

Особенности дифференциальной диагностики токсического и инфекционного поражения легких у онкогематологических пациентов

В.Р. Янбухтина¹, И.С. Зюзгин², Т.В. Шнейдер³, П.К. Хорошева¹, А.А. Зверькова², И.А. Боровичков³, Г.Б. Кучма⁴, Е.А. Кулагин¹, Л.В. Стельмах¹, А.Г. Смирнова¹, Ю.Ю. Власова¹, Е.В. Морозова¹, Ю.Д. Рабик¹, И.С. Моисеев¹, В.И. Трофимов¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

³ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Луначарского, 45;

⁴ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница»; Россия, 460018 Оренбург, ул. Аксакова, 23

Контакты: Валерия Рустамовна Янбухтина ianbukhtina.valeria@mail.ru

Введение. Оценка поражения легких у пациентов онкогематологического профиля является значимой проблемой, поскольку спектр причин патологических изменений широк и включает легочные инфекции, инфильтрацию опухолевыми клетками, кардиогенный и некардиогенный отек легких, облитерирующий бронхиолит, интерстициальный пневмонит, постлучевой пневмофиброз и поствоспалительный пневмофиброз, легочные васкулопатии и плевральный выпот. На настоящий момент не существует утвержденных рекомендаций с критериями дифференциальной диагностики этих состояний, в частности с отличиями наиболее частого осложнения терапии в виде легочных инфекций от малоизученного лекарственно-опосредованного токсического поражения.

Цель исследования – выявление критериев пневмотоксичности, позволяющих проводить дифференциальную диагностику с легочными инфекциями, развивающимися на фоне применения химиотерапии, по данным, рутинно получаемым в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 38 пациентов с цитотоксическим и аутоиммунным поражением легких, вызванным специфической лекарственной терапией (1-я группа), в группу сравнения – 38 пациентов с инфекционным поражением, получающих те же противоопухолевые препараты (2-я группа). Ретроспективно были изучены данные анамнеза, клинического течения, инструментальных исследований и стандартных лабораторных тестов. Для статистического анализа использовали критерий Манна–Уитни, χ^2 -критерий, критерий Краскела–Уоллиса. Для оценки чувствительности и специфичности различных факторов в отношении токсического поражения проводили ROC-анализ.

Результаты. Среди пациентов с токсическим поражением легких преобладали больные с лимфомами (63 %). У пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, срок развития токсических осложнений составил от 35 до 1289 дней, инфекционных – от 4 до 43 дней. Выявлены статистически значимые различия в наличии у пациентов сопутствующего состояния измененного иммунного ответа: у 32 % больных 1-й группы против 5 % пациентов 2-й группы в анамнезе наблюдались аллергические реакции, а также в 1-й группе, в отличие от 2-й, были зафиксированы аутоиммунные заболевания. Ведущим симптомом у пациентов 1-й группы была одышка, которая отмечалась в 68 % случаев, во 2-й – повышение температуры тела, наблюдавшееся в 92 % случаев; также частым симптомом был кашель – у 19 и 13 % пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. У 58 % пациентов 2-й группы выявлено преобладание случаев параллельно протекающего мукозита, в 1-й группе подобное осложнение не встречалось. Наиболее частым рентгенологическим паттерном (по 71 % случаев в каждой группе) было затемнение легочной ткани по типу «матового стекла», у пациентов 2-й группы часто сочетающееся с инфильтративными изменениями и утолщением стенок бронхов (в 53 и 42 % случаев соответственно). Среди лабораторных результатов наибольшие различия между группами наблюдались в уровне лейкоцитов (со средним уровнем $6 \times 10^9/\text{л}$ в 1-й группе против $2,5 \times 10^9/\text{л}$ во 2-й группе), эозинофилов (со средним количеством 3,6 % в 1-й группе против 1,75 % во 2-й группе), С-реактивного белка (со средним уровнем 52,4 мг/л в 1-й группе против 146,7 мг/л во 2-й группе) и креатинина (со средним количеством 0,085 ммоль/л в 1-й группе против 0,071 ммоль/л во 2-й группе).

Заключение. Полученные данные указывают на ценность сбора анамнеза и важность проведения дополнительных исследований у пациентов с подозрением на лекарственно-индуцированное поражение легких, а также определяют группы риска. На основании выявленных различий предложена шкала для дифференциальной диагностики лекарственного токсического и инфекционного поражения легких с высокой чувствительностью и специфичностью,

которая включает результаты общедоступных методов исследования. Актуален дальнейший поиск более специфичных, но в то же время универсальных для различных препаратов критериев токсического поражения легких.

Ключевые слова: онкогематология, пневмотоксичность, инфекционное поражение легких, дифференциальная диагностика, диагностическая шкала

Для цитирования: Янбукhtина В.Р., Зюзгин И.С., Шнейдер Т.В. и др. Особенности дифференциальной диагностики токсического и инфекционного поражения легких у онкогематологических пациентов. Онкогематология 2023; 18(2):100–10. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-100-110

Toxic and infectious lung injury differential diagnosis specifics in oncohematological patients

V.R. Yanbukhtina¹, I.S. Zyuzgin², T.V. Shneyder³, P.K. Khorosheva¹, A.A. Zver'kova², I.A. Borovichkov³, G.B. Kuchma⁴, E.A. Kulagin¹, L.V. Stel'makh¹, A.G. Smirnova¹, Yu. Yu. Vlasova¹, E.V. Morozova¹, Yu.D. Rabik¹, I.S. Moiseev¹, V.I. Trofimov¹

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

³Leningrad Regional Clinical Hospital; 45 Lunacharskogo Prospekt, Saint Petersburg 194291, Russia;

⁴Orenburg Regional Clinical Hospital; 23 Aksakogo St., Orenburg 460018, Russia

Contacts: Valeriya Rustamovna Yanbukhtina ianbukhtina.valeria@mail.ru

Background. Assessment of lung injury in oncohematological patients is a relevant problem, since the spectrum of pathological changes is wide and includes pulmonary infections, tumor cell infiltration, cardiogenic and non-cardiogenic pulmonary edema, bronchiolitis obliterans, interstitial pneumonitis, post-radiation and post-inflammatory pneumofibrosis, pulmonary vasculopathy and pleural effusion. At the moment there are no approved recommendations with criteria of differential diagnosis for these conditions, in particular, with differences between the most common therapy complication represented by pulmonary infections and poorly explored drug-induced toxic lesions.

Aim. Identification of criteria for pneumotoxicity, allowing for differential diagnosis with pulmonary infections developing during chemotherapy, according to data routinely obtained in real clinical practice.

Materials and methods. The study group included 38 patients with cytotoxic and autoimmune lung injury caused by specific therapy (group 1); the comparison group included 38 patients with infectious lesions receiving the same antitumor drugs (group 2). The data of the anamnesis, clinical course, instrumental studies and standard laboratory tests was studied retrospectively. For statistical analysis, the Mann–Whitney, χ^2 , Kruskal–Wallis tests were used. ROC analysis was performed to assess the sensitivity and specificity of various factors in relation to toxic damage.

Results. Patients with lymphomas predominated in group of toxic lung injury (63 %). In patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cells transplantation, toxic complications developed in the period from 35 to 1289 days, infectious – from 4 to 43 days. Statistically significant differences were obtained in the presence of a concomitant state of an altered immune response: 32 % of patients in the toxic lesion group *versus* 5 % in the infectious group had a history of allergy, and, in contrast to the infectious lesion group, in the toxic lesion group autoimmune diseases were detected. The main symptom in patients of the first group was shortness of breath, which was observed in 68 % of cases, of the second – an increased body temperature, observed in 92 % of cases; cough was also a common symptom – in 19 % and 13 % of patients respectively. In 58 % of patients of the second group, concomitant mucositis was detected, while in the first group this complication did not occur in any of them. The most common radiological pattern (71 % of cases in each group) was ground-glass opacities, in patients of the second group often combined with infiltrative changes and thickening of the bronchial walls (in 53 and 42 % of cases respectively). Among laboratory results, the largest differences between groups were observed in the leukocyte levels (with an average level of $2.5 \times 10^9/\text{L}$ in the infectious group *versus* $6 \times 10^9/\text{L}$ in the toxic group), eosinophils (with an average of 3.6 % in the toxic group *versus* 1.75 % in the infectious group), C-reactive protein (with an average level of 146.7 mg/L in the infectious group *versus* 52.4 mg/L in the toxic group), and creatinine (with an average of 0.085 mmol/L in the toxic group *versus* 0.071 mmol/L in the infectious group).

Conclusion. The data obtained in this research indicates the value of taking an anamnesis and the importance of performing additional studies in patients with suspected drug-induced lung injury, as well as identifies risk groups. Based on the revealed differences, a scale for the differential diagnosis of drug-induced toxic and infectious lung damage, which includes the results of publicly available research methods, with high sensitivity and specificity, was proposed. Further research for more specific, but, at the same time, universal for various drugs, criteria for toxic lung damage is relevant.

Keywords: oncohematology, pneumotoxicity, lung infection, differential diagnosis, diagnostic scale

For citation: Yanbukhtina V.R., Zyuzgin I.S., Shneyder T.V. et al. Toxic and infectious lung injury differential diagnosis specifics in oncohematological patients. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(2):100–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-100-110

Введение

Диагностика состояний, вызывающих изменения в легочной ткани у пациентов онкогематологического профиля, получающих специфическую терапию, является значимой проблемой, поскольку на настоящий момент не существует утвержденных международных рекомендаций с дифференциально-диагностическими критериями поражения легких различной этиологии и алгоритмом обследования до и в процессе лечения. При этом спектр изменений, возникающих в процессе лечения, разнообразен: от системных инфекций, вовлекающих легкие, и кардиогенного отека до прямого поражения в виде постлучевого пневмофиброза, облитерирующего бронхоолита и лекарственного интерстициального пневмонита [1]. Гистологическая верификация признана международным медицинским сообществом как единственный достоверный метод установления этиологии наблюдаемых клинических и рентгенологических изменений. Однако многие онкогематологические пациенты имеют факторы риска, не позволяющие проводить такие инвазивные манипуляции, как торакотомия или даже видеоторакоскопия, а оценки спектра возбудителей в бронхоальвеолярном лаваже не всегда достаточно для полноты картины. При этом как инфекционные, так и неинфекционные состояния могут стать причиной формирования необратимых изменений в легких уже на ранних сроках своего развития и требуют быстрого назначения адекватного лечения.

Существующие консенсусы не предлагают конкретных рекомендаций, а используют только общие алгоритмы, зачастую сводящиеся к диагностике методом исключения и терапии *ex juvantibus* [2, 3]. Также ни в зарубежной, ни в отечественной литературе не встречается публикаций со сравнительным анализом данных пациентов с лекарственно-индуцированным токсическим поражением легких и пациентов с инфекцией, развившейся на фоне применения пневмотоксичных препаратов, как частым легочным осложнением в терапии онкогематологических заболеваний. Существуют лишь обзорные статьи и описания клинических случаев лекарственной токсичности и легочных инфекций [4].

Цель исследования — выявление критериев пневмотоксичности, позволяющих проводить дифференциальную диагностику с легочными инфекциями, развивающимися на фоне применения химиотерапии, по данным, рутинно получаемым в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ группы пациентов с лекарственно-индуцированной неинфекционной легочной токсичностью [5] и группы сравнения с инфекционным поражением легких. Пациенты обеих групп получали одни и те же противоопухолевые препараты: блеомицин, ингибиторы иммунных контроль-

ных точек (ниволумаб, блинатумомаб), ингибиторы тирозинкиназ (дазатиниб, ибрутиниб, дувелесиб, понатиниб, нилотиниб, иматиниб, гилтеритиниб), ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) (сиролимус, такролимус), ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот (цитарабин, гемцитабин, децитабин, азацитидин), метотрексат, мелфалан и ритуксимаб.

Группа сравнения была подобрана с учетом наиболее типичной рентгенологической картины поражения легких при лекарственном поражении с балансирующей по возрасту и полу, а также с коррекцией избытка пациентов, имевших в анамнезе аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), чтобы наиболее надежно исключить вклад облитерирующего бронхоолита в рамках легочной формы хронической реакции «трансплантат против хозяина» в клиническую картину. Используя междисциплинарный подход, мы проанализировали данные анамнеза, клинического течения, инструментальных исследований (высокоразрешающей компьютерной томографии, функции внешнего дыхания и эхокардиографии) и стандартных лабораторных исследований для обнаружения сходств и различий между группами, структурирования данных для вынесения предложений о тех или иных исследованиях, которые целесообразно проводить пациентам, получающим потенциально пневмотоксичную терапию.

В группу исследования вошли 38 пациентов с токсическим поражением легких (1-я группа), в группу сравнения — 38 пациентов с инфекционным поражением легких (2-я группа). В табл. 1–3 приведены основные характеристики групп.

Пациенты, имевшие в анамнезе аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, были приравнены к тем, кто получал высокодозную химиотерапию без трансплантации. У пациентов после алло-ТГСК (по 6 человек в каждой группе) было проведено исключение легочной формы хронической реакции «трансплантат против хозяина». Всем пациентам 1-й группы выполнено микробиологическое исключение инфекционного процесса.

Различие в сроках развития осложнения от алло-ТГСК для перенесших ее пациентов двух групп оказалось значительным: токсическое поражение легких возникло в пределах от 35 до 1289 дней, а инфекционные осложнения, развившиеся на фоне приема пневмотоксичных препаратов, были зафиксированы исключительно в ранние сроки — от 4 до 43 дней.

Ведущими препаратами, вызвавшими поражение легких в 1-й группе, стали ниволумаб и блеомицин. Ни одного случая легочной инфекции на фоне применения этих двух лекарственных средств не выявлено. Цитарабин, будучи самым пневмотоксичным представителем фармакологической группы ингибиторов синтеза нуклеиновых кислот, стал при этом наиболее часто встречающимся препаратом во 2-й группе.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 38) 1 st group (n = 38)	2-я группа (n = 38) 2 nd group (n = 38)
Пол, n: Gender, n:		
мужской male	17	17
женский female	21	21
соотношение ratio	1:1,2	1:1,2
Средний возраст развития осложнения (диапазон), лет Mean age of complication development (range), years	40 (7–74)	40 (6–72)
Пациенты с поражением легких в рамках основного заболевания, n (%) Patients with lung involvement as part of the underlying disease, n (%)	10 (26)	3 (8)
Пациенты после алло-ТГСК, n (%) Patients after allo-HSCT, n (%)	6 (16)	6 (16)
Средний срок после алло-ТГСК (диапазон), дни Mean time after allo-HSCT (range), days	320 (35–1289)	28 (4–43)
Медиана количества линий терапии до назначения причинного препарата (диапазон) Median number of therapy lines before prescribing the causative agent (range)	2 (0–9) 1-я линия – у 14 1 st line – at 14	1 (0–9) 1-я линия – у 13 1 st line – at 13
Медиана числа курсов до развития осложнения (диапазон) Median number of courses before complications develop (range)	7,5 (0–26)	6 (0–37)
Пациенты с анамнезом лучевой терапии, n (%) Patients with a history of radiation therapy, n (%)	8 (21)	4 (11)
Пациенты, получавшие другие пневмотоксичные препараты до назначения причинного, n (%) Patients who received other pneumotoxic drugs before the appointment of a causative, n (%)	17 (45)	20 (53)
Диапазон количества таких препаратов The range of such drugs number	1–4	1–4

Примечание. Алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. Allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cells transplantation.

Таблица 2. Диагнозы пациентов, включенных в исследование, n (%)

Table 2. Diagnoses of patients included in the study, n (%)

Диагноз Diagnosis	1-я группа (n = 38) 1 st group (n = 38)	2-я группа (n = 38) 2 nd group (n = 38)
Лимфомы (лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы) Lymphomas (Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphomas)	24 (63)	10 (26)
Острый лимфобластный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	3 (8)	6 (16)
Острый миелоидный лейкоз Acute myeloid leukemia	3 (8)	14 (36)
Хронический лимфоцитарный лейкоз Chronic lymphocytic leukemia	2 (5)	1 (3)
Хронический миелоидный лейкоз Chronic myeloid leukemia	2 (5)	2 (5)
Миелодиспластический синдром Myelodysplastic syndrome	0	3 (8)
Множественная миелома Multiple myeloma	3 (8)	1 (3)
СOLIDная опухоль Solid tumor	1 (3) (семинома) 1 (3) (seminoma)	1 (3) (саркома Юинга) 1 (3) (Ewing's sarcoma)

Обращают на себя внимание преобладание пациентов с лимфомами в 1-й группе и, соответственно, различия в причинных препаратах и анамнезе лучевой терапии в двух группах, поскольку именно в лечении лимфом применяются ингибиторы иммунных контрольных точек, многие блеомицинсодержащие режимы химиотерапии и облучение. Также с диагнозом оказалось связано и преобладание пациентов с поражением легких в рамках основного заболевания в 1-й группе: из 10 пациентов 9 с лимфомой и 1 с амилоидозом легких, сопутствующим множественной миеломе, против 2 пациентов с лимфомой и 1 пациента с солидной опухолью с метастазами во 2-й группе.

Для анализа данных использовали следующие непараметрические статистические методы: критерий Манна–Уитни, χ^2 -критерий, критерий Краскела–Уоллиса. Для оценки чувствительности и специфичности различных факторов в отношении диагностики токсического поражения проводили построение ROC-кривых.

Результаты

Анализ пульмонологического анамнеза не показал различий между двумя группами. Предшествующая

Таблица 3. Лекарственные препараты, применявшиеся у пациентов, включенных в исследование, n (%)

Table 3. Drugs used in patients included in the study, n (%)

Препараты Medications	1-я группа (n = 38) 1 st group (n = 38)	2-я группа (n = 38) 2 nd group (n = 38)
Ингибиторы иммунных контрольных точек Immune checkpoint inhibitors	10 (26)	0
Блеомицин Bleomycin	12 (31)	0
Цитарабин Cytarabine	5 (13)	19 (50)
Другие ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот (гемцитабин, децитабин, азациитидин) Other inhibitors of nucleic acid synthesis (gemcitabine, decitabine, azacitidine)	1 (3)	2 (5)
Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих Mammalian target of rapamycin inhibitors	1 (3)	5 (13)
Ингибиторы тирозинкиназ Tyrosine kinase inhibitors	3 (8)	1 (3)
Мелфалан Melphalan	3 (8)	3 (8)
Метотрексат Methotrexate	1 (3)	1 (3)
Ритуксимаб Rituximab	2 (5)	7 (18)

хроническая легочная патология (бронхиальная астма и/или хроническая обструктивная болезнь легких) наблюдалась у 5 (13 %) пациентов 1-й группы и не была выявлена у пациентов 2-й группы, однако это различие не продемонстрировало статистической значимости ($p = 0,21$). Анамнез острых легочных заболеваний (вирусных и бактериальных пневмоний, инвазивного микоза) зафиксирован у 10 (26 %) пациентов 1-й группы и у 3 (8 %) пациентов 2-й группы, но эти различия также оказались статистически незначимы ($p = 0,33$). Пневмофиброз (постлучевой или поствоспалительный) до начала лечения препаратом, прием которого спровоцировал поражение легких, наблюдался у 2 пациентов в каждой из групп. Курение в анамнезе выявлено у 7 (18 %) больных 1-й группы и у 5 (13 %) пациентов 2-й группы ($p = 0,529$). Профессиональные вредности в анамнезе отмечались у 3 (8 %) пациентов 1-й группы и не встречались во 2-й группе ($p = 0,077$). Также между пациентами двух групп не выявлено различий в количестве получаемых до этого пневмотоксичных препаратов ($p = 0,235$). Разница в наличии поражения легких в рамках основного заболевания,

отмеченная при описании групп, не показала статистической значимости ($p = 0,33$).

При этом выявлены статистически значимые различия в наличии у пациентов сопутствующего состояния измененного иммунного ответа в виде атопии и аутоиммунных заболеваний: у 12 (32 %) больных 1-й группы наблюдались аллергические реакции на тот или иной агент (в том числе лекарственные препараты), у 2 (5 %) больных в анамнезе был аутоиммунный тиреоидит, не связанный с приемом лекарственных препаратов, в то время как во 2-й группе только у 2 (5 %) пациентов был отягощенный аллергологический анамнез и не отмечалось аутоиммунных заболеваний ($p = 0,03$).

Оценка клинических проявлений продемонстрировала преобладание респираторной симптоматики над бессимптомным течением как в 1-й группе (31 (82 %) против 7 (18 %) пациентов), так и во 2-й группе (22 (58 %) против 16 (42 %) пациентов). При этом в 1-й группе среди проявлений преобладала и наблюдалась чаще, по сравнению со 2-й группой, одышка: 26 (68 %) против 11 (29 %) пациентов соответственно ($p < 0,05$), а во 2-й, по сравнению с 1-й, — повышение температуры тела: 18 (47 %) против 35 (92 %) пациентов соответственно ($p < 0,05$). Кашель наблюдался у 19 (50 %) пациентов 1-й группы и у 13 (34 %) пациентов 2-й группы ($p = 0,159$) (рис. 1, 2). У 4 (11 %) пациентов 1-й группы наблюдались дискомфорт и боли в грудной клетке, в то время как во 2-й группе такого клинического проявления не отмечалось.

В 1-й группе преобладала I степень дыхательной недостаточности — у 24 (63 %) пациентов; 0, II и III степени встречались у 4 (11 %), 3 (8 %) и 7 (18 %) пациентов соответственно. Во 2-й группе 0 степень дыхательной недостаточности наблюдалась у 18 (47 %) пациентов, I — у 12 (32 %), II — у 5 (13 %), III — у 3 (8 %). Различия спектра выраженности оказались статистически значимы ($p = 0,02$). Оксигенотерапия потребовалась 10 (26 %) пациентам 1-й группы и 8 (21 %) пациентам 2-й группы, последующий перевод на искусственную вентиляцию легких — 5 (13 %) пациентам в каждой из групп.

Проведено сравнение средних сроков развития осложнения от последнего эпизода терапии в двух группах, составивших в 1-й группе 20 (1–148) дней, во 2-й группе — 50 (2–200) дней ($p = 0,369$). Кумулятивные дозы для препаратов составили: для ниволумаба — от 160 до 6000 мг и для блеомицина — от 15 до 300 мг в 1-й группе; для цитарабина — от 1500 до 4000 мг в 1-й группе и от 840 до 322000 мг во 2-й группе ($p = 0,08$); для ингибиторов mTOR — 300 мг в 1-й группе и от 4 до 112 мг во 2-й группе ($p < 0,05$); для мелфалана — от 200 до 300 мг в 1-й группе и от 1600 до 4250 мг во 2-й группе ($p < 0,05$); для метотрексата — 600 мг в 1-й группе и 150 мг во 2-й группе; для ритуксимаба — от 3600 до 4200 мг в 1-й группе и от 500 до 128000 мг во 2-й группе ($p = 0,38$).

	ВГН, среднее значение и доверительные интервалы/частота и доверительные интервалы / ULN, mean and confidence intervals/Incidence and confidence intervals	Среднее/ частота/ Mean/ incidence	95 % доверительный интервал / 95 % confidence interval	p
ЛДГ, 1-я группа / LDH, 1 st group		2,9	0–5,9	0,8897
ЛДГ, 2-я группа / LDH, 2 nd group		1,8	1,1–2,4	
СРБ, 1-я группа / CRP, 1 st group		1,0	0,2–1,7	<0,0001
СРБ, 2-я группа / CRP, 2 nd group		2,9	2,3–3,5	
Креатинин, 1-я группа / Creatinine, 1 st group		0,7	0,6–0,8	0,0141
Креатинин, 2-я группа / Creatinine, 2 nd group		0,6	0,5–0,6	
АЛТ, 1-я группа / SGPT, 1 st group		0,7	0,4–0,8	0,9703
АЛТ, 2-я группа / SGPT, 2 nd group		0,6	0,4–0,8	
Лейкоциты, 1-я группа / Leukocytes, 1 st group		1,7	1,1–2,1	<0,0001
Лейкоциты, 2-я группа / Leukocytes, 2 nd group		0,7	0–1,3	
Эозинофилы, 1-я группа / Eosinophils, 1 st group		0,7	0,4–1,0	0,0002
Эозинофилы, 2-я группа / Eosinophils, 2 nd group		0,3	0–0,7	
Одышка, 1-я группа / Dyspnea, 1 st group		0,3	0,1–0,4	0,0006
Одышка, 2-я группа / Dyspnea, 2 nd group		0,7	0,5–0,8	
Кашель, 1-я группа / Cough, 1 st group		0,5	0,3–0,6	0,1633
Кашель, 2-я группа / Cough, 2 nd group		0,7	0,4–0,8	
Инфильтраты, 1-я группа / Infiltrates, 1 st group		0,8	0,6–0,9	0,0043
Инфильтраты, 2-я группа / Infiltrates, 2 nd group		0,5	0,3–0,6	
Изменения бронхов, 1-я группа / Bronchial changes, 1 st group		0,9	0,7–0,9	0,0006
Изменения бронхов, 2-я группа / Bronchial changes, 2 nd group		0,6	0,4–0,7	
Выпот, 1-я группа / Effusion, 1 st group		0,8	0,6–0,9	0,1687
Выпот, 2-я группа / Effusion, 2 nd group		0,7	0,5–0,8	

0 0,5 1,0 1,5 2,0

Ниже границы нормы / Below limit of normal Выше границы нормы / Above limit of normal

Рис. 1. Частота встречаемости некоторых клинических проявлений, рентгенологических изменений и средние уровни лабораторных показателей у пациентов двух групп. ВГН – верхняя граница нормы; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СРБ – С-реактивный белок; АЛТ – аланинаминотрансфераза
Fig. 1. Incidence of some clinical features and radiological abnormalities and mean levels of laboratory parameters in patients of both groups. ULN – upper limit of normal; LDH – lactate dehydrogenase; CRP – C-reactive protein; SGPT – serum glutamic-pyruvic transaminase

Среди сопутствующих состояний проанализированы мукозит и энтеропатия как осложнения, наиболее часто сопровождающие лечебные режимы в онкогематологии. Выявлено преобладание случаев параллельно протекающего мукозита различной степени во 2-й группе (у 22 (58 %) из 38 пациентов) по сравнению с 1-й группой, в которой подобное осложнение не встречалось ни у одного больного ($p < 0,05$). Для энтеропатии не обнаружено статистически значимых различий.

Рентгенологическая картина у большинства пациентов 1-й группы была представлена снижением воздушности легочной ткани по типу «матового стекла», этот признак поражения интерстиции наблюдался у такого же числа пациентов 2-й группы – у 27 (71 %). Выявлены различия в наличии инфильтративных изменений (у 8 (21 %) пациентов 1-й группы и у 20 (53 %) пациентов 2-й группы; $p = 0,04$) и утолщения стенок бронхов (у 3 (8 %) пациентов 1-й группы и у 16 (42 %) пациентов 2-й группы; $p = 0,01$). Другими рентгенологическими находками стали очаговые уплотнения в сочетании с изменениями по типу «матового стекла» и без них (у 11 (29 %) пациентов 1-й группы

и у 20 (53 %) пациентов 2-й группы; $p = 0,36$), выпот в плевральной полости (у 6 (6 %) пациентов 1-й группы и у 11 (29 %) пациентов 2-й группы; $p = 0,17$), мозаичность легочной вентиляции (у 2 (5 %) пациентов 1-й группы и у 9 (24 %) пациентов 2-й группы; $p = 0,22$),

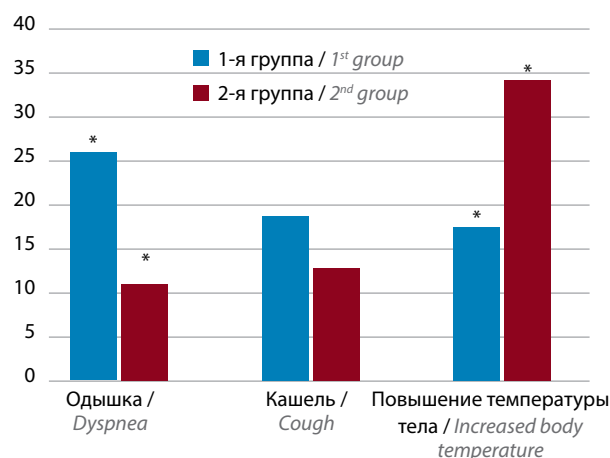


Рис. 2. Спектр клинических проявлений у пациентов двух групп. * $p < 0,05$
Fig. 2. Clinical manifestation spectrum in patients of both groups. * $p < 0,05$

впервые возникшие ретикулярные изменения (у 11 пациентов 1-й группы и у 3 пациентов 2-й; $p = 0,10$) (см. рис. 1, рис. 3).

У 10 (26 %) пациентов 1-й группы и у 8 (21 %) пациентов 2-й группы в момент развития осложнения наблюдались рентгенологические и/или эхокардиографические признаки повышения давления в легочной артерии как со снижением после разрешения эпизода (у 3 и 1 больного соответственно), так и с последующим сохранением легочной гипертензии в отдаленные сроки (у 7 пациентов в каждой группе).

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 ($p = 0,01$). Средний уровень лейкоцитов в 1-й группе составил $6 (0,12-25,3) \times 10^9/\text{л}$, во 2-й группе — $2,5 (0-32,9) \times 10^9/\text{л}$. Средний уровень С-реактивного белка в 1-й группе — $52,4 (0,3-308,5)$ мг/л, во 2-й группе — $146,7 (19,55-333,7)$ мг/л. Средний уровень эозинофилов в относительных величинах в 1-й группе составил $3,6 (0-12)$ %, во 2-й группе — $1,75 (0-9,1)$ %. Средний уровень креатинина в 1-й группе — $0,085 (0,045-0,138)$ ммоль/л, во 2-й группе — $0,071 (0,035-0,117)$ ммоль/л. В уровнях аланинаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы статистически значимых различий не выявлено (см. рис. 1).

Выполнение функции внешнего дыхания в момент развития осложнения было доступно не всем пациентам, поэтому в исследовании не удалось сравнить объемные и скоростные показатели, а также уровни диффузионной способности легких в двух группах. Однако у всех 10 пациентов с токсическим поражением, которым была выполнена функция внешнего дыхания, выявлялись признаки рестрикции.

Важными и интересными представляются результаты оценки 30- и 100-дневной летальности в обеих группах. В 1-й группе в первые 30 дней умерли 4 (11 %) пациента: 2 — через 6 дней от развития осложнения,

1 — через 13 дней, 1 — через 22 дня. Во 2-й группе умерли 7 (18 %) пациентов в сроки от 7 до 25 дней. С 30-го по 100-й дни во 2-й группе умерли еще 9 (24 %) пациентов (в сроки от 31 до 87 дней), а в 1-й группе летальных случаев не зафиксировано.

При проведении ROC-анализа рентгенологические изменения не продемонстрировали высокие чувствительность и специфичность для лекарственно-опосредованного токсического поражения легких (площадь под ROC-кривой (AUC) для показавших статистическую значимость инфильтративных изменений и изменений стенок бронхов как критериев исключения составила 0,342 и 0,329 соответственно). При описанных ранее различиях в клинических проявлениях наибольшую специфичность продемонстрировало повышение температуры тела как критерий исключения для токсического процесса (AUC 0,270). Для одышки была выявлена высокая чувствительность при невысокой специфичности (AUC 0,703).

Выделенные ранее среди лабораторных показателей уровни С-реактивного белка и лейкоцитов оказались в меру чувствительны для токсического процесса, однако специфичность для них, как и для других анализируемых прогностических признаков, была невелика (AUC 0,205 и 0,818 соответственно) (рис. 4, а).

Все факторы, продемонстрировавшие статистическую значимость для токсического поражения, были проанализированы в рамках нашей собственной разработки — единой балльной модели, названной ТОКС12 (табл. 4).

Для ROC-кривой модели ТОКС12 AUC составила 0,962 (рис. 4, б). Анализ границ продемонстрировал, что у пациентов, имеющих < 5 баллов, токсическое поражение маловероятно по сравнению с инфекционным; число баллов от 5 до 7 включительно показывает среднюю вероятность того, что процесс носит токсический характер, ≥ 8 баллов — высокую вероятность пневмотоксичности.

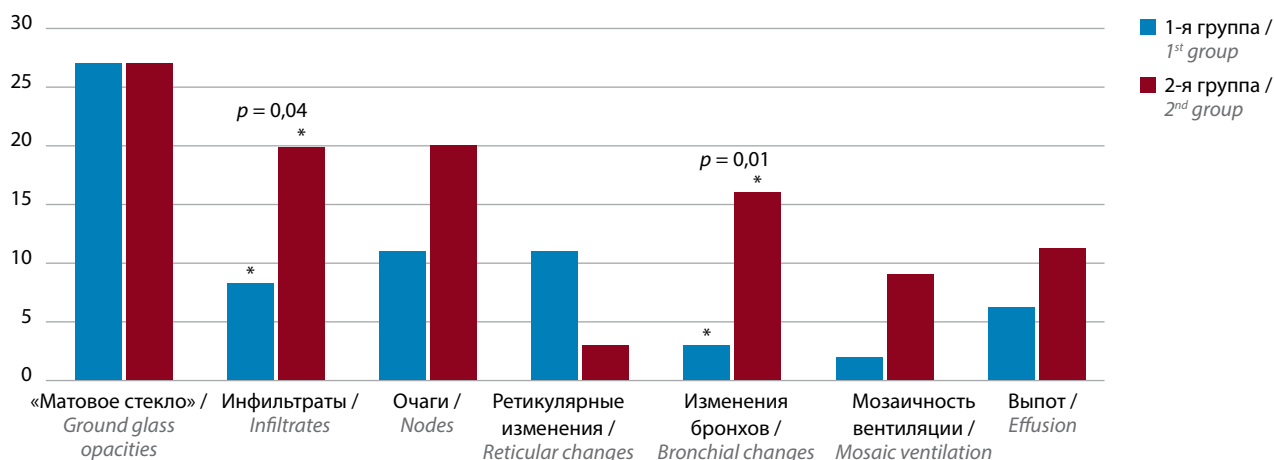


Рис. 3. Спектр рентгенологических изменений у пациентов двух групп. * $p < 0,05$
Fig. 3. Radiological abnormalities in patients of both groups. * $p < 0,05$

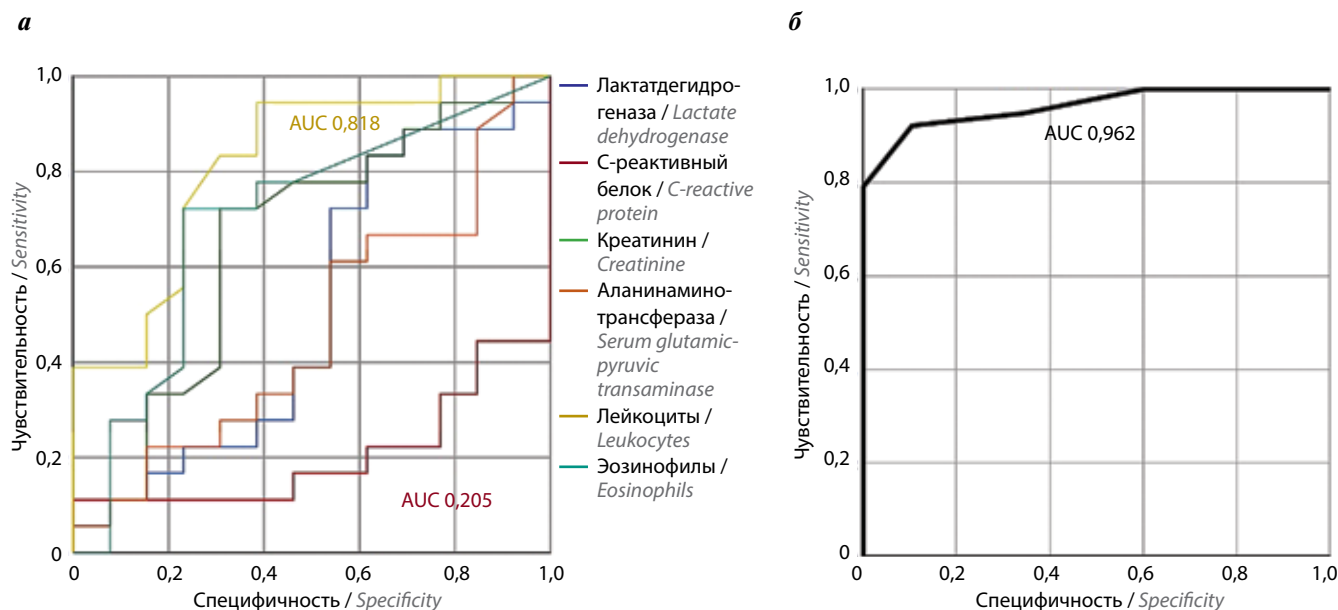


Рис. 4. ROC-кривые: а — лабораторных показателей для пациентов с токсическим поражением легких; б — модели ТОКС12. AUC — площадь под ROC-кривой

Fig. 4. ROC-curves: a — of laboratory parameters for patients with toxic lung lesion; б — for TOX12 model. AUC — area under the ROC curve

Обсуждение

Полученные результаты согласуются с данными современных публикаций о токсических и инфекционных поражениях легких у онкогематологических пациентов и дают новую информацию о течении пневмотоксичных процессов.

Так, В. Harris и А. I. Geyer описали типичную неспецифическую респираторную симптоматику, включающую одышку, кашель, боль в грудной клетке и гемофтизис как проявление инфекционных и неинфекционно-воспалительных состояний, а также самого неопластического процесса и поражения крупных и мелких сосудов [1]. В нашем исследовании у пациентов были выявлены все эти клинические проявления, кроме гемофтизиса, а также наблюдалось повышение температуры тела, которое авторы не рассматривают в своей работе. Они также указали на то, что такие рентгенологические изменения, как консолидация легочной ткани, изменения по типу «матового стекла» и инфильтративные изменения, могут встречаться при широком спектре причин — от острых и хронических инфекций до лекарственного и лучевого поражения, а также при идиопатических процессах, в то время как очаговые изменения для токсического поражения нехарактерны [1]. Полученные результаты нашего исследования подтверждают эти данные.

Р. Conte и соавт. отметили важность сбора анамнеза, несмотря на то что в группе их пациентов не было выявлено значимых предрасполагающих факторов риска, а также не установлена хронологическая взаимосвязь между приемом препарата и развитием осложнения [6]. Проанализированные в нашем исследовании данные также не выявили факторов риска со стороны дыхательной системы и статистически

значимых различий в сроках развития токсического и инфекционного поражения. Однако были получены результаты, указывающие, с одной стороны, на общность патогенеза токсических реакций с аллергической и аутоиммунной патологией, а значит, на возможные общие маркеры, с другой стороны — на ценность сбора полноценного анамнеза.

Есть данные литературы, свидетельствующие о том, что токсические легочные реакции можно выявить с помощью сывороточных маркеров, характерных для других интерстициальных заболеваний легких: фактора Krebs von Lungen 6 и TARC [7, 8]. Эти предположения требуют дальнейшего исследования в клинической практике, как и другие возможные биомаркеры, которые участвуют в патогенезе развития пневмотоксичности и могут быть оценены с использованием имеющихся на настоящий момент лабораторных диагностических систем.

Ни в одной из отечественных или зарубежных работ не встречается оценка связи лекарственно-индуцированного поражения легких с проведенной алло-ТГСК. Полученные нами данные позволяют предположить, что возникновение изменений в первые 30 дней после алло-ТГСК с высокой долей вероятности исключает их лекарственно-опосредованную природу и предполагает развитие легочной инфекции. Также полученные данные могут указывать как на отсутствие системного влияния алло-ТГСК на риск развития пневмотоксических реакций, так и на разность патогенеза протекающих процессов, поскольку наибольший риск инфекционных осложнений связан с цитопенией как следствием применяемой терапии, а не с прямыми и иммуноопосредованными механизмами влияния препарата на клетки.

Таблица 4. Факторы, вошедшие в модель для дифференциальной диагностики токсического поражения ТОКС12, и присвоенные им баллы**Table 4.** Factors included in the TOX12 model for differential diagnosis of toxic injury and their scores

Показатель Parameter	Балл Score
Диагноз лимфомы Lymphoma diagnosis	1
Анамнез аллергии или аутоиммунного заболевания History of allergy or autoimmune disease	1
Срок после алло-ТГСК более 30 дней Time after allo-HSCT more than 30 days	1
Наличие одышки Presence of dyspnea	1
Отсутствие повышения температуры тела Fever absence	1
Отсутствие параллельно протекающего мукозита No concomitant mucositis	1
Отсутствие локальных инфильтративных изменений по данным компьютерной томографии органов грудной клетки Absence of local infiltrative changes according to chest computed tomography	1
Отсутствие измененных стенок бронхов по данным компьютерной томографии органов грудной клетки Absence of altered bronchial walls according to chest computed tomography	1
Уровень С-реактивного белка ниже верхней границы нормы C-reactive protein level below the upper limit of normal	1
Уровень креатинина больше верхней границы индивидуальной нормы Creatinine level is above the upper limit of the individual norm	1
Уровень лейкоцитов выше нижней границы нормы The leukocytes level is above the lower limit of normal	1
Уровень эозинофилов больше верхней границы нормы Eosinophils are above the upper limit of normal	1

Примечание. Алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. Allo-HSCT — allogeneic hematopoietic stem cells transplantation.

Наравне с другими авторами [9, 10] P. Conte и соавт. описали неспецифические клинические и рентгенологические характеристики пневмотоксичности, указали на необходимость оценки клинического анализа крови и некоторых лабораторных показателей сыворотки и выполнение функции внешнего дыхания (не только спирометрии, но и оценки диффузии газов (DLCO)), хоть и отметили, что эти критерии неспецифичны [6].

Другие диагностические алгоритмы для заболеваний легких, в том числе для пациентов с гемобласто-

зами и непосредственно лекарственно-индуцированным поражением, также включают оценку функции внешнего дыхания как один из ранних неинвазивных методов [1, 4]. Несмотря на то что на данный момент не проведены достаточно масштабные исследования по оценке чувствительности и специфичности этого метода для диагностики в момент развития осложнения [11], авторы считают его выполнение желательным для всех пациентов до начала терапии и регулярно в процессе лечения. Это позволит не только предположить этиологию процесса (поскольку токсические поражения демонстрируют преимущественно рестриктивный тип нарушения вентиляции, в отличие от инфекционных, которые в начале развития характеризуются обструктивными нарушениями), но и оценить степень поражения легких в рамках коморбидности при выборе интенсивности терапии (как при выборе режима кондиционирования перед алло-ТГСК). В той же степени, вероятно, определение функции внешнего дыхания будет полезно и при принятии решения о возобновлении введения препарата, однажды вызвавшего токсическое или аутоиммунное поражение легких.

Эхокардиография входит в стандарты диагностики большинства легочных заболеваний и важна для оценки вовлеченности сердечно-сосудистой системы в токсический процесс. Однако ее возможности в дифференциальной диагностике легочной патологии различной этиологии еще должны быть подробно исследованы.

Полученные данные о ранней летальности, не представленные ранее ни в одном из отечественных или зарубежных исследований, указывают на то, что, хотя общая ранняя летальность и ниже при лекарственно-индуцированном поражении легких, чем при инфекционном, она подразумевает риск гибели пациента уже в первые дни, что требует верной диагностики для активного раннего вмешательства. Для этого в настоящей работе предложена шкала вероятности развития токсического поражения легких, названная ТОКС12. Она содержит неспецифичные для пневмотоксичности маркеры, поэтому требуется проспективная валидация этой модели на больших выборках.

Заключение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали статистически значимые различия между группами в анамнестических данных, клинических проявлениях, рентгенологической картине, а также в некоторых лабораторных показателях. Предложенная шкала, продемонстрировавшая высокие чувствительность и специфичность, может позволить эффективно осуществлять дифференциально-диагностический подход. Ее преимущество в том, что включенные в нее методы исследования являются общедоступными и могут на ранних этапах помочь лечащему врачу сориентироваться в дальнейшем направлении и объеме обследований. Однако необходим дальнейший поиск новых специфичных маркеров пневмотоксичности.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Harris B., Geyer A.I. Diagnostic Evaluation of pulmonary abnormalities in patients with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplantation. *Clin Chest Med* 2017;38(2):317–31. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.12.008
- Kubo K., Azuma A., Kanazawa M. et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Investig* 2013;51(4):260–77. DOI: 10.1016/j.resinv.2013.09.001
- Shannon V.R., Anderson R., Blidner A. et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of immune-related adverse events: pulmonary toxicity. *Support Care Cancer* 2020;28(12):6145–57. DOI: 10.1007/s00520-020-05708-2
- Утешева К.И., Валиев Т.Т., Игнатенко О.А. и др. Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после терапии ниволумабом у пациента с лимфомой Беркитта. *Онкогематология* 2023;18(1):121–5. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-121-125.
Utesheva K.I., Valiev T.T., Ignatenko O.A. et al. A clinical case of immune-mediated pneumonitis after nivolumab in a patient with Burkitt lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(1):121–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-121-125
- Янбухтина В.Р., Моисеев И.С., Трофимов В.И. и др. Частота встречаемости и клиническая картина лекарственно-индуцированных поражений легких у онкогематологических пациентов. *Практическая пульмонология* 2021;(3). DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12421
Yanbukhtina V.R., Moiseev I.S., Trofimov V.I. et al. Frequency and clinical presentation of drug-induced lung disease in oncohematological patients. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology* 2021;(3). (In Russ.). DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12421
- Conte P., Ascierto P.A., Patelli G. et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO Open* 2022;7(2):100404. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100404
- Орлова Г.П., Суркова Е.А., Лапин С.В. Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких. *Пульмонология* 2016;26(2):180–5. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-180-185
Orlova G.P., Surkova E.A., Lapin S.V. Markers of exogenous interstitial lung disease activity. *Pulmonologiya = Pulmonology* 2016;26(2):180–5. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-180-185
- Yamane H., Ochi N., Nagasaki Y. et al. Drug-induced interstitial lung disease in the treatment of malignant lymphoma as a potential diagnostic marker: a comparison of serum Krebs von Lungen-6 and thymus and activation-regulated chemokine/CC chemokine ligand 17. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:1457–65 DOI: 10.2147/TCRM.S169824
- Akash J., Shannon V.R., Sheshadri A. Pneumonitis after precision oncology therapies: a concise review. *J Immunother Precis Oncol* 2018;1(1):26–37. DOI: 10.4103/JIPO.JIPO_9_18
- Spagnolo P., Bonniaud P., Rossi G. et al. Drug-induced interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2022;60(4):2102776. DOI: 10.1183/13993003.02776-2021
- Bui A., Han S., Alexander M. et al. Pulmonary function testing for the early detection of drug-induced lung disease: a systematic review in adults treated with drugs associated with pulmonary toxicity. *Int Med J* 2020;50(11):1311–25. DOI: 10.1111/imj.14647

Вклад авторов

В.Р. Янбухтина: анализ полученных данных, написание текста статьи;
И.С. Зюзгин, Т.В. Шнейдер, А.А. Зверькова, И.А. Боровичков, Г.Б. Кучма, Л.В. Стельмах, А.Г. Смирнова, Ю.Ю. Власова, Е.В. Морозова: получение данных для анализа;
П.К. Хорошева: анализ рентгенологических материалов;
Е.А. Кулагин: получение данных для анализа, обзор литературы по теме статьи;
Ю.Д. Рабик: обеспечение и анализ функциональных исследований;
И.С. Моисеев, В.И. Трофимов: разработка дизайна исследования, ведение работы на всех этапах.

Authors' contributions

V.R. Yanbukhtina: analysis of the data obtained, article writing;
I.S. Zyuzgin, T.V. Shneyder, A.A. Zver'kova, I.A. Borovichkov, G.B. Kuchma, L.V. Stel'makh, A.G. Smirnova, Yu.Yu. Vlasova, E.V. Morozova: obtaining data for analysis;
P.K. Khorosheva: analysis of radiological data;
E.A. Kulagin: obtaining data for analysis, review of publications on the article topic;
Yu.D. Rabik: provision and analysis of functional studies;
I.S. Moiseev, V.I. Trofimov: study design development, work at all stages.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Р. Янбухтина / V.R. Yanbukhtina: <https://orcid.org/0000-0001-6042-8883>
И.С. Зюзгин / I.S. Zyuzgin: <https://orcid.org/0000-0001-9597-4593>
Т.В. Шнейдер / T.V. Shneyder: <https://orcid.org/0000-0002-7417-4025>
П.К. Хорошева / P.K. Khorosheva: <https://orcid.org/0000-0002-8140-1855>
Г.Б. Кучма / G.B. Kuchma: <https://orcid.org/0000-0002-2063-8859>
Е.А. Кулагин / E.A. Kulagin: <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>
А.Г. Смирнова / A.G. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0002-2814-7683>
Ю.Ю. Власова / Yu.Yu. Vlasova: <https://orcid.org/0000-0002-7762-0107>

Е.В. Морозова / E.V. Morozova: <https://orcid.org/0000-0003-0752-0757>
Ю.Д. Рабик / Yu.D. Rabik: <https://orcid.org/0000-0002-7114-8489>
И.С. Моисеев / I.S. Moiseev: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>
В.И. Трофимов / V.I. Trofimov: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Все пациенты или их родители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia.

All patients or their parents signed informed consent to participate in the study.