. Среди внелёгочных осложнений регистрировали инфекционно-токсический шок, сепсис.

Во всех случаях возникновения пневмонии пытались определить её этиологический фактор. До установления этиологического диагноза и в случаях невозможности выявления возбудителя использовали эмпирическую антибактериальную терапию с учетом условий возникновения пневмонии (внебольничная или госпитальная), возраста больного и тяжести течения пневмонии.

Динамика основных клинических проявлений пневмонии у больных ММ сопоставлялась с динамикой аналогичных симптомов у пациентов контрольной группы. У больных ММ, по сравнению с пациентами контрольной группы, отмечались статистически достоверные различия в разрешении кашля, повышении тем-

пературы, тахикардии, значительно была замедлена рентгенологическая динамика (табл. 2). Исходя из того, что при ММ в анализах крови имеет место ускорение СОЭ, данный показатель для оценки регрессии проявлений пневмонии не учитывался.

Отмечается высокая устойчивость пневмококка к гентамицину, цефалексину, оксациллину. У половины больных пневмококк сохраняет чувствительность к пенициллину, эритромицину, линкомицину, цефазолину, цефатоксиму. Гемофильная палочка сохраняет минимальную резистентность к линкомицину, эритромицину, амоксициллину, оксациллину, цефазолину, цефатоксиму, отмечается значительная устойчивость к гентамицину, пенициллину. Золотистый стафилококк сохраняет высокую резистентность к метициллину, пенициллину, линкомицину, карбенициллину. Среди грамотрицательных микроорганизмов встречается высокая резистентность к гентамицину, пенициллину, амоксициллину. Отмечается высокая чувствительность к ципрофлоксацину, цефатоксиму. Большинство грамотрицательных и грамположительных возбудителей

оказались чувствительными к меропенему, цефтазидиму, цефепиму, метициллину. В соответствии с фактом возникновения пневмонии в стационаре или вне его, предполагаемым возбудителем, клинической ситуацией и наличием фоновых заболеваний, составлен алгоритм эмпирического лечения пневмоний у больных ММ, в период до выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам, а также для тех ситуаций, когда установить этиологический диагноз пневмонии невозможно (табл. 3).

Таблица 2

Динамика клинических и рентгенологических проявлений пневмонии у больных ММ и в контрольной группе (M±m)

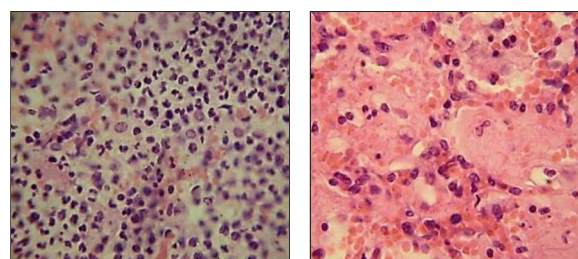
Клинические проявления	Основная группа (n=16)	Контрольная группа (n=25)
Кашель	16,0±3,1*	7,3±2,0
Одышка	10,2±2,5	5,2±1,5
Выделение мокроты	12,3±2,3	9,0±1,1
Притупление легочного звука	12,0±1,1	10,0±1,2
Хрипы	15,2±2,8	7,3±1,3
Лихорадка	16,5±3,5**	6,0±0,5
Цианоз	10,0±2,4	5,0±0,8
Тахикардия	17,3±3,5*	9,0±1,0
Гипотония	5,9±1,1	3,0±0,4
Рентгенологическая динамика	35,0±6,1*	17,5±3,2

Примечание: уровень статистической значимости различий показателей между группами * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

По нашему мнению, возникновению пневмонии, ее тяжелому и затяжному течению при ММ способствуют выраженный вторичный иммунодефицит, нарушение экскурсии легких вследствие деформации грудной клетки, миеломатозное поражение легких (парапротеиноз, плазмноклеточная и лимфоидная инфильтрация легких и бронхов, пневмосклероз, эмфизема, амилоидоз, миеломатозное поражение плевры), специфические легочные проявления уремии (нефрогенный отек, уремический пневмонит и кальциноз), пожилой возраст большинства больных и сопутствующая патология (ИБС, нарушения сердечного ритма, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ХОБЛ и т.д.).

Летальный исход был констатирован у 17 больных ММ. На аутопсии ткань легких при наличии пневмонии содержала разного размера очаги уплотнения, чаще в нижних долях. Гистологическое исследование легких больных, умерших с нормальным количеством лейкоцитов в периферической крови, выявляло чере-

дование участков острой и хронической эмфиземы, ателектазов с группами альвеол, содержащими застойно-воспалительное содержимое – сегментоядерные и палочкоядерные нейтрофилы в большом количестве, альвеолярные макрофаги и слущенный эпителий (рис.). На обширных участках просветы альвеол и мелких бронхов были заполнены фибрином. Местами отмечены очаги расплавления легочной ткани с формированием абсцессов. В трех наблюдениях сформировавшиеся полости абсцессов были заполнены грибковым мицелием. Другая гистологическая картина диагностирована у больных, погибших при явлениях гранулоцитопении (рис.). У таких пациентов в легких преобладала экссудация без формирования воспалительного вала. В альвеолах выявляли содержимое серозного или геморрагического характера в сочетании с разрастанием колоний микробов, реже мицелия грибов, альвеолярные макрофаги и очень незначительное количество гранулоцитов (в ряде случаев гранулоциты вообще отсутствовали).



а б

Рис. Гистологическая картина легких умерших больных ММ: а – пневмония с количеством лейкоцитов в периферической крови больного $12,9 \times 10^9/\text{л}$; б – пневмония на фоне агранулоцитоза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: 240.

Выводы

1. Пневмонии являются частым инфекционным осложнением ММ (33 пациента из 123 обследованных – 26,8%). В большинстве случаев пневмонии развиваются при наличии ХПН и/или агранулоцитоза. В 61% при ММ пневмонии носят тяжелое течение.
2. Диагностика пневмоний, протекающих на фоне агранулоцитоза, у больных ММ значительно затруднена. Вследствие дефицита гранулоцитов у этих пациентов в легких не формируется четкий воспалительный фокус, дающий классическую физикальную и рентгенологическую картину. Часто пневмонии при агранулоцитозе дебютируют клиникой бактериально-токсического шока. В диагностике пневмонии значительную помощь оказывает компьютерная томография.
3. У больных ММ установлен высокий процент возникновения нозокомиальных пневмоний (39%).
4. Тяжелому, затяжному и атипичному течению пневмоний у больных ММ способствуют гранулоцитопения, вторичный иммунодефицит, нарушение экскурсии легких вследствие деформации грудной клетки, миеломатозное поражение легких (парапротеиноз, плазмноклеточная и лимфоидная инфильтрация, пневмосклероз, эмфизема, амилоидоз, миеломатозное по-

ражение плевры), специфические легочные проявления уремии (нефрогенный отек, уремический пневмонит и кальциноз), пожилой возраст большинства больных и наличие у них сопутствующей патологии.

5. Предложен алгоритм эмпирической антибиотикотерапии пневмонии у больных ММ в период до выявления возбудителя и определения его

чувствительности к антибиотикам, а также для тех ситуаций, когда установить этиологический диагноз пневмонии не представляется возможным, учитывающий условия возникновения воспалительного процесса в легких и его предполагаемую этиологию, наличие осложнений, сопутствующих и фоновых заболеваний.

Таблица 3

Эмпирическая антибактериальная терапия пневмонии у больных ММ

Особенности нозологической формы	Наиболее актуальные возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
В/б пневмонии у больных ММ без сопутствующих заболеваний	<i>S. pneumoniae</i>	амоксциллин/клавуланат, цефуроксим, кларитромицин, азитромицин, спирамицин, доксициклин, клиндамицин	цефатоксим, цефтриаксон, левофлоксацин, моксифлоксацин
В/б пневмонии в сочетании с ХОБЛ у курильщиков	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) в комбинации с макролидами (кларитромицин, спирамицин, азитромицин, ровамицин)	<ul style="list-style-type: none"> • амоксициллин/клавуланат в сочетании с макролидами • респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
В/б пневмонии у больных ММ с наличием почечной недостаточности	<i>S. pneumoniae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobakter</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , Дрожжеподобные грибы	<ul style="list-style-type: none"> • цефалоспорины III-IV поколений (лучше цефтриаксон, цефоперазон) при необходимости в сочетании с макролидами (кларитромицин, спирамицин, азитромицин, ровамицин) • при наличии дрожжеподобных грибов – антимикотические препараты 	<ul style="list-style-type: none"> • респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) • при наличии дрожжеподобных грибов – антимикотические препараты
Госпитальные пневмонии	<i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobakter spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. pneumoniae</i> , Дрожжеподобные грибы	<ul style="list-style-type: none"> • цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) в комбинации с аминогликозидами (амикацин, тобрамицин, нетилмицин) • респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) ± аминогликозиды • цефалоспорины IV поколения (цефепим, цефоперазон/сульбактам) или защищенные цефалоспорины в комбинации с аминогликозидами (при отсутствии ХПН) или фторхинолонами (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) • амоксициллин/клавуланат в сочетании с фторхинолонами (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) • при наличии дрожжеподобных грибов – антимикотические препараты (амфотерицин В, флуконазол, вариконазол) 	<ul style="list-style-type: none"> • при подозрении на <i>P. aeruginosa</i> – антипсевдомонадный β-лактам (цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, дорипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или аминогликозидом • при наличии деструкции и абсцедирования – защищенный пенициллин (амоксициллин/клавуланат, тикариллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) в сочетании с фторхинолоном ± ванкомицин • цефоперазон/сульбактам ± ванкомицин
Госпитальные пневмонии у больных ММ на фоне агранулоцитоза	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobakter spp.</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , Дрожжеподобные грибы, часто возбудителя выявить не удается	<ul style="list-style-type: none"> • монотерапия: карбапенемы или цефоперазон/сульбактам • комбинированная терапия: цефалоспорины III-IV поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефтриаксон, цефепим, цефоперазон/сульбактам) в комбинации с аминогликозидами (амикацин, тобрамицин, нетилмицин) – при отсутствии ХПН, или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) • препараты ГКС и ГМКС факторов. • при наличии дрожжеподобных грибов – антимикотические препараты (амфотерицин В, флуконазол, вариконазол) 	при ухудшении состояния больного или появлении новых очагов на рентгенограммах – дополнительно назначение ванкомицина, амфотерицина В или флуконазола

ЛИТЕРАТУРА

1. Эффективность бортезомиба при лечении больных рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой (анализ Российских данных исследования eVOBS) / К.М.Абдулкадыров [и др.] // Гематол. и трансфузиол. 2012. №3. С.22–25.

2. Алексеев Г.А., Андреева Н.Е. Миеломная болезнь. М.: Медицина, 1966. 245 с.

3. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парпротеинемические гемобластозы // Руководство по гематологии: в 3-х т. Т.2. / под ред. А.И.Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003. С.151–184.

4. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. СПб.: Диалект, 2004. 446 с.

5. Войно-Ясенецкая О.В. Легочно-альвеолярный парпротеиноз у больных миеломной болезнью // Пробл. гематол. 1975. №10. С.32–35.

6. Анализ результатов лечения больных множественной миеломой / В.В.Войцеховский [и др.] // Дальневост. мед. журн. 2007. №1. С.47–50.

7. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А. Бронхолегочные осложнения хронического лимфолейкоза и множественной миеломы. Благовещенск: Зея, 2010. 254 с.

8. Нарушение эндобронхиальной микрогемодинамики у больных множественной миеломой / В.В.Войцеховский [и др.] // Дальневост. мед. журн. 2010; 2:30–33.

9. Анализ инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области / В.В.Войцеховский [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.46. С.64–68.

10. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома // Клиническая онкогематология / под ред. М.А.Волковой, 2-е изд. М.: Медицина, 2007. С.847–871.

11. Менделеева Л.П., Покровская Л.П. Протокол диагностики и лечения множественной миеломы // Программное лечение заболеваний системы крови / под ред. В.Г.Савченко. М., 2012. С.515–578.

12. Рукавицын О.А., Сидорович Г.И. Множественная миелома и родственные заболевания. М.: БИНОМ, 2006. 212 с.

13. Рукавицын О.А., Сидорович Г.И. Парпротеинемические гемобластозы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 304 с.

14. Thalidomide, dexamethasone, and pegylated liposomal doxorubicin (ThaDD) for patients older than 65 years with newly diagnosed multiple myeloma / M.Offidani [et al.] // Blood. 2006. Vol.108, №7. P.2159–2164.

15. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus Lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomized controlled trial / S.V.Rajkumar [et al.] // Lancet Oncol. 2010. Vol.11, №1. P.29–37.

REFERENCES

1. Abdulkadyrov K.M., Voloshin S.V., Shmidt A.V., Shuvaev V.A. *Gematologiya i transfuziologiya* 2012; 3:22–25.

2. Alekseev G.A., Andreeva N.E. *Mielomnaya bolezni* [Multiple myeloma]. Moscow: Meditsina; 1966.

3. Andreeva N.E., Balakireva T.V. *Paraproteinemicheskie gemoblastozy. V kn.: Vorob'ev A.I. (red.). Rukovodstvo po gematologii* [Paraproteinemic hemoblastosis. In: Vorob'ev A.I., editor. Manual on Hematology]. Moscow: N'yudiamed; 2003:151–184.

4. Bessmel'tsev S.S., Abdulkadyrov K.M. *Mnozhestvennaya myeloma* [Multiple myeloma]. St. Petersburg: Dialekt; 2004.

5. Voyno-Yasenetskaya O.V. *Problemy gematologii* 1975; 10:32–35.

6. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Esenin V.V., Skripkina N.S., Esenina T.V., Chaplenko T.N., Kosova E.M., Filippova I.S., Gorodovich S.N., Goborov N.D., Khamula A.Yu. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2007; 1:47–50.

7. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A.A. *Bronkholegichnye oslozhneniya khronicheskogo limfoleykoza i mnozhestvennoy mielomy* [Bronchopulmonary complications of chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma]. Blagoveshchensk: Zeya; 2010.

8. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A.A., Tkacheva S.I., Kalenbet L.I. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2010; 2:30–33.

9. Voytsekhovskiy V.V., Gruzдова A.V., Filatova E.A., Goborov N.D., Makarova N.V., Sinyuk A.A., Kondrakhina A.P. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2012; 46:64–68.

10. Votyakova O.M., Demina E.A. *Mnozhestvennaya mieloma. V kn.: Volkova M.A. (red.). Klinicheskaya onkogematologiya* [Multiple myeloma. In: Volkova M.A., editor. Clinical oncohematology]. Moscow: Meditsina; 2007:847–871.

11. Mendeleeva L.P., Pokrovskaya L.P. *Protokol diagnostiki i lecheniya mnozhestvennoy mielomy. V kn.: Savchenko V.G. (red.). Programmnoe lechenie zabolovaniy sistemy krovi* [Protocol of diagnosis and treatment of multiple myeloma. In: Savchenko V.G., editor. Program treatment of the blood system diseases]. Moscow; 2012:515–578.

12. Rukavitsyn O.A., Sidorovich G.I. *Mnozhestvennaya mieloma i rodstvennye zabolovaniya* [Multiple myeloma and related diseases]. Moscow: BINOM; 2006.

13. Rukavitsyn O.A., Sidorovich G.I. *Paraproteinemicheskie gemoblastozy* [Paraproteinemic hemoblastosis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008.

14. Offidani M., Corvatta L., Piersantelli M.N., Visani G., Alesiani F., Brunori M., Galieni P., Catarini M., Burattini M., Centurioni R., Ferranti M., Rupoli S., Scortechini A.R., Giuliodori L., Candela M., Capelli D., Montanari M., Olivieri A., Poloni A., Polloni C., Marconi M., Leoni P. Thalidomide, dexamethasone, and pegylated liposomal doxorubicin (ThaDD) for patients older than 65 years with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2006;108(7):2159–2164.

15. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S., Fonseca R., Vesole D.H., Williams M.E., Abonour R., Siegel D.S., Katz M., Greipp P.R. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 365:131–141.

ethasone versus Lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple

myeloma: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(1):29–37.

Поступила 30.07.2013

Контактная информация

*Валерий Владимирович Войцеховский,
доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии,
Амурская государственная медицинская академия,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.
E-mail: voitsehovskij@yandex.ru*

Correspondence should be addressed to

*Valeriy V. Voytsekhovskiy,
MD, PhD, Associate professor of Department of Hospital Therapy,
Amur State Medical Academy,
95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.
E-mail: voitsehovskij@yandex.ru*