

На правах рукописи

Янбухтина Валерия Рустамовна

**ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ НЕИНФЕКЦИОННЫЕ
ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ**

3.1.29. Пульмонология

3.1.28. Гематология и переливание крови

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Трофимов Василий Иванович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой

Моисеев Иван Сергеевич – д.м.н., доцент, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б.В. Афанасьева

Официальные оппоненты:

Середа Виталий Петрович – доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по стационарной медицинской помощи ООО «ММЦ»

Шуваев Василий Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий клинико-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2023 г. в ____ часов
на заседании диссертационного совета 21.2.050.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, 44 корпус, аудитория 12, 6 этаж).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8 и на официальном сайте www.1spbgtmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:
доктор медицинских наук, профессор
Александр Альберт Леонидович

Актуальность темы

Онкологические заболевания являются значимой проблемой в современном мире. Значительную часть всех неопластических процессов в Российской Федерации составляют опухолевые заболевания системы крови. Лечение гемобластозов включает пневмотоксичные лекарственных средств, а большая распространенность онкогематологических заболеваний влечет за собой более частое применение химиотерапевтических и таргетных препаратов. Применение более токсичных комбинаций для преодоления резистентности закономерно увеличивает частоту наблюдаемых лекарственно-опосредованных нежелательных явлений.

Вопрос лекарственной токсичности возникает на стыке специальностей, требует от врача мультидисциплинарного подхода и глубоких знаний по смежным дисциплинам. Компетенции по диагностике и лечению осложнений со стороны отдельных органов и систем не регламентированы - эти задачи входят в зону ответственности как гематолога, так и врача узкой специальности. Поэтому актуально детальное изучение развивающихся нежелательных явлений и информирование о них специалистов с целью их раннего выявления и определения рациональной тактики лечения.

Степень разработанности темы

Публикации, посвященные пневмотоксичности лекарственных средств у пациентов онкогематологического профиля, носят описательный характер: это обзоры литературы, сведения о патогенезе и морфологии наблюдаемых явлений, единичные клинические случаи и изредка – оригинальные исследования.

Частота развития лекарственно-индуцированного поражения легких и его характерные черты малоизучены. Отсутствует должный уровень мультидисциплинарного взаимодействия. Затруднена дифференциальная диагностика этого состояния - проявления пневмотоксичности неспецифичны, а у пациентов, получающих полихимиотерапию и/или таргетную терапию, а также проходящих процедуру аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток по поводу гемобластоза, может наблюдаться множество других легочных осложнений.

Таким образом, исследование вопросов легочной токсичности лекарственных препаратов у пациентов онкогематологического профиля является крайне актуальным, что и послужило основой для планирования диссертационного исследования.

Цель: определение информативных клинико-лабораторных параметров для дифференциальной диагностики лекарственно-индуцированного поражения легких у онкогематологических больных.

Задачи:

1. Охарактеризовать особенности анамнеза, клинической картины, результатов лучевых методов исследования и значений отдельных лабораторных показателей у онкогематологических пациентов с лекарственно-индуцированным неинфекционным поражением легких.
2. Определить достоверные клинические, лабораторные и инструментальные признаки пневмотоксичности, позволяющие проводить дифференциальную диагностику с инфекциями легких, развившимися на фоне применения противоопухолевой терапии.
3. Исследовать пациентов в отдаленные сроки после перенесенного лекарственно-индуцированного поражения легких для выявления отсроченных последствий и определения продолжительности дальнейшего наблюдения.
4. Разработать диагностический алгоритм и предложения по тактике ведения пациента на различных этапах применения потенциально пневмотоксичной терапии.

Научная новизна:

1. Впервые были проанализированы и систематизированы данные пациентов с лекарственно-индуцированными поражениями легких нескольких клиник в условиях применения современных противоопухолевых схем терапии.
2. Представлен детальный анализ клинического течения лекарственно-индуцированного поражения легких в группе пациентов, а не в виде отдельных случаев, что позволило выявить не только индивидуальные характеристики, но и особенности диагностики и лечебной тактики в рамках отечественного здравоохранения.
3. Проведен сравнительный анализ данных анамнеза и обследования пациентов с лекарственно-индуцированным неинфекционным поражением легких и с легочными инфекциями, позволивший индивидуализировать тактику ведения онкогематологических пациентов. Выделены дифференциально-диагностические критерии, позволяющие с помощью рутинного обследования разграничить токсический и инфекционный процесс в легких.
4. Впервые в мире пациенты с лекарственно-индуцированным поражением легких были обследованы в отдаленные сроки после развития нежелательного явления, что позволило предложить обоснованный план диагностического и лечебного подхода в отношении этой группы пациентов.
5. Итогом исследования явилась структурированная программа обследования пациентов до и в процессе получения пневмотоксичной терапии, диагностики лекарственно-индуцированного поражения легких, наблюдения и реабилитации больных после развития данного нежелательного явления.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Исследованы основные клинические, рентгенологические и лабораторные характеристики лекарственно-индуцированного поражения легких в условиях современной химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии. Получены данные, позволившие более точно понимать развитие данного осложнения у онкогематологических пациентов.

Разработана шкала диагностики ТОКС12, включающая данные анамнеза, клинические проявления, рентгенологические изменения и отклонения в лабораторных показателях, позволяющая персонализированно оценивать вероятность развития пневмотоксичности и проводить дифференциальную диагностику между поражением легких неинфекционного лекарственно-опосредованного и инфекционного характера уже на ранних этапах диагностики с использованием общедоступных методов исследования.

Результаты обследования пациентов в отдаленные сроки позволили выявить тенденции в разрешении лекарственно-индуцированного поражения легких с течением времени, определить необходимость пациентов в наблюдении, сопутствующей терапии и реабилитации в ближайшие годы после развития осложнения.

Методология и методы исследования

Методология исследования основана на системном подходе к проблеме изучения различных вариантов поражения легких в рамках терапии гемобластозов с рассмотрением клинического течения, диагностики и дифференциальной диагностики лекарственно-индуцированного поражения легких, а также его отдаленных последствий с применением актуальных методов познания. В работе использовались клинические и общенаучные приемы (наблюдение, ретроспективный и проспективный анализ, синтез, построение гипотез), современные методы обработки и анализа данных.

Положения, выносимые на защиту:

1. Лекарственно-индуцированное поражение легких является редким осложнением терапии гемобластозов, однако встречается при всех заболеваниях, в лечении которых используются пневмотоксичные препараты, с несколько большей распространенностью у больных лимфомами, а также у пациентов с сопутствующей атопической и аутоиммунной патологией.
2. Лекарственно-индуцированное поражение легких характеризуется неспецифической респираторной симптоматикой, различными вариантами интерстициального поражения легких по данным лучевых методов исследования, рестриктивными нарушениями при функциональном обследовании и не имеет патогномоничных маркеров среди показателей клинического и биохимического анализов крови.

3. Клинические, рентгенологические и лабораторные проявления, которые, будучи неспецифичными, в сочетании с анамнезом пациента, все же позволяют на ранних этапах отличить неинфекционное лекарственно-индуцированное поражение легких от инфекционного процесса при их объединении в диагностическую шкалу ТОКС12. Данная шкала, будучи оригинальной разработкой, демонстрирует высокую чувствительность и специфичность, и позволяет прогнозировать вероятность развития у пациента лекарственно-индуцированного поражения легких.
4. Лекарственно-индуцированное поражение легких имеет длительное рентгенологическое и функциональное разрешение, а также высокие проценты развития необратимых структурных изменений, в связи с чем в течение нескольких лет пациенту требуется диспансеризация с дополнительной сопутствующей терапией и длительная реабилитация.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования определяется применением современных методов сбора и обработки информации. Результаты диссертационного исследования были представлены на 8 конференциях, включая XIV международный симпозиум памяти Р.М. Горбачевой “Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия” (16-19 сентября 2020 года, Санкт-Петербург), XXX Национальный конгресс по болезням органов дыхания (27-30 октября 2020 года, Москва), научно-практическую конференцию “Инструментальная диагностика в руках клинициста” (18-19 февраля 2022 года и 17-18 февраля 2023 года, Санкт-Петербург), IX Международный молодежный медицинский конгресс (7-9 декабря 2022 года, Санкт-Петербург), EBMT Annual Meeting (23-26 апреля 2023 года, Париж), VII научно-практическую конференцию "Актуальные вопросы высокотехнологичной помощи в терапии" (18-19 мая 2023 года, Санкт-Петербург); II научно-практическую конференцию "Инфекции в гематологии и трансплантации костного мозга" (1-2 июня 2023 года, Москва).

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 2 - в журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки для публикации основных научных результатов диссертаций.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования применяются в работе клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н. Н. Петрова, Ленинградской и Оренбургской областных клинических больниц, а также кафедр гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени проф. Б.В.Афанасьева и терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Личное участие автора в исследовании

Автор диссертации определила цели и задачи исследования, разработан его дизайн и алгоритм оценки данных. Участвовала в наборе пациентов, их обследовании и лечении, анализе медицинской документации. Лично создала базу данных и провела их статистическую обработку, проанализировала результаты, на основании которых сделаны выводы и сформулированы рекомендации.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов и методов исследования, главы, включающей результаты собственной работы, обсуждения результатов и заключения, списка литературы. Работа изложена на 111 страницах печатного текста, содержит 12 таблиц и 27 рисунков. Библиографический указатель включает 163 источника, из которых 33 - отечественных авторов, 130 - зарубежных.

Основное содержание работы

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе клиники НИИ детской гематологии, онкологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н. Н. Петрова, Ленинградской и Оренбургской областных клинических больниц.

Было проведено наблюдательное исследование типа “случай-контроль”, включающее ретроспективную часть с выявлением и описанием случаев ЛИПЛ с 2012 по 2022 годы, и сравнением их со случаями развития легочной инфекции на фоне применения тех же лекарственных препаратов, и проспективную часть с набором пациентов в группы исследования и сравнения с обследованием пациентов с пневмотоксичностью в анамнезе в отдаленные сроки.

Всего в исследование были включены 76 пациентов. Их характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Показатель
Пол (n) Женский:мужской	42:34 (1,2:1)
Средний возраст развития осложнения (лет)	40 (от 6 до 74)
Пациенты после аллоТГСК (n)	12
Пациенты с лучевой терапией в анамнезе (n)	12
Медиана количества линий терапии до назначения причинного препарата (n)	1 (от 0 до 9)
Пациенты, получавшие другие пневмотоксичные препараты до назначения причинного (n)	37 (от 1 до 4 препаратов)
Диагноз (n пациентов) Лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы ОМЛ ОЛЛ ХМЛ Множественная миелома ХЛЛ МДС Солидные (семинома и саркома Юинга)	34 17 9 4 4 3 3 2
Спектр получаемых препаратов (n пациентов) Цитарабин Блеомицин ИИКТ (ниволумаб) Ритуксимаб Ингибиторы mTOR (сиролимус, такролимус) Мелфалан Ингибиторы тирозинкиназ Метотрексат	24 12 10 9 6 6 4 2

Ретроспективная фаза исследования включала в себя анализ имеющейся медицинской документации. Для анализа были отобраны данные анамнеза, высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки (ВРКТ ОГК), эхокардиографии (ЭХОКГ), функции внешнего дыхания (ФВД), уровни некоторых лабораторных показателей (лейкоцитов, эозинофилов, С-реактивного

белка (СРБ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинина).

Перспективная фаза исследования включала в себя активное выявление пациентов с ЛИПЛ и их осмотр в отдаленные сроки. Для оценки качества жизни был выбран опросник SF-36. Для оценки функционального статуса выполнялись спирометрия с бронхолитической пробой, бодиплетизмография с бронхолитической пробой и оценка диффузионной способности легких, а также кардиореспираторный тест (КРТ).

Выполнение ФВД осуществлялось на аппарате MasterScreen (CareFusion 234 GmbH, Erich Jaeger, Германия). Анализ результатов проводился в соответствии с должными величинами Р.Ф. Клемента.

Выполнение КРТ проводилось на аппарате Fitmate (COSMED S.r.l., Италия) по протоколу непрерывно-возрастающей физической нагрузки (ramp). Результаты были проанализированы по F. Rassouli и R. Thurnheer.

Гистологические исследования проводились методом прямой микроскопии с применением иммуногистохимических методик.

Оценка степени тяжести ЛИПЛ осуществлялась в соответствии с критериями Программы оценки методов лечения рака Национального института рака США - DoCTaDNCINIoH.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Для анализа использовались методы описательной и непараметрической статистики: частоты, пропорции, медианы, средние и стандартные отклонения, 95% доверительные интервалы, критерий Манна-Уитни (при оценке 2 количественных характеристик), критерий Крускала-Уоллиса (при оценке 3 и более количественных характеристик), хи-квадрат Пирсона (при оценке категориальных характеристик), корреляция по методу Спирмена. Оценка чувствительности и специфичности исследуемых факторов в отношении предсказательности токсического или инфекционного поражения производилось методом ROC-анализа с построением кривых.

Результаты исследования

Частота развития ЛИПЛ в популяционной когорте составила 0,5%. Для пациентов с лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами (ЛХ и НХЛ) этот показатель был выше, чем для тех, кто наблюдался в клинике с другими нозологическими формами: острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), множественной миеломой (ММ) и солидными опухолями ($p=0,001$).

У большинства пациентов (14 из 38) ЛИПЛ развилось в первой линии терапии. Развитие ЛИПЛ во 2, 3 и 4 линиях терапии наблюдалось у 4, 6 и 4 больных соответственно. В последующих линиях терапии (с 5 по 10 включительно) осложнение развивалось еще реже.

Медиана от первого применения препарата до возникновения ЛИПЛ составила 81 день (90% ДИ 18,5;282)), от последнего приема перед развитием ЛИПЛ до клинических проявлений или рентгенологического выявления - от 1 до 148 дней (медиана - 9 (3;19)). Статистической разницы между сроками развития для препаратов разных групп выявлено не было ($p=0,107$ и $p=0,302$ соответственно). Число приемов препарата до развития ЛИПЛ составило от 1 до 150 для всех групп лекарственных средств без статистически значимых различий между ними ($p=0,32$).

Дебютировало поражение легких в большинстве случаев (у 32 из 38 пациентов) с клинических проявлений. Из 6 пациентов, имевших бессимптомный дебют ЛИПЛ, у 4 впоследствии появились те или иные жалобы. Респираторная симптоматика была представлена в 2/3 случаев одышкой и у половины кашлем. У 18 из 38 больных наблюдалось повышение температуры тела, у 4 - боль в грудной клетке.

Токсические реакции со стороны других органов (кожи и печени) отмечались у 8 пациентов исследуемой группы.

Клинически значимые 2 и 3 степени ДН развились у 3 и 7 пациентов соответственно, в 5 случаях потребовался перевод на ИВЛ.

Был проанализирован ряд лабораторных показателей, представляющих интерес с точки зрения лекарственной токсичности, исследованных в момент развития осложнения. Показатели ЛДГ и СРБ были повышены у 58% и 69% обследованных соответственно. Среди других показателей (креатинина, АЛТ, количества лейкоцитов и количества эозинофилов) не было отмечено повышений или снижений значений у большинства пациентов с ЛИПЛ.

Самым частым изменением при выполнении ВРКТ ОГК было двустороннее затемнение легочной ткани по типу “матового стекла” – у 27 пациентов (рисунки 1а, 1б, 1в). Прочие рентгенологические изменения наблюдались значительно реже (рисунки 1г, 1д, 1е).

В трети случаев на момент развития осложнения были выявлены рентгенологические и/или ультразвуковые признаки легочной гипертензии (ЛГ). У 5 человек признаки ЛГ наблюдались через месяц и более после развития ЛИПЛ.

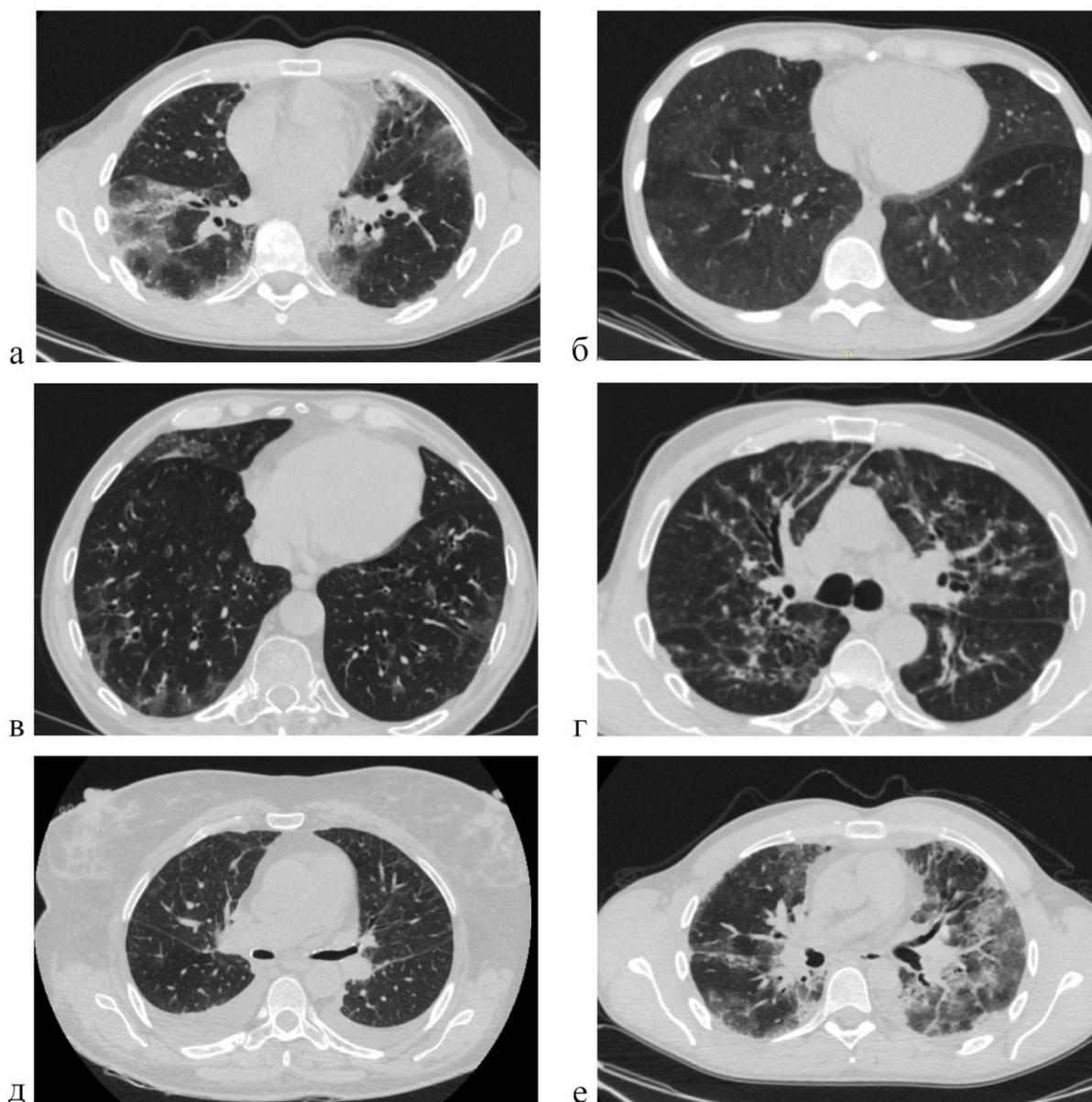


Рисунок 1 - Наиболее типичные рентгенологические изменения при ЛИПЛ: а, б, в – затемнения по типу “матового стекла”, б – фиброзные изменения, в – очаговые изменения и плевральный выпот, г – ретикулярные изменения, д – выпот в плевральной полости, е – инфильтративные изменения.

ФВД в момент развития ЛИПЛ была проведена только 9 пациентам из 38. Ее основные показатели приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Показатели ФВД у пациентов в момент развития ЛИПЛ

№	ОЕЛ (%Д)	ООЛ (%Д)	ЖЕЛ (%Д)	ОФВ1 (%Д)	ФЖЕЛ (%Д)	ИТ (%)	СОС25-75 (%Д)	ДСЛ (%Д)
1	79,9	99,9	72	67,6	68,4	76	45,3	30,7
2			58	61	51	92	106	
3	66,2	113	53,3	54,6	52,4	86	48,4	21,8
4			64	52		81		
5	52,7	57	50,5	47,7	50,2	77	29,7	29,2
6	72,4	77,1	73,2	81,8	70,5	93	101	53,4
7	87,6	56,3	105,4	121,5	104,4	89	97,4	56,9
8	85,9	108	71	66	70	83	61,9	39,2
9			65	68	57	79	89	

При их оценке прослеживается единая тенденция: выявляется рестриктивный характер нарушений вентиляционной способности легких (снижение ОЕЛ, ООЛ и ЖЕЛ при значении индекса Тиффно не ниже 75%). При оценке диффузионной способности легких отмечалось ее значительное снижение - менее 60%Д.

Основные находки, обнаруженные при гистологическом исследовании, представлены на рисунке 2.

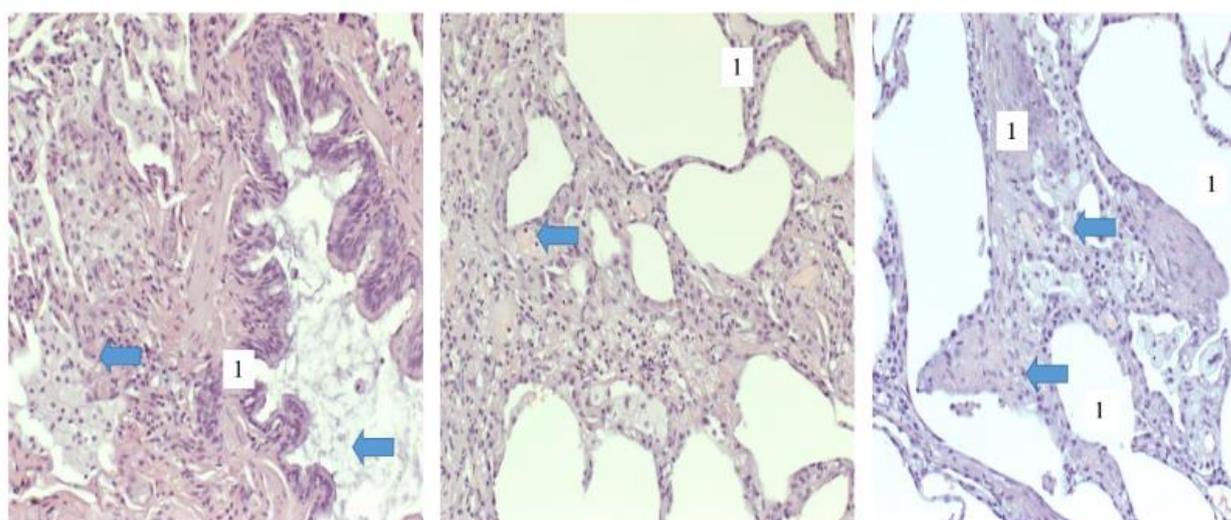


Рисунок 2 - Микроскопическая картина легочной ткани пациента с поражением легких, вызванным сиролимусом, окраска гематоксилином и эозином, x200: разрастания грануляционной ткани (обозначены цифрой 1), скопления пенистых макрофагов в просвете альвеол (указаны стрелками).

У 3 пациентов (8%) была установлена 1 степень тяжести ЛИПЛ (только рентгенологические проявления), у 25 пациентов (66%) - 2 степень тяжести (клинические проявления без необходимости в респираторной поддержке), у 5 пациентов (13%) - 3 степень тяжести (ДН, требующая только кислородотерапии), у 1 пациента (3%) - 4 степень тяжести (ДН, потребовавшая проведения ИВЛ, с благополучным разрешением эпизода).

21 человек (55%) получали СГКС в дозе от 15 до 85 мг в сутки (по преднизолону). Изменения в легких у 8 человек были расценены как инфекционное поражение, эти пациенты (21%) получали терапию только эмпирически назначенными антимикробными препаратами (противовирусными, антибактериальными, антимикотическими, или их сочетанием). В 7 случаях (18%) было осуществлено только завершение приема препарата, либо пауза в терапии гемобластоза, дополнительные лекарственные средства для лечения ЛИПЛ не назначались.

Летальный исход в течение 30 дней от развития ЛИПЛ наблюдался у 4 из 38 пациентов. Все они - из подгруппы находившихся на ИВЛ.

У 15 из 38 пациентов были получены данные о проведенных контрольных КТ после клинического разрешения ЛИПЛ, по результатам которых средний срок регресса рентгенологических изменений составил 325 дней (от 37 до 745 дней). Только у 7 было достигнуто полное разрешение выявленных в момент развития ЛИПЛ изменений, у 8 человек на их месте определялись ретикулярные изменения.

При статистическом анализе не было выявлено достоверной связи между лечением ЛИПЛ и исходом: как в отношении 30-дневной летальности ($p=0,417$), так и в отношении полного или неполного разрешения структурных изменений в легких в виде сохраняющихся интерстициальных изменений по результатам ВРКТ ОГК ($p=0,44$).

9 больным (в 24% случаев) терапия препаратом, вызвавшим ЛИПЛ, была возобновлена по жизненным показаниям. Получать препарат в той же продолжили 2 пациента с 1 степенью тяжести, 5 - со 2 степенью тяжести и 2 - с 3 степенью тяжести. Из них только у одного больного с предшествующей 3 степенью тяжести поражения развилась реактивация процесса. 5 больным (13%), включая 1 пациента с 3 степенью тяжести и 4 - со 2 степенью тяжести, была возобновлена терапия вызвавшим поражение легких препаратом в редуцированной дозе учетом развития эпизода ЛИПЛ. В этой группе у пациента с 3 степенью тяжести и двух пациентов со 2 степенью тяжести ЛИПЛ рецидивировало.

Статистически значимых различий между исходной степенью тяжести ЛИПЛ и развитием его рецидива после возобновления терапии выявлено не было ($p=0,211$), также, как между вариантами лечения первого эпизода ЛИПЛ и развитием рецидива ($p=0,326$).

Группа исследования была дополнительно разделена на подгруппы аутоиммунного и цитотоксического поражения легких. В первую подгруппу вошли 10 пациентов, в лечении которых использовался ИИКТ ниволумаб. Остальные 28 пациентов вошли во вторую подгруппу, поскольку препараты, которые применялись у них в рамках терапии гемобластоза, имеют преимущественно прямое цитотоксическое воздействие.

Анамнестические, клинические, рентгенологические данные, а также 30-дневная летальность не были статистически различны в указанных подгруппах. Однако были выявлены закономерные различия, связанные с основным диагнозом: у пациентов, получавших ниволумаб (то есть пациентов с лимфомами), чаще наблюдалось поражение легких в рамках основного заболевания ($p=0,05$) и был анамнез лучевой терапии ($p<0,05$). У пациентов подгруппы цитотоксического поражения ЛИПЛ чаще развивалось на более ранних линиях терапии (у половины - в первой линии) в отличие от пациентов подгруппы аутоиммунного поражения ($p=0,04$). Также все пациенты первой подгруппы получали большее число пневмотоксичных препаратов до назначения ниволумаба ($p<0,05$).

При сравнительном анализе групп исследования с ЛИПЛ и сравнения с инфекционным поражением легких были выявлены статистически значимые различия в гематологическом анамнезе, диагнозе и спектре лекарственных препаратов, представленные в таблицах 3, 4 и 5.

Статистически значимых различий в пульмонологическом анамнезе между пациентами двух групп также выявлено не было. Однако были обнаружены достоверные различия в сопутствующей патологии в виде атопии и аутоиммунных заболеваний ($p=0,03$).

Таблица 3 – Спектр диагнозов пациентов групп исследования и сравнения

Диагноз	Группа 1 (n)	Группа 2 (n)	p
Лимфома Ходжкина и НХЛ	24	10	0,02 для всех диагнозов
ОЛЛ	3	6	
ОМЛ	3	14	
ХЛЛ	2	1	
ХМЛ	2	2	
МДС	0	3	
Множественная миелома	3	1	
Солидные	1	1	

Примечание: группа 1 – пациенты с ЛИПЛ, группа 2 – пациенты с инфекционным поражением легких.

Таблица 4 – Препараты, на фоне применения которых развилось осложнение

Препарат	Группа 1 (n)	Группа 2 (n)	p
ИИКТ (ниволумаб)	10	0	<0,05 для всех препаратов
Блеомицин	12	0	
Ингибиторы mTOR	1	5	
Мелфалан	3	3	
Цитарабин	5	19	
Метотрексат	1	1	
Ритуксимаб	2	7	
Ингибиторы тирозинкиназ	3	1	

Примечание: группа 1 – пациенты с ЛИПЛ, группа 2 – пациенты с инфекционным поражением легких.

Таблица 5 - Характеристика пациентов групп исследования и сравнения

Характеристика	Группа 1	Группа 2	p
Число пациентов (n)	38	38	1
Пол (n) женский мужской	21 17	21 17	1
Средний возраст развития осложнения (лет)	40 (от 7 до 74)	40 (от 6 до 72)	0,98
Пациенты после аллоТГСК (n)	6	6	1
Срок после аллоТГСК (медиана;25% перцентиль;75% перцентиль, дней)	164,5 (45;484) (от 35 до 1289)	35 (11,5;38,5) (от 4 до 43)	0,02
Пациенты с поражением легких в рамках основного заболевания (n)	10	3	0,03
Медиана количества линий терапии до назначения причинного препарата (n)	2 (от 0 до 9)	1 (от 0 до 9)	0,46
Развитие ЛИПЛ в первой линии терапии	14	13	0,96
Медиана числа курсов до развития ЛИПЛ (n)	7,5 (от 0 до 26)	6 (от 0 до 37)	0,07
Пациенты с лучевой терапией в анамнезе	8	4	0,2
Пациенты, получавшие другие пневмотоксичные препараты до назначения причинного (n)	17 (от 1 до 4 препаратов)	20 (от 1 до 4 препаратов)	0,9
Срок от последнего эпизода терапии (дней)	20 (от 1 до 148)	50 (от 2 до 200)	0,37

Примечание: группа 1 – пациенты с ЛИПЛ, группа 2 – пациенты с инфекционным поражением легких.

Бессимптомное течение осложнения было выявлено у 6 пациентов группы исследования и 1 больного группы сравнения ($p=0,05$). Одышка, указанная выше как самый частый симптом при ЛИПЛ, была более характерна для него, чем для инфекционного поражения: 27 против 11 пациентов ($p<0,05$). Кашель отмечался у 19 пациентов первой группы и у 13 - второй ($p=0,159$). Для инфекционного поражения, в отличие от ЛИПЛ, было более характерно повышение температуры тела: 35 против 18 пациентов ($p<0,05$). В группе ЛИПЛ 4 пациента отмечали боль или дискомфорт в грудной клетке, в группе инфекционного поражения такого клинического проявления не отмечалось ни у одного ($p=0,04$) (рисунок 3).



Рисунок 3 – Клинические проявления у пациентов двух групп.

Было также проанализировано наличие у больных одних из наиболее частых нелегочных осложнений терапии гемобластозов - мукозита и энтеропатии. В группе инфекционного поражения было выявлено преобладание случаев параллельно протекающего мукозита различной степени тяжести (22 из 38 пациентов – 58%). В группе ЛИПЛ он не встречался ни у одного ($p<0,05$). Энтеропатия наблюдалась у 6 пациентов (16%) с ЛИПЛ и у 9 (24%) с легочными инфекциями ($p=0,39$).

Среди лабораторных результатов наибольшие различия между группами наблюдались в уровнях лейкоцитов ($p<0,05$) и С-реактивного белка ($p<0,05$), а также эозинофилов ($p<0,05$) и креатинина ($p=0,01$) (рисунок 4).

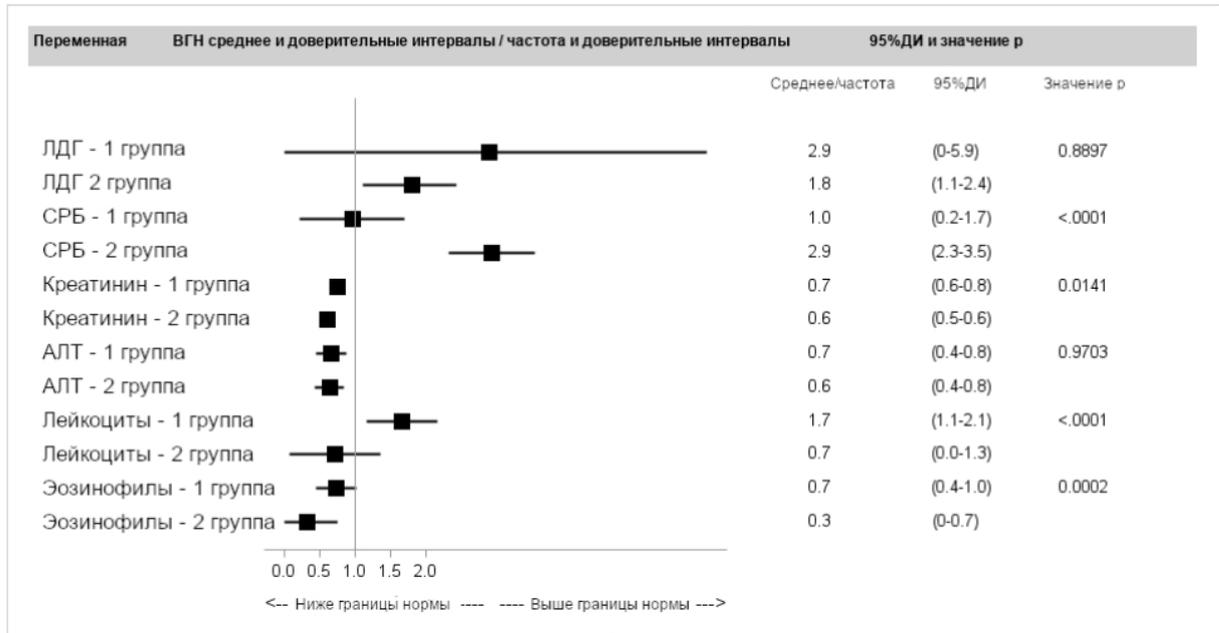


Рисунок 4 - Лабораторные показатели при ЛИПЛ (1 группа) в сравнении с инфекционным поражением легких (2 группа).

Основным рентгенологическим изменением у большинства пациентов было затемнение легочной ткани по типу “матового стекла” - у 27 человек в каждой группе. Статистически значимые различия были выявлены в наличии инфильтративных изменений - они были выявлены у 8 пациентов первой группы и 20 второй группы ($p=0,04$) - а также в наличии утолщения стенок бронхов, которое было выявлено у 3 больных первой группы и 16 второй группы ($p=0,01$). Прочие встречавшиеся рентгенологические изменения не продемонстрировали статистической значимости (рисунок 5).

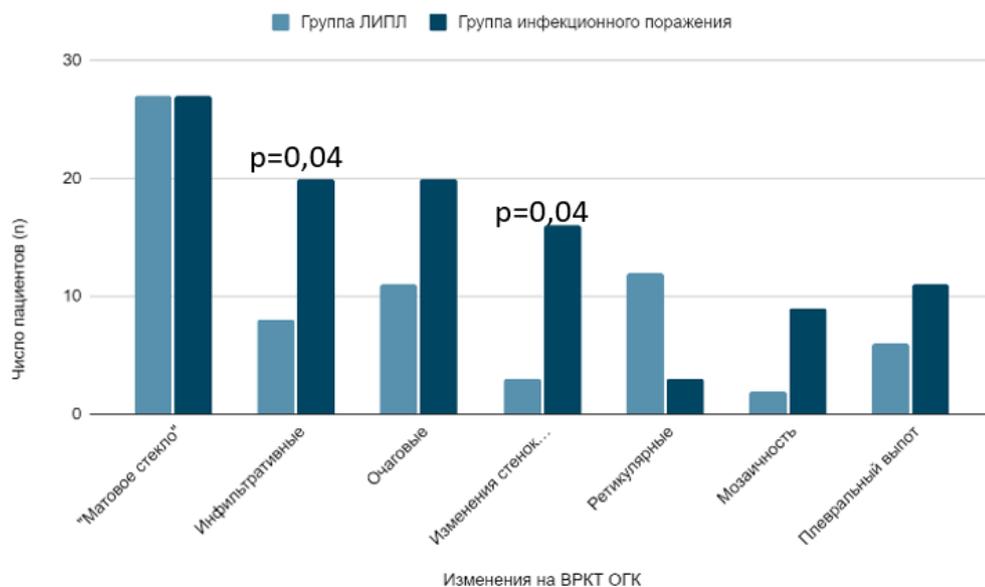


Рисунок 5 – Рентгенологические изменения у пациентов двух групп.

ROC-анализ не выявил высокой чувствительности и специфичности рентгенологических и клинических проявлений, но продемонстрировал прогностическую ценность уровней лейкоцитов и СРБ (рисунок 6).

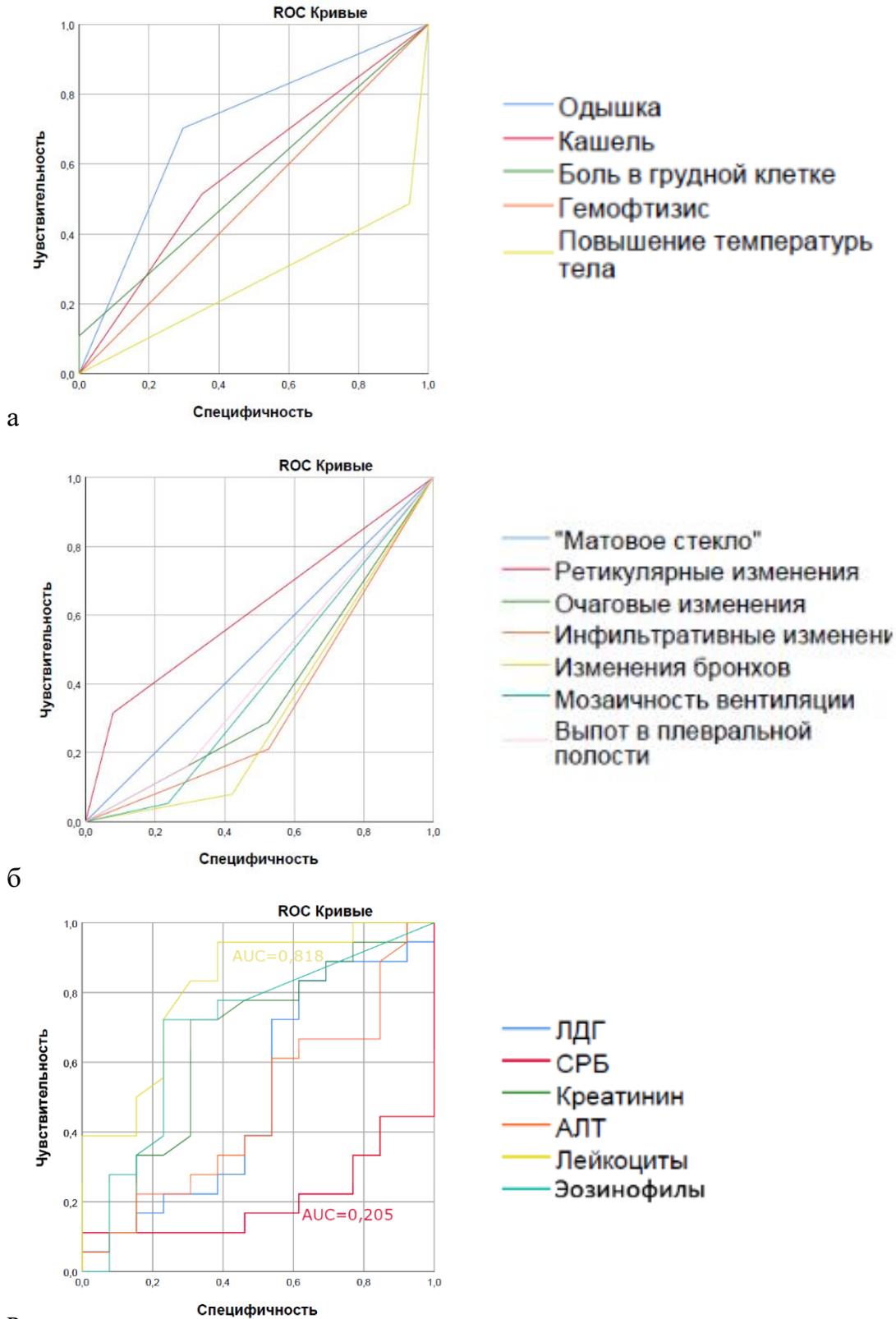


Рисунок 6 - ROC-анализ клинических проявлений (а), основных лабораторных показателей (б), рентгенологических изменений (в).

Данные, продемонстрировавшие статистическую значимость для ЛИПЛ, были проанализированы в рамках модели, где каждому из них был присвоен 1 балл. Факторы, которые вошли в модель и подверглись комплексной оценке, представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Факторы, вошедшие в модель для дифференциальной диагностики ЛИПЛ и инфекционного поражения легких

Показатель	Балл
Диагноз лимфома	1
Анамнез аллергии или аутоиммунного заболевания	1
Срок после аллогенной ТГСК более 30 дней	1
Наличие одышки	1
Отсутствие повышения температуры тела	1
Отсутствие параллельно протекающего мукозита	1
Уровень СРБ ниже верхней границы нормы	1
Уровень креатинина больше верхней границы нормы	1
Уровень лейкоцитов выше нижней границы нормы	1
Уровень эозинофилов больше верхней границы нормы	1
Отсутствие локальных инфильтративных изменений по ВРКТ ОГК	1
Отсутствие измененных стенок бронхов по ВРКТ ОГК	1

Площадь под кривой для этой модели составила 0,962 (рисунок 7). Анализ границ показал, что у пациентов, имеющих менее 5 баллов, ЛИПЛ маловероятно в сравнении с инфекционным поражением легких; количество баллов от 5 до 7 включительно – средняя вероятность того, что процесс носит токсический характер; 8 и более баллов – высокая вероятность пневмотоксичности.

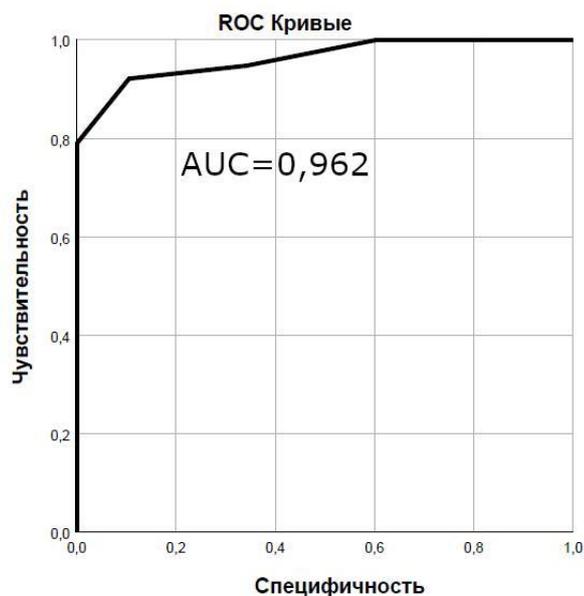


Рисунок 7 - ROC-анализ балльной модели.

Наконец, была оценена 30- и 100-дневной летальность в обеих группах. Среди пациентов с ЛИПЛ в первые 30 дней умерло 4 человека – 11% (двое – через 6 дней от развития осложнения, один – через 13 дней, еще один – через 22 дня), среди пациентов с инфекцией – 7 лиц – 18% (в сроки от 7 до 25 дней). Впоследствии с 30 по 100 дни в группе инфекционного поражения погибло еще 9 человек – 24% (в сроки от 31 до 87 дней), а в группе лекарственно-индуцированного поражения летальных случаев больше зафиксировано не было.

Группа пациентов, обследованных в отдаленные сроки после развития ЛИПЛ, включила в себя 5 мужчин и 5 женщин возрастом от 31 до 68 лет.

При оценке ФВД сочетанное снижение ОЕЛ, ЖЕЛ и ФЖЕЛ менее 80% от должных величин наблюдалось у 2 пациентов (через 12 и 15 месяцев после развития ЛИПЛ). Изолированное снижение ООЛ менее 80%Д было обнаружено у 5 больных - в сроки от 1,5 до 4 лет. Не было выявлено корреляции между сроками после развития ЛИПЛ и уровнями ЖЕЛ ($p=0,15$) или ООЛ ($p=0,627$). У двух пациентов с установленным ХОБЛ наблюдалось снижение индекса Тиффно менее 70% при нормальных показателях ОФВ1. Только у 2 человек (обследовавшихся через 18 и 52 месяца после развития ЛИПЛ) был выявлен нормальный уровень ДСЛ. У остальных 8 больных он составлял от 40 до 74 %Д (медиана - 64%Д) без корреляции между сроками от развития ЛИПЛ и уровнем ДСЛ.

Кардиореспираторный тест был выполнен 9 из 10 пациентов. 6 из них достигли субмаксимальной ЧСС, 3 - максимальной ЧСС. Все больные завершили исследование без прекращения физической нагрузки в связи с субъективными или объективными причинами, и все достигли анаэробного порога. У них были зафиксированы средние и низкие показатели функционального статуса с

медианой 4,9 единиц метаболического эквивалента. У 8 из 9 пациентов наблюдалось сниженное значение анаэробного порога - менее 40% от должного - медиана в группе составила 35%Д. У 7 из 9 больных было снижено пиковое потребление кислорода - менее 84%Д - медиана в группе составила 65%Д. У 5 человек определялся сниженный показатель кислородного пульса ($VO_2/ЧСС$) - менее 80%Д - с медианой в группе 75%Д. Пиковая вентиляция была ниже, а дыхательный резерв - выше ожидаемых значений у всех пациентов. У двоих показатель отношения пикового потребления кислорода к единице работы был в пределах нормальных значений (9-11 мл/мин/watt), у остальных пациентов он был повышен.

При оценке качества жизни 9 из 10 пациентов по вопроснику SF-36 было выявлено, что психологическая его составляющая страдает у этих больных в большей степени, чем физическая.

Оценка корреляций результатов всех трех исследований по методу Спирмена продемонстрировала сильную двустороннюю связь между оцененными по SF-36 физическим и психологическим качеством жизни у опрошенных ($p=0,007$, коэффициент корреляции 0,817). Также была обнаружена средней степени двусторонняя связь между показателями ОЕЛ и анаэробного порога ($p=0,04$, коэффициент корреляции 0,698). Других статистически достоверных связей выявлено было.

Выводы:

1. Лекарственно-индуцированное поражение легких является редким осложнением противоопухолевой терапии у онкогематологических пациентов (частота развития - 0,5%) и проявляется в различные сроки после начала лечения вызвавшим его препаратом (от 1 дня до 4 лет). Основной группой риска являются больные с лимфомами (частота развития - 1,25%), поскольку этот диагноз несет в себе риски исходного поражения легочной ткани в рамках основного заболевания или вследствие предшествующей лучевой терапии, а также использования в лечении наиболее пневмотоксичных лекарственных средств. Поражение легких, ассоциированное с препаратами с различным механизмом повреждения, достоверно не различается по своим клиническим, лабораторным и рентгенологическим признакам.
2. Осложнение в 16% случаев имеет бессимптомное течение, у 71% пациентов проявляется одышкой с дыхательной недостаточностью 0-1 степени, в половине случаев наблюдается кашель. Среди показателей клинического и биохимического анализов крови отсутствуют патогномичные для лекарственно-индуцированного поражения легких. Рентгенологическая картина у 81% больных характеризуется затемнением легочной ткани по типу "матового стекла". При функциональном исследовании осложнение характеризуется рестриктивными нарушениями вентиляционной способности легких и снижением диффузионной способности легких, что свидетельствует о преимущественном поражении паренхимы легких.
3. Установлены достоверные анамнестические, клинические, рентгенологические и лабораторные признаки, позволяющие проводить дифференциальную диагностику лекарственно-индуцированного поражения легких с легочными инфекциями. Они включают в себя диагноз лимфомы, наличие аллергии или аутоиммунного заболевания в анамнезе, при наличии в анамнезе ТГСК срок после ее выполнения более 30 дней, наличие одышки, отсутствие повышения температуры тела, отсутствие параллельно протекающего мукозита, не повышенный С-реактивный белок, не сниженное число лейкоцитов, повышенное число эозинофилов, повышенный уровень креатинина, отсутствие инфильтративных изменений на КТ, отсутствие изменений стенок бронхов на КТ.
4. Вышеуказанные диагностические признаки при интеграции в единую модель ТОКС12 приобретают высокую чувствительность и специфичность в отношении лекарственно-индуцированного неинфекционного поражения легких ($AUC=0,962$ при ROC-анализе) и могут быть использованы для оценки вероятности развития пневмотоксического процесса в сравнении с инфекционным поражением.
5. Визуализируемые на КТ интерстициальные изменения при развитии лекарственно-индуцированного поражения легких сохраняются, в среднем, в течение года. Более, чем у половины пациентов, формируются ретикулярные изменения легочной ткани. Методами функциональной диагностики обнаруживают снижение диффузионной способности легких и признаки рестрикции (как правило, с изолированным снижением остаточного объема легких) в сроки более 5 лет.

Практические рекомендации:

1. Необходимо предварительное пульмонологическое обследование всех онкогематологических пациентов, которым планируется назначение потенциально пневмотоксичной терапии, и мониторинг состояния бронхолегочной системы каждые 3 месяца в процессе лечения для раннего выявления лекарственно-индуцированного поражения легких в случае его развития. Обязательными в объеме этих обследований являются выполнение высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки, спирометрия с бронхолитической пробой, бодиплетизмография с бронхолитической пробой и оценка диффузионной способности легких.
2. Показаниями для обследования пациента на предмет наличия лекарственно-индуцированного поражения являются: появление одышки со снижением сатурации кислорода или без него, малопродуктивный кашель и повышение температуры тела, развившиеся на фоне применения препарата с известной пневмотоксичностью. В рамках дифференциальной диагностики с легочными инфекциями после выполнения клинического и биохимического анализов крови и компьютерной томографии органов грудной клетки может применяться диагностическая шкала ТОКС12.
3. При установлении лекарственно-индуцированного поражения легких своевременно должна быть выбрана тактика лечения осложнения. Ее подбор должен быть осуществлен индивидуально на междисциплинарном консилиуме. Также каждому пациенту целесообразно раннее начало комплексной реабилитации и контрольные инструментальные обследования, основными из которых являются функциональные исследования дыхательной системы с обязательной оценкой диффузионной способности легких.
4. Возобновление терапии вызвавшим лекарственно-индуцированное поражение легких препаратом противопоказано пациентам со 2 и 3 степенями тяжести осложнения. Для всех пациентов, перенесших пневмотоксический эпизод, вне зависимости от его степени тяжести, должна быть рассмотрена возможность дальнейшего лечения альтернативном противоопухолевым средством со сходной эффективностью в отношении гемобластоза.
5. Требуется диспансерное наблюдение больных не менее 5 лет после разрешения осложнения с выполнением функции внешнего дыхания, включающей обязательную оценку диффузионной способности легких, каждые 6 месяцев и разработка индивидуальной программы реабилитации.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Янбухтина В.Р. Случай иммуноопосредованного пневмонита, развившегося вследствие приема ниволумаба, у пациентки с лимфомой Ходжкина / В.Р. Янбухтина // XXX Национальный конгресс по болезням органов дыхания с международным участием: Сборник трудов конгресса. – 2020. – С. 119.
2. Янбухтина В.Р. Случай пневмотоксичности сиролимуса у пациента с ХЛЛ в посттрансплантационный период / В.Р. Янбухтина // XXX Национальный конгресс по болезням органов дыхания с международным участием: Сборник трудов конгресса. – 2020. – С. 120.
3. Янбухтина В. Р. Частота встречаемости и клиническая картина лекарственно-индуцированных поражений легких у онкогематологических пациентов / В. Р. Янбухтина, И. С. Зюзгин, Т. В. Шнейдер [и др.] // Практическая пульмонология. – 2021. – № 3. – С. 26-32.
4. Янбухтина В. Р. Особенности дифференциальной диагностики токсического и инфекционного поражения легких у онкогематологических пациентов / В. Р. Янбухтина, В.И. Трофимов, И.С. Моисеев // Сборник тезисов IX Международного Молодежного Медицинского Конгресса. – 2022. – С. 368.
5. Янбухтина В. Р. Особенности дифференциальной диагностики токсического и инфекционного поражения легких у онкогематологических пациентов / Янбухтина В. Р., Зюзгин И. С., Шнейдер Т. В. [и др.] // Онкогематология. – 2023. – № 18 (2). – С. 100–110.
6. Янбухтина В. Р. Дифференциальная диагностика лекарственно-индуцированного токсического и инфекционного поражения легких у онкогематологических пациентов / В. Р. Янбухтина, И.С. Моисеев, В.И. Трофимов // Гематология и трансфузиология. – 2023. - №68 (2). – С. 17.
7. Ianbukhtina V.R. Drug-induced lung injury in patients after hematopoietic stem cell transplantation / V.R. Ianbukhtina, I.S. Moiseev, E.A. Kulagin, I.Y. Nikolaev, J.J. Vlasova, E.V. Morozova, A.G. Smirnova, L.S. Zybarovskaya, V.I. Trofimov // The 48th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation: Physicians – Bone Marrow Transplant. - № 57 (Suppl 1). – P. 490.

Список сокращений и условных обозначений:

%Д - процент от должного

АЛТ - аланинаминотрансфераза

(ВР)КТ ОГК - (высокоразрешающая) компьютерная томография органов грудной клетки

ДСЛ - диффузионная способность легких

ЖЕЛ - жизненная емкость легких

ИИКТ - ингибиторы иммунных контрольных точек

ИТ - индекс Тиффно

КРТ - кардиореспираторный тест

ЛГ - легочная гипертензия

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ЛИПЛ - лекарственно-индуцированное поражение легких

ЛХ - лимфома Ходжкина

МДС – миелодиспластический синдром

НХЛ - неходжкинские лимфомы

ОЕЛ - общая емкость легких

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ООЛ - остаточный объем легких

ОФВ1 - объем форсированного выдоха за 1 секунду

СГКС - системные глюкокортикостероиды

СОС25-75 - средняя объемная скорость между 25% и 75% ФЖЕЛ

СРБ - С-реактивный белок

(алло)ТГСК – (аллогенная) трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ФВД - функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз

ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз

ЭХОКГ – эхокардиография

