

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н., профессор
Трофимов Василий Иванович

д.м.н., доцент
Моисеев Иван Сергеевич

Санкт-Петербург
2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4	
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ		
1.1 Изменения в легких у пациентов с гемобластозами	14	
1.2 Патогенез лекарственно-индуцированного поражения легких	16	
1.3 Клиника и морфология лекарственно-индуцированного поражения легких	19	
1.4 Диагностика и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения легких	22	
1.5 Лечение лекарственно-индуцированного поражения легких	26	
1.6 Заключение	28	
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ		29
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ		
3.1 Клиническое течение и результаты инструментально-лабораторных исследований у пациентов с лекарственно-индуцированным поражением легких	35	
3.2 Дифференциальная диагностика лекарственно-индуцированного поражения легких с легочными инфекциями	53	
3.3 Отдельные клинические случаи	67	
3.4 Последствия лекарственно-индуцированного поражения легких ...	70	
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ		75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84	

ВЫВОДЫ	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	91

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Онкологические заболевания являются значимой проблемой в современном мире, поскольку затрагивают все слои населения и различные возрастные группы как в развитых, так и в развивающихся странах. По данным Всемирной Организации Здравоохранения злокачественные новообразования входят в пятерку лидирующих причин смерти по всему миру [158]. Считается, что их растущая с середины 20 века распространенность связана с процессом активного развития производства и экономики. В связи с этим, а также в силу роста численности населения и увеличения продолжительности жизни, в ближайшие десятилетия ожидается дальнейшее повышение частоты развития онкологических заболеваний [7, 143].

Значительную часть всех неопластических процессов в Российской Федерации составляют опухолевые заболевания системы крови - на них приходится до 33% всех злокачественных новообразований людей до 30 лет; в популяции лиц от 30 до 59 лет по частоте развития они уступают лишь опухолям репродуктивных органов, кожи и легких [11]. Среди препаратов, применяемых при лечении гемобластозов, встречается множество пневмотоксичных лекарственных средств, включая моноклональные антитела, некоторые представители которых за несколько десятилетий применения в различных сферах медицины, успели продемонстрировать значительную легочную токсичность [21, 110]. Большая распространенность онкогематологических заболеваний влечет за собой более частое применение химиотерапевтических и таргетных препаратов, появление новых потенциально более токсичных комбинаций для преодоления резистентности, что закономерно увеличивает частоту наблюдаемых лекарственно-опосредованных нежелательных явлений [96, 136]. Также наряду с повышением эффективности

проводимой терапии актуален вопрос качества жизни пациентов, проходящих лечение [1, 67].

Проблема лекарственной токсичности особенно важна именно в онкогематологии, так как химиотерапевтические режимы включают высокие дозы препаратов, поскольку хирургические методы лечения не применимы, а использование лучевой терапии показано только при отдельных нозологических формах. Высока частота рефрактерности и рецидивов гемобластозов, поэтому пациенты получают несколько линий терапии с различными пневмотоксичными препаратами, в том числе с накопительным повреждающим действием [121, 79, 106].

Вопрос лекарственной токсичности всегда сложен, поскольку возникает на стыке специальностей, требует от врача мультидисциплинарного подхода, глубоких знаний по смежным дисциплинам. Компетенции по диагностике и лечению осложнений со стороны отдельных органов и систем не регламентированы - эта задача ложится на плечи как гематолога, так и врача узкой специальности (в случае поражения легких - пульмонолога). Поэтому важным является детальное изучение развивающихся нежелательных явлений и широкое информирование о них специалистов всех профилей, вовлеченных в процесс ведения пациента с онкогематологическим заболеванием, для их раннего выявления, а значит и своевременного принятия решений по дальнейшей тактике лечения.

Немногочисленные отечественные публикации, посвященные пневмотоксичности лекарственных средств у пациентов онкогематологического профиля, в основном, ограничиваются описательным характером: это обзоры литературы по теме и рассуждения о патогенезе и морфологии наблюдаемых явлений, а также единичные клинические случаи и оригинальные исследования [6, 8, 15-16, 24, 26, 29, 31-33]. Зарубежные данные также в большинстве своем теоретические, но многие из них сопровождаются клиническими случаями развития лекарственно-индуцированного поражения

при использовании различных препаратов, встречаются и отдельные когортные исследования [34, 55, 57-58, 81-82, 124]. Это, по всей вероятности, связано с тем, что частота развития лекарственно-индуцированного поражения легких и его характерные черты малоизучены. Должный уровень мультидисциплинарного взаимодействия не достигнут, что влечет за собой сложности в сборе и систематизации информации. Затруднена и дифференциальная диагностика этого состояния - проявления пневмотоксичности и 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. Именно поэтому исследование вопросов легочной токсичности лекарственных препаратов у этих пациентов является крайне актуальным.

Степень разработанности темы

Не существует признанных мировых консенсусов с критериями диагностики поражения легких различной этиологии, алгоритмом обследования пациента для подтверждения лекарственной природы наблюдаемых клинических или рентгенологических изменений. Современные публикации отечественных и зарубежных авторов предлагают недостаточно специфичные методы диагностики, а подтверждение диагноза лекарственно-индуцированного поражения легких достигается лишь методом исключения и терапии *ex juvantibus* [22, 56, 107, 136]. Также нет утвержденных рекомендаций по объему обследования дыхательной системы до начала пневмотоксичной терапии, кратности и объему обследования в процессе получения препаратов, способных вызвать лекарственно-индуцированное повреждение легких, длительности наблюдения после завершения курса и перенесенного нежелательного явления.

Полное обследование пациента с исключением других причин поражения легких может занять длительное время, которое критически важно сократить

при всех интерстициальных процессах в легких, поскольку их развитие уже на ранних сроках может вызвать необратимые изменения в виде фиброза со стойкой утратой функции и снижением качества жизни, а в некоторых случаях - с летальным исходом [91, 118, 138]. Гистологическая верификация диагноза затруднена у пациентов онкогематологического профиля - проведение оперативных вмешательств несет в себе риски из-за изменений, происходящих на фоне основного заболевания или в результате его лечения [69].

В отечественной литературе тема лекарственно-индуцированного поражения легких наиболее подробно освещена О.Д. Остроумовой и коллегами. Их современные публикации отличаются глубоким подходом к проблеме, с отражением спектра вероятных патогенетических механизмов развития осложнения, особенностей клинического течения пневмотоксичности, вызванной различными препаратами, и описанием возможностей диагностики и лечения [20-23]. Среди зарубежных авторов, чьи работы являются наиболее значимыми в вопросе лекарственно-индуцированного поражения легких, можно выделить мультидисциплинарный коллектив итальянских экспертов под руководством Р. Conte, опубликовавший рекомендации по диагностике и лечению осложнения, выведенные в результате масштабного анализа имеющихся данных с описанием всех аспектов пневмотоксичности [56]. Также следует отметить S. Skeoch, которая не только составила собственный системный обзор имеющихся мировых данных, касающихся лекарственно-индуцированного поражения легких, в коллаборации с коллегами из различных учреждений Великобритании, но и участвовала в оценке качества диагностики пневмотоксичности европейскими практикующими специалистами [66, 136].

С учетом актуальности и, в особенности, сложности и недостаточной изученности этого вопроса, очень важным представляется дальнейший детальный анализ и систематизация имеющихся данных для выявления закономерностей течения лекарственно-индуцированного поражения легких и разработки рекомендаций по диагностике и лечению этого состояния.

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

Задачи исследования:

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.

Объектом исследования стали больные с лекарственно-индуцированным поражением легких при использовании лекарственных средств, применяемых в лечении гемобластозов.

Предмет исследования - данные анамнеза и результаты лабораторно-инструментального обследования пациентов.

Научная новизна:

1. Впервые в стране были проанализированы и систематизированы данные пациентов с лекарственно-индуцированными поражениями легких нескольких клиник в условиях применения современных противоопухолевых схем терапии Российской Федерации.
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 и наблюдения больных с развившимся нежелательным явлением со стороны легких.

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 atopической 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.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Исследованы основные клинические, рентгенологические и лабораторные характеристики лекарственно-индуцированного поражения легких, позволяющие более полно понимать развитие этого осложнения у онкогематологических пациентов.

Разработана шкала диагностики ТОКС12, включающая данные анамнеза, клинические проявления, рентгенологические изменения и отклонения в лабораторных показателях, позволяющая персонифицированно оценивать вероятность развития пневмотоксичности и проводить дифференциальную диагностику между поражением легких в рамках неинфекционного лекарственно-опосредованного поражения легких и инфекционного процесса 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

Научная методология исследования основана на системном подходе к проблеме различных вариантов поражения легких в рамках терапии гемобластозов с рассмотрением клинического течения, возможностей диагностики и дифференциальной диагностики лекарственно-индуцированного поражения легких, а также его отдаленных последствий с применением методов научного познания. В работе использовались клинические, общенаучные (наблюдение, ретроспективный и проспективный анализ, синтез, построение гипотез) и статистические методы исследования.

Апробация и реализация результатов работы

Результаты диссертационного исследования были представлены на всероссийских и международных 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); опубликованы в журналах “Практическая пульмонология” №3 2022 года, “Онкогематология” №2 2023 года.

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

Автором диссертации были определены цели и задачи исследования, разработан его дизайн и алгоритм оценки данных. Автор работы лично участвовала в анализе медицинской документации и наборе пациентов с лекарственно-индуцированным поражением легких и с инфекционным поражением легких, их лечении, обследовании бронхолегочной системы и оценке качества жизни пациентов в отдаленные сроки после развития пневмотоксичности. Автор самостоятельно разработала шкалу дифференциальной диагностики неинфекционного лекарственно-индуцированного поражения легких и легочных инфекций. Автором работы лично создана база данных и проведена их статистическая обработка, проанализированы полученные результаты, на основании которых сделаны выводы и сформулированы практические рекомендации.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, отражающей общую характеристику больных и методы исследования, главы из 3 разделов, 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Изменения в легких у пациентов с гемобластозами

Пациенты с опухолевыми заболеваниями системы крови подвержены множеству системных реакций, протекающих на фоне неопластического процесса. Среди них - и изменения, происходящие в легких. Их спектр широк: от проявлений самого гемобластоза в легочной ткани до патологии, связанной с системными инфекциями и полиорганной недостаточностью [27, 38, 46].

Самым частым вариантом поражения легких у пациентов с гемобластозами являются инфекции [62, 146]. Их риск особенно высок в связи с наличием у данной группы пациентов поражения костного мозга с развитием недостаточности лейкоцитарного ростка кроветворения, применения химиотерапии, включающей иммуносупрессорные препараты, а также проведением процедуры трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), сопровождающейся реакцией “трансплантат против хозяина” (РТПХ), препятствующей восстановлению нормального иммунного статуса [38, 115]. Мукозит, как одно из осложнений терапии, и наличие центрального венозного катетера, являясь входными воротами для инфекционных агентов, увеличивают риск системных и легочных инфекций у пациентов с гемобластозами [35, 68, 115]. Среди этиологических агентов, поражающих легочную ткань, чаще всего обнаруживаются разнообразные бактерии, а также грибы (в частности, рода *Aspergillus*) и вирусы (цитомегаловирус и респираторные вирусы, вызывающие у пациентов с нейтропенией не только поражение верхних дыхательных путей, но и экссудативный бронхиолит и пневмонию, COVID-19) [38, 63, 163].

Несмотря на распространенность инфекционного поражения легких у пациентов с гемобластозами и обусловленную им смертность больных, неинфекционные причины изменений в легких являются не менее грозными осложнениями, летальность при их развитии может достигать 50% [46].

Эти причины включают в себя:

- поражение легких в рамках гемобластоза: инфильтрация опухолевыми клетками, особенно актуальная для лимфом, но также встречающееся при острых лейкозах; изменения в рамках гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза; накопление продуктов обмена неопластических клеток при амилоидозе, ассоциированном с множественной миеломой [40, 101, 131];
- вовлеченность легких в сердечно-сосудистые процессы (сердечная недостаточность с отеком легких, тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей, веноокклюзионная болезнь легких) [48, 52, 71, 86];
- диффузное альвеолярное кровотечение (диффузная альвеолярная геморрагия) - синдром, включающий в себя респираторную симптоматику с лихорадкой, рентгенологические признаки диффузного альвеолярного поражения ткани легких и обнаружение в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) признаков кровотечения в отсутствие инфекции [114, 139, 159];
- TRALI-синдром (острое повреждение легких, связанное с гемотрансфузией) - развитие в процессе трансфузии компонентов крови или в первые 6 часов после нее некардиогенного отека легких с дыхательной недостаточностью [128, 132, 156];
- синдром приживания трансплантата, проявляющийся некардиогенным отеком легких, манифестирующим с гипоксии и диффузных легочных инфильтратов по данным рентгенологических методов исследования, в сочетании с неинфекционным повышением температуры тела, эритематозной сыпью, энцефалопатией и нарушением функции печени и почек [62, 108];
- облитерирующий бронхиолит как проявление легочной формы РТПХ [41, 151];
- поражение легких при лучевой терапии, проявляющееся лучевым пневмонитом с трансформацией в постлучевой фиброз [37, 73];

- лекарственно-индуцированное поражение легких [38, 46].

Некоторые авторы выделяют идиопатическую пневмонию, криптогенную ограничивающуюся пневмонию и эозинофильную пневмонию как отдельные формы легочного поражения [46, 150], однако представляется нецелесообразным рассматривать в рамках одной классификации клинические и морфологические формы легочного поражения, поскольку каждый из этих паттернов может быть проявлением нескольких нозологий.

Таким образом, перечень патологических состояний, вовлекающих легкие, у пациентов с гемобластомами обширен, однако не существует их единой унифицированной классификации, а потому и разграничение этих процессов в клинической практике нередко затруднено.

1.2 Патогенез лекарственно-индуцированного поражения легких

Для понимания клинического течения, возможностей диагностики и лечения исследуются патогенетические механизмы, связанные с повреждением легочной ткани при лекарственно-индуцированном поражении легких (ЛИПЛ). Эти исследования преимущественно представлены экспериментами на животных, встречаются лишь единичные публикации о выявлении конкретных маркеров у пациентов. Считается, что различные препараты могут воздействовать на легочную ткань через разнообразные механизмы повреждающего действия [22, 99]. Все они принципиально разделяются на прямые цитотоксические и иммуноопосредованные [107, 119].

Так, при применении блеомицина на животных моделях отмечались изменения в структуре и функции альвеолоцитов I типа с последующим нарушением функции сурфактанта и механики альвеол в виде микроателектазов, что приводило к еще большему повреждению альвеолярных клеток и прогрессирующему со временем уменьшению эффективной площади вентиляции [88]. Эти изменения являются основой не только для острого повреждения легких, но и для формирования фиброза вследствие необратимого коллапса альвеол с разрастанием гиперплазированных эпителиальных клеток,

фибробластов и скоплением коллагена [102, 76]. Считается, что повреждение альвеолоцитов в этом случае опосредованно образованием активных форм кислорода (АФК). Вероятно, именно из-за этого легкие, как орган с наиболее высоким содержанием кислорода, становится мишенью для токсического действия блеомицина. Также во всех тканях организма за исключением легких и кожи существует фермент, инактивирующий препарат - гидролаза, отсутствие которой определяет повреждающее действие именно в их тканях [59].

Использование метотрексата также вызывает высвобождение АФК и провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α , эндотелин-1, малоновый диальдегид, миелопероксидазу и каспазу-3 [92]. Активация каспазного каскада запускает апоптоз клеток, а действие провоспалительных цитокинов усугубляет процесс их разрушения. Повреждение тканей через механизмы апоптоза вызывают и ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) [160].

Системное высвобождение цитокинов, вызванное гемцитабином, может приводить не только к прямому повреждающему действию на клетки легочной ткани, но и к синдрому капиллярной утечки с развитием отека легких [135]. Таким же образом некардиогенный отек легких вследствие эндотелиальной дисфункции и повышенной проницаемости капилляров могут вызвать цитарабин [9] и ингибиторы mTOR [50].

Механизм пневмотоксичности некоторых химиотерапевтических препаратов остается неизвестным, как в случае с бусульфаном и флударабином, которые, как считается за неимением данных об опосредующих повреждение молекулярных путях и с учетом обнаружения в гистологических препаратах от отдельных пациентов признаков гранулематоза, вызывают легочные изменения по механизму гиперчувствительности [22, 105].

Наконец, препараты биологической терапии, эффект которых связан с влиянием на иммунные реакции в организме, обладают иммуноопосредованной пневмотоксичностью [36].

Так для ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ), с учетом их фармакологического действия, предполагается 4 основных механизма повреждения:

- повышение активности Т-клеток против здоровых клеток организма;
- повышение уровней уже существующих аутоантител;
- повышение уровней воспалительных цитокинов;
- усиление комплемент-зависимого воспаления, связанного со связыванием моноклональных антител с соответствующими рецепторами на нормальных тканях [120].

Все эти звенья патогенеза сходны с таковыми при аутоиммунных заболеваниях, а потому вызываемый ИИКТ пневмонит может быть назван аутоиммунным и рассматриваться в соответствующем контексте [49, 113].

Среди всех иммуноопосредованных нежелательных явлений, развивающихся при применении ИИКТ, именно пневмонит является самым тяжелым и жизнеугрожающим [80, 112, 122], однако не до конца ясно, с чем связано настолько выраженное действие препаратов этой группы на легочную ткань.

Также пневмотоксичные реакции могут быть опосредованы не только разрушающим действием препарата на клетки, но и нарушением репаративных процессов. При применении ингибиторов тирозинкиназ, блокирующих фосфорилирование рецептора эпидермального фактора роста, нарушается регенерация и пролиферация поврежденных клеток легочного эпителия, что проявляется нарушением структуры и функции [117]. Это определяет не только их собственную токсичность, но и потенцирующее действие при сочетанном применении с другими пневмотоксичными факторами [111, 153].

Некоторые препараты (кармустин, блеомицин) обладают дозозависимой пневмотоксичностью, другие проявляют свое повреждающее действие вне зависимости от суточной дозы и продолжительности лечения [5, 74, 81, 145]. Иногда могут наблюдаться отсроченные реакции (до нескольких месяцев), которые, как полагают, связаны с процессом восстановления иммунного

статуса в процессе лечения гемобластоза и, следовательно, полноценной реакции неинфекционного воспаления на пневмотоксичный агент [94, 96].

Таким образом, ЛИПЛ - полиморфный процесс, вызванный препаратами различных групп с разнообразными патогенетическими путями, более глубокое понимание которых может иметь важное значение для практической медицины.

1.3 Клиника и морфология лекарственно-индуцированного поражения легких

Частота развития ЛИПЛ при применении химиотерапевтических и таргетных препаратов колеблется от доли процента до более, чем половины, пациентов в зависимости от конкретного действующего вещества и их сочетания (см. табл. 1) [5, 22, 72, 80, 105, 106].

Таблица 1 - Распространенность ЛИПЛ при различных вариантах лечения

Препараты	Частота развития ЛИПЛ
Блеомицин	3–40%
Цитарабин	13%
Ингибиторы иммунных контрольных точек	5-15% в монотерапии 30–55% при сочетании
Ингибиторы тирозинкиназ	5-35% плеврального выпота ~1,5% пневмонита (до 5% при применении дувелисиба)
Ингибиторы mTOR	9,5% для сиролимуса 2,5-58% для эверолимуса
Метотрексат	1-33%
Флударабин	8,6%
Ритуксимаб	3-10%
Бусульфан	2,5-43%
Гемцитабин	0,6-7,6%

Реакция на любые лекарственные средства, включая те, которые применяются у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови, может проявляться: синдромом нарушения дыхания (центрального или периферического генеза), легочной эозинофильной инфильтрацией, бронхиальной астмой, облитерирующим брохиолитом, интерстициальным пневмонитом, некардиогенным отеком легких, легочными васкулопатиями, лекарственно-индуцированной системной красной волчанкой с поражением легких, плевральным выпотом; также среди изменений наблюдаются фиброз и медиастинальная лимфаденопатия [3]. При этом реакции, протекающие по анафилактическому типу гиперчувствительности, малохарактерны для цитостатиков. При их использовании, как правило, может наблюдаться пневмонит (также называемый альвеолитом), отек легких, васкулитоподобные изменения и облитерирующий бронхиолит [13, 20].

Отдельно следует рассмотреть наиболее молодую группу лекарственных средств, применяемых при лечении опухолевых заболеваний системы крови - моноклональные антитела. Их механизм поражения легочной ткани связан не только с прямым цитотоксическим воздействием, но и со специфической активацией иммунной системы в рамках их фармакокинетики, а потому наблюдаемые изменения бывают несколько более специфичны.

Кроме аутоиммунного пневмонита при использовании ИИКТ можно наблюдать саркоидную реакцию с характерными узелковыми изменениями в легочной ткани и лимфаденопатией, которую в реальной клинической практике сложно дифференцировать с прогрессией лимфопролиферативного процесса. Такие изменения в легких могут быть бессимптомными, а могут сопровождаться присущими саркоидозу кожными реакциями (до 50% случаев) и гиперкальциемией [64, 89, 104, 149].

Препараты из группы ингибиторов тирозинкиназ часто вызывают образование выпота в плевральной полости, а также наблюдаются случаи ассоциированной с их приемом легочной гипертензии [14, 44, 70, 90, 109, 144].

Клиническое течение пневмонита в рамках ЛИПЛ неспецифично для различных препаратов и может быть бессимптомным, или проявляться неспецифической респираторной симптоматикой в виде кашля, одышки с различной степенью дыхательной недостаточности (ДН), в некоторых случаях - в сочетании с лихорадкой [84, 103, 106, 116, 123, 145, 148].

Интерстициальные изменения также имеют свою классификацию по морфологической картине, ассоциированной с особенностями клинического течения и подразделяются на:

- неспецифическую интерстициальную пневмонию (развивается как реакция на азатиоприн, блеомицин, бусульфан, хлорамбуцил, циклофосфамид, мелфалан, метотрексат, ритуксимаб, сиролimus, эверолимус, ингибиторы тирозинкиназ и ИИКТ);
- гиперчувствительный пневмонит (наблюдается при применении азатиоприна, 6-меркаптопурина, бусульфана, прокарбазина);
- организующуюся пневмонию (характерна для блеомицина, циклофосфамида, метотрексата, сиролимуса и эверолимуса, ингибиторов тирозинкиназ);
- гранулематозный пневмонит (как реакция на метотрексат, прокарбазин, иммунотерапевтические препараты) [28, 78].

Несмотря на то, что эти морфологические паттерны общеизвестны в рамках интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), в последние годы все больше авторов прицельно рассматривают лекарственно-индуцированные поражения легких как отдельный вопрос, а не внутри группы ИЗЛ, в том числе в рамках руководств для врачей [30]. Это отражает растущую актуальность оценки не только эффективности, но и безопасности лекарственных препаратов в рамках современной пациент-ориентированной медицины. Также, в отличие от тех ИЗЛ, которые являются идиопатическими, лекарственно-индуцированные поражения легких имеют преимущество в виде известного и модифицируемого этиологического фактора, что позволяет при его устранении предотвратить прогрессирование болезни [22].

Отсутствие единообразной всеобъемлющей клинической классификации ЛИПЛ затрудняет диагностический процесс, однако имеющиеся данные о типичных проявлениях могут быть ориентиром при подозрении на развивающееся осложнение противоопухолевой терапии.

1.4 Диагностика и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения легких

Установление этиологического фактора, вызывающего повреждение легких - непростая задача. Описанные выше инфекционные и неинфекционные состояния, вовлекающие легочную ткань, имеют сходную клиническую картину, один рентгенологический паттерн может отражать несколько нозологий (кроме того, могут встречаться варианты сочетания различных рентгенологических изменений), колебания лабораторных показателей могут быть неоднозначны в силу множества системных процессов, протекающих на фоне опухолевого заболевания и его лечения [51, 54, 77]. Все это затрудняет диагностику и дифференциальную диагностику ЛИПЛ.

В отсутствие достоверных специфичных проявлений и маркеров пневмотоксичность является диагнозом исключения [2, 97, 137].

Анамнез. Важным в диагностике ЛИПЛ является установление факта хронологической связи между приемом лекарственного препарата с развитием изменений в легких, поскольку в большинстве случаев токсическое действие препарата проявляется в первые недели после начала терапии [75, 98, 136, 152].

Отягощенный пульмонологический анамнез, включающий курение, операции на грудной клетке и предшествующее или текущее легочное заболевание, расценивается как фактор риска не только для развития ЛИПЛ, но и для более тяжелого течения осложнения [83, 141]. Отдельные исследования указывают на то, что имеющееся у пациента аутоиммунное заболевание также может предрасполагать к развитию пневмонита, опосредованного применением

ИИКТ, что согласуется с механизмами его развития [130]. Также фактором риска развития ЛИПЛ считается мужской пол [72, 79].

Следует отметить, что применение химиотерапии в сочетании с лучевой терапией или после нее усиливает риск развития повреждения легких, что особенно актуально для пациентов с лимфомами [57, 93].

Лучевые методы диагностики. Основным методом визуализации легочной патологии является компьютерная томография. Этот метод является наиболее чувствительным для выявления ЛИПЛ, поскольку среди всех изменений, связанных с пневмотоксичностью, рентгенография грудной клетки может выявить лишь наличие большого объема плеврального выпота и усиление легочного рисунка за счет сосудистого или бронхиального компонента, при интерстициальных изменениях рентгенографическая картина остается нормальной [56, 136]. Наиболее частым изменением, которое наблюдается при выполнении высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки (ВРКТ ОГК) у пациентов с лекарственно-индуцированным пневмонитом, являются двусторонние затемнения легочной ткани по типу “матового стекла”, присутствие которых выявляется более чем в 80% случаев [61]. В сочетании с другими находками, включающими ретикулярные изменения, консолидацию легочной ткани, бронхоэктазы, центрилобулярные очаговые изменения, воздушные ловушки и альвеолярный отек, они формируют рентгенологические паттерны [54, 62, 147]:

- острой интерстициальной пневмонии;
- организуемой пневмонии;
- неспецифической интерстициальной пневмонии;
- гиперчувствительного пневмонита.

Эти изменения являются неспецифическими - они наблюдаются при ИЗЛ другой этиологии и идиопатических ИЗЛ, диффузном альвеолярном кровотечении, синдроме острого приживления, двустороннем инфекционном

процессе в легочной ткани, что не позволяет однозначно установить диагноз ЛИПЛ только на основании результатов ВРКТ [10, 77, 85, 108, 139].

Среди других методов лучевой диагностики можно выделить позитронно-эмиссионную томографию с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), которая выполняется пациентам с лимфомами в рамках рестадирования. Толщина срезов этой КТ не всегда позволяет получить достаточно качественное изображение легочной ткани, поэтому нет однозначного мнения по поводу того, может ли ПЭТ-КТ заменить ВРКТ в диагностике и последующем наблюдении динамики при ЛИПЛ [42, 47, 60, 127].

Специалисты сходятся в том, что ВРКТ должна выполняться до начала потенциально пневмотоксичной терапии и регулярно в процессе лечения, поскольку она поможет не только выявить возможные факторы риска в виде исходных изменений, но и определить развитие ЛИПЛ на ранних стадиях развития даже при незначительной выраженности рентгенологических изменений и при бессимптомном клиническом течении [28, 56, 124].

Фибробронхоскопия. Бронхоскопия проводится всем пациентам с выявленными изменениями в легких для исключения их инфекционной или опухолевой природы, а также в рамках дифференциальной диагностики с диффузным альвеолярным кровотечением [2, 56, 97]. Для этого применяются микробиологические и цитологические исследования БАЛ, по возможности должна быть выполнена трансбронхиальная биопсия легочной ткани для гистологической верификации диагноза. Результаты цитологического исследования не являются специфичными для ЛИПЛ, однако в большинстве случаев наблюдается преобладание лимфоцитов (по данным различных исследований как CD4+, так и CD8+ популяций) [98, 106, 129]. Некоторые авторы отмечали увеличение уровней некоторых цитокинов в БАЛ при развитии ЛИПЛ, однако не проводилось исследований, которые могли бы продемонстрировать, насколько эти данные могут быть полезны для дифференциальной диагностики [98, 134].

Гистологическое исследование. Материал, полученный при трансбронхиальной или видеоторакоскопической биопсии, может помочь подтвердить или опровергнуть диагноз ЛИПЛ [72, 106]. Для лекарственно-опосредованного поражения характерна картина типичных для ИЗЛ морфологических изменений в виде паттернов гиперчувствительного пневмонита, криптогенной организуемой пневмонии, неспецифической интерстициальной пневмонии, диффузного альвеолярного повреждения, эозинофильной пневмонии, облитерирующего бронхиолита, и гранулематозного пневмонита [87, 95]. При этом имеется дополнительная возможность при помощи микроскопического и иммуногистохимического исследований исключить присутствие патогенных микроорганизмов в легочной ткани.

Исследование функции внешнего дыхания

Многие авторы отмечают важную роль исследования ФВД при ЛИПЛ, особенно для ранней диагностики [25, 32, 79, 103]. Это исследование является неинвазивным, а потому не несет в себе значимых рисков для пациента, и при этом обладает большой чувствительностью и специфичностью. Отмечается, что снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) и легочных объемов при развитии ЛИПЛ выявляются раньше, чем рентгенологические изменения [5]. Поэтому исследование может быть успешно использовано как скрининговый метод для пациентов, получающих терапию, что может помочь выявить бессимптомные формы и ранние этапы развития поражения легочной ткани, чтобы предупредить дальнейшее его прогрессирование [56]. Характер вентиляционных нарушений (рестриктивный - против обструктивного при легочных инфекциях и облитерирующем бронхиолите в рамках РТПХ) позволяет успешно проводить дифференциальную диагностику [22, 107]. Большинство экспертов по вопросу ЛИПЛ рекомендуют выполнять ФВД до начала терапии и регулярно в процессе лечения [25, 105-106, 155].

Специфические лабораторные тесты

Существует ряд исследований, которые не проводятся пациентам в рутинной клинической практике, однако, по данным некоторых авторов, могут быть полезны для диагностики ЛИПЛ.

Рациональным считается активно использующийся в Японии тест лекарственно-опосредованной стимуляции лимфоцитов, который отражает сенсбилизацию к препаратам путем усиления процесса бластогенеза после воздействия антигеном [107]. Он проводится *in vitro*, а потому безопасен для пациента, и может выявить чувствительность к нескольким лекарственным средствам, что важно для онкогематологических пациентов, получающих комбинированные режимы химиотерапии.

Многообещающими представляются исследования сывороточных факторов Krebs von Lungen-6 и TARC, которые рассматриваются в рамках диагностики других экзогенных ИЗЛ [19, 161]. Для дифференциальной диагностики с инфекционным поражением легких может использоваться определение уровней белков сурфактанта в сыворотке крови [56, 154].

Для ИИКТ предложена возможная панель из 11 цитокинов, увеличение уровня которых может указывать на развитие ЛИПЛ [100].

1.5 Лечение лекарственно-индуцированного поражения легких

Основой лечения ЛИПЛ является отмена причинного препарата. В некоторых случаях этого может быть достаточно для разрешения осложнения [148]. Однако пациентам с 1 степенью лекарственно-индуцированного пневмонита, состояние которых ухудшается после отмены препарата, а также со 2 и более высокой степенями ЛИПЛ показано назначение системных глюкокортикостероидов (СГКС) в дозе 1-2 мг/кг/сут по преднизолону [25, 43]. Эффективность их использования подтверждена не только теоретически, с учетом механизмов развития ЛИПЛ и успешного применения СГКС при других ИЗЛ, но и опытом использования в реальной клинической практике [34, 98, 126]. Длительность приема СГКС зависит от клинического, функционального и

рентгенологического разрешения, не рекомендуется начало снижения дозы СГКС раньше 8 недель, поскольку велик риск реактивации процесса [56, 66].

ЛИПЛ может быть рефрактерно к терапии СГКС. Клинический эффект от стероидов развивается уже в первые дни от начала терапии, а потому при его отсутствии в течение 48-72 часов рекомендована терапия инфликсимабом, тоцилизумабом, микофенолатом мофетилом или другим иммуносупрессорным препаратом [39, 56, 92, 120].

Некоторые авторы предлагают использование ингаляционных кортикостероидов при легком течении ЛИПЛ и даже для его профилактики [105, 155]. Этот подход, вероятно, может быть оправдан, особенно у пациентов с предшествующей легочной патологией или имеющих факторы риска, не позволяющие назначать высокие дозы системных кортикостероидов, однако доказательной базы для этого метода лечения не существует.

Наконец, среди перспективных лекарственных средств, которые могут быть использованы при лечении ЛИПЛ, рассматривают препараты сурфактанта [88, 142], антагонисты рецептора гормона, высвобождающего гормон роста, [162] и антифибротические препараты [126].

Вопрос возобновления терапии после разрешения ЛИПЛ остается спорным. Рекомендации по коррекции иммуноопосредованных нежелательных явлений допускают возобновление терапии при развитии ЛИПЛ 1-2 степени и снижении выраженности симптомов в течение 3 дней, при полном исчезновении симптомов или контроле дозой СГКС <10 мг/сут по преднизолону [25, 43]. Однако описана высокая частота рецидива пневмонита, нередко требующего более интенсивного лечения для разрешения [20, 61, 94, 120, 155]. Поэтому рекомендации по повторному назначению препарата, вызвавшего осложнение со стороны легких, кажутся сомнительными, и могут быть, вероятно, приняты, только если получен хороший ответ на терапию по основному заболеванию, и риск летальности от прогрессии опухолевого заболевания превышает риск летальности от ЛИПЛ.

1.6 Заключение

Вышеописанные данные по патогенезу, морфологии, клиническому течению, диагностике и дифференциальной диагностике, а также лечению лекарственно-опосредованного поражения легких отражают активное исследование вопросов лекарственной токсичности как у нас в стране, так и за рубежом, и не только освещают известные факты, но и подчеркивают спорные моменты, которые требуют дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе клиники НИИ детской гематологии, онкологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой. Также в исследование были включены пациенты из Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н. Н. Петрова (2 человека), Ленинградской областной клинической больницы (3 человека) и Оренбургской областной клинической больницы (2 человека).

Было проведено обсервационное исследование типа “случай-контроль”, включающее ретроспективную часть с выявлением и описанием случаев ЛИЛП среди пациентов, наблюдавшихся в клинике НИИ детской гематологии, онкологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой с 2012 по 2022 годы, и сравнением их со случаями развития легочной инфекции на фоне применения тех же лекарственных препаратов, и проспективную часть, в которой был продолжен набор пациентов в группы исследования и сравнения и проведено наблюдение и обследование в отдаленные сроки части пациентов, у которых развилось ЛИЛП.

Критериями включения в группу исследования стали: клинически установленный диагноз токсического поражения легких, исключенное инфекционное поражение, пациенты на различных этапах активного лечения онкогематологической патологии.

Критерием включения в группу сравнения явилась микробиологически подтвержденная двусторонняя пневмония вирусной, бактериальной или микотической этиологии, развившаяся на фоне применения одного из препаратов, причинного хотя бы для одного пациента из группы исследования. Подбор группы сравнения был произведен с учетом сопоставимости по полу, среднему возрасту группы, наличию или отсутствию проведенной до развития ЛИЛП аллогенной ТГСК.

Критериями исключения были отказ больного, наличие у пациента облитерирующего бронхиолита в рамках легочной формы РТПХ, проведение больному лучевой терапии накануне или в момент или развития легочного осложнения.

Также в отдаленные сроки после развития ЛИПЛ (от 3 до 75 месяцев) были обследованы 10 из 38 пациентов - четверть группы исследования.

Схема дизайна исследования представлен на рисунке 1.

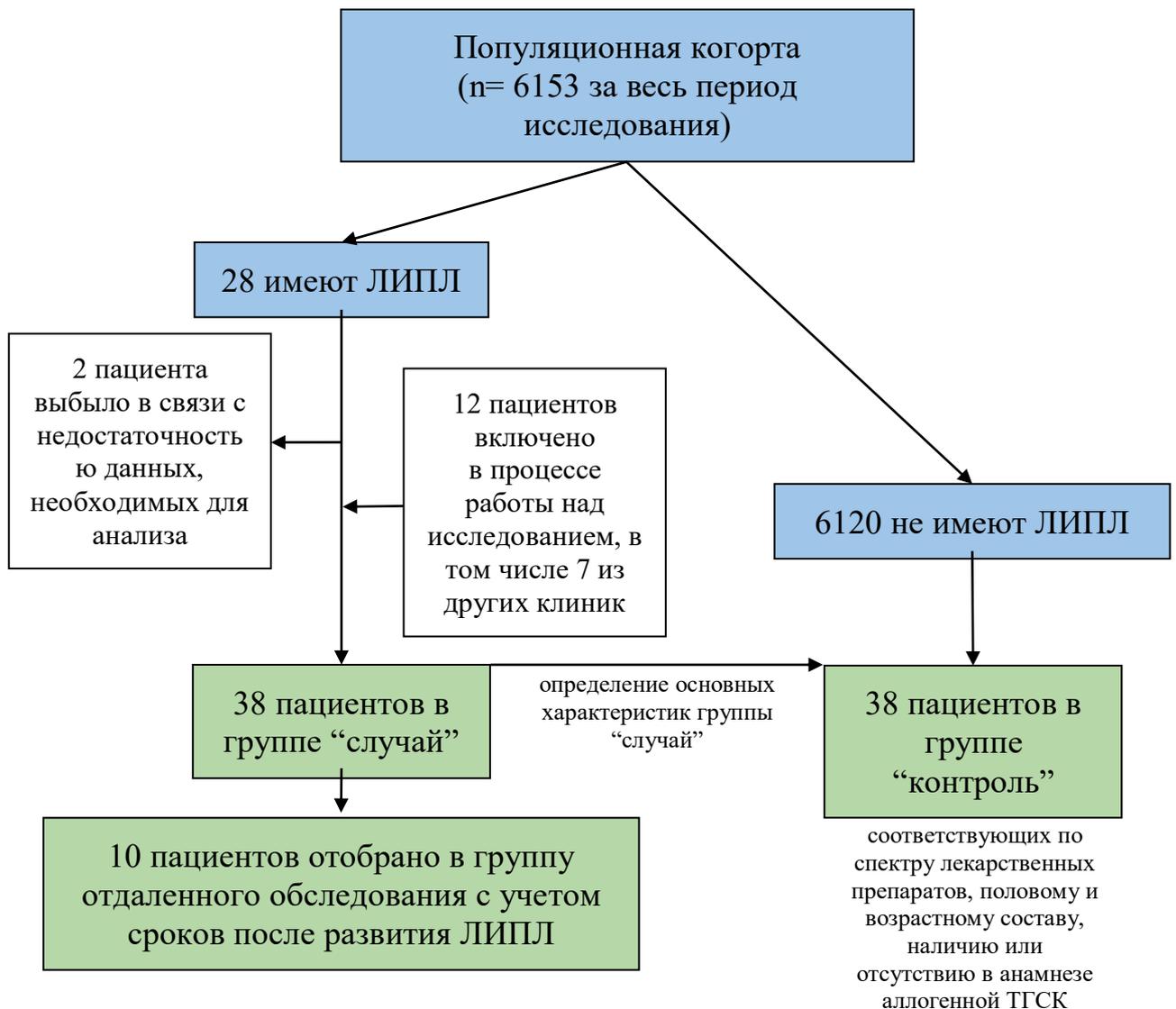


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Всего в исследование были включены 76 пациентов. Их характеристика представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Показатель
Пол (n) женский мужской	42 34
Средний возраст развития осложнения (лет)	40±18 (от 6 до 74)
Пациенты после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (n)	12
Пациенты с поражением легких в рамках основного заболевания (n)	13
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)
Пациенты с лучевой терапией в отдаленном анамнезе (n)	12

Продолжение таблицы 2

Характеристика	Показатель
Диагноз (n пациентов)	
Лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы	34
ОМЛ	17
ОЛЛ	9
ХМЛ	4
Множественная миелома	4
ХЛЛ	3
МДС	3
Солидные (семинома и саркома Юинга)	2
Спектр получаемых препаратов (n пациентов)	
Цитарабин	24
Блеомицин	12
ИИКТ (ниволумаб)	10
Ритуксимаб	9
Ингибиторы mTOR (сиролимус, такролимус)	6
Мелфалан	6
Ингибиторы тирозинкиназ (дазатиниб, иматиниб, дувелисиб)	4
Метотрексат	2

Ретроспективная фаза исследования включала в себя анализ имеющейся медицинской документации (электронных историй болезни, амбулаторных карт и выписок из медицинских учреждений, где пациенты проходили обследование и лечение). 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 осмотр пациентов в отдаленные сроки после развития осложнения. Для оценки качества жизни был выбран опросник SF-36, успешно использующийся в крупных исследованиях с онкогематологическими пациентами, в том числе для оценки качества жизни в отдаленные сроки после проведенного лечения [67, 133, 157]. Для оценки функционального статуса выполнялась ФВД в объеме спирометрии с бронхолитической пробой, бодиплетизмографии с бронхолитической пробой и оценки диффузионной способности легких, а также кардиореспираторный тест (КРТ), позволяющий не только выявить скрытые вентиляционные нарушения спустя месяцы после лечения пневмотоксичным препаратом, но и дифференцировать их от сердечно-сосудистой патологии, также выявляемой в отдаленные сроки у пациентов, получавших лечение гемобластозов [53].

Выполнение ФВД осуществлялось в отделении функциональной диагностики №2 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (заведующая отделением - к.м.н. Рабик Ю.Д.). Исследования выполнялись на аппарате MasterScreen (CareFusion 234 GmbH, Erich Jaeger, Германия) в соответствии со стандартами ATS/ERS [140]. Анализ результатов ФВД проводился в соответствии с должными величинами Р.Ф. Клемента [12].

Выполнение КРТ проводилось на аппарате Fitmate (COSMED S.r.l., Италия) по протоколу непрерывно-возрастающей физической нагрузки (ramp) [17]. Исследование осуществлялось к.м.н. Волковой А.Г. и Колобовой А.А. Результаты были проанализированы по F. Rassouli и R. Thurnheer [125].

Гистологические исследования пациентам клиники НИИ детской гематологии, онкологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой были выполнены в лаборатории патоморфологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА Каревым В.Е., гистологические исследования пациентам Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н. Н. Петрова выполнял врач патологоанатомического отделения центра Поляцкин И.Л.

Оценка степени тяжести ЛИПЛ производилась в соответствии с критериями Программы оценки методов лечения рака Национального института рака Соединенных Штатов Америки - DoCTaDNCINIoH [45].

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

Оценка нормальности распределения в выборках проводилась с помощью тестов Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для анализа использовались методы описательной и непараметрической статистики: частоты, пропорции, медианы, средние и стандартные отклонения, 95% доверительные интервалы (ДИ), 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 [18]. Оценка чувствительности и специфичности исследуемых факторов в отношении предсказательности токсического или инфекционного поражения производилось методом ROC-анализа с построением кривых [4].

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Клиническое течение и результаты инструментально-лабораторных исследований у пациентов с лекарственно-индуцированным поражением легких

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 ($p=0,001$). Частоты развития ЛИПЛ среди больных ЛХ и НХЛ, острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), множественной миеломой (ММ) и солидными опухолями представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Частота развития ЛИПЛ при различных диагнозах (n=28).

Диагноз	ЛХ и НХЛ	ОЛЛ	ОМЛ	ХЛЛ	ММ	Солидные
Частота	1,25%	0,5%	0,3%	0,7%	0,6%	0,09%
p	0,001					

Примечание: оценка методом хи-квадрат Пирсона.

Не было обнаружено зависимости развития ЛИПЛ от проведенной ранее аллогенной ТГСК ($p=0,573$), также как от наличия у пациента рецидива или рефрактерности гемобластоза ($p=0,1$).

У большинства пациентов (14 из 38 - 37%) 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 - у 1-3 пациентов (менее 10%) на каждую (рис. 2).

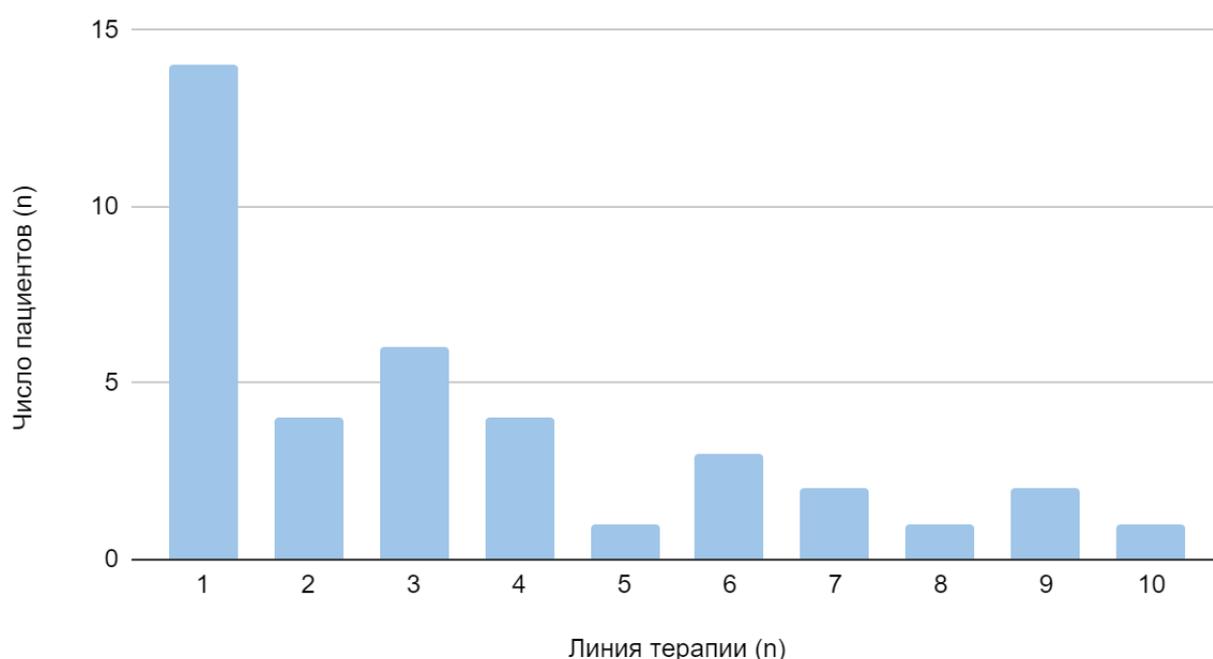


Рисунок 2 - Линии терапии, в которых развивалось ЛИПЛ.

Самыми частыми препаратами, применение которых было ассоциировано с развитием ЛИПЛ, стали блеомицин (12 пациентов - 31%), ниволумаб (10 пациентов - 26%) и цитарабин (5 пациентов - 13%). До 10% случаев ЛИПЛ пришлось на другие лекарственные средства, включая ингибиторы тирозинкиназ (дазатиниб, иматиниб, дувелисиб) (3 пациента - 8%), мелфалан (3 пациента - 8%), риткусимаб (2 пациента - 5%), гемцитабин (1 пациент - 3%), метотрексат (1 пациент - 3%) и сиролимус (1 пациент - 3%).

Для всех вызвавших препаратов были оценены кумулятивные дозы. Для блеомицина она составила от 15 до 300 мг (без связи дозы и степени тяжести – $p=0,428$), для ниволумаба - от 160 до 6000 мг (без связи дозы и степени тяжести – $p=0,440$), для цитарабина от 1500 до 4000 мг (без связи дозы и степени тяжести – $p=0,819$), для гемцитабина - 3000 мг, для дазатиниба - 29600, для иматиниба 520000 мг, для дувелисиба - 75 мг, для сиролимуса – 300 мг, для мелфалана в двух случаях 200 и в одном случае 300 мг, для метотрексата 600 мг, для ритуксимаба 3600 и 4200 мг.

Срок от первого применения препарата до возникновения ЛИПЛ составил от 1 до 1392 дней (медиана - 81 (18,5;282)), от последнего перед развитием ЛИПЛ приема 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 пациента - 84%) с клинических проявлений. Из 6 пациентов, имевших бессимптомный дебют ЛИПЛ, у 4 впоследствии появились те или иные жалобы. Респираторная симптоматика была представлена в 71% случаев (у 27 пациентов) одышкой и в 50% случаев (у 19 пациентов) кашлем. У 18 из 38 больных (47%) наблюдалось повышение температуры тела, у 4 (10%) - боль в грудной клетке. Диаграмма клинических проявлений представлена на рисунке 3.

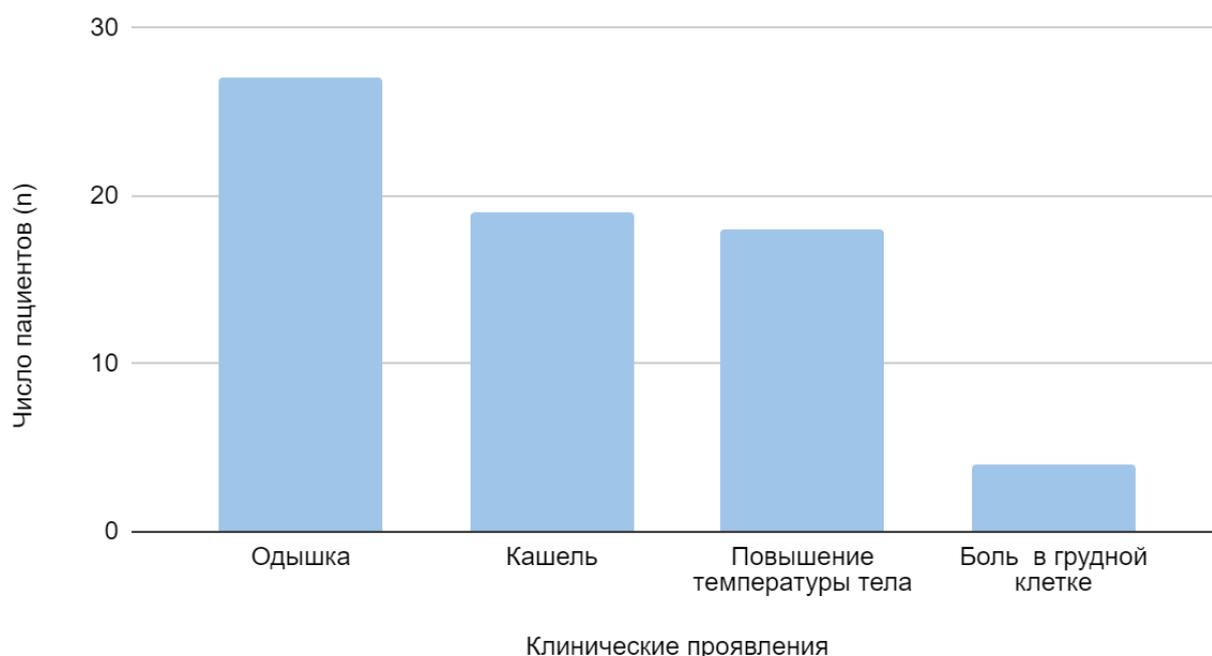


Рисунок 3 - Клинические проявления ЛИПЛ в группе исследования.

У 8 пациентов (в 21% случаев) поражение легких сопровождалось токсическими реакциями со стороны других органов: у 5 пациентов - со стороны кожи (при применении блеомицина, ниволумаба и цитарабина), у 3 пациентов - со стороны печени (при применении блеомицина и ингибиторов тирозинкиназ).

Анализ выраженности дыхательной недостаточности (ДН), оцененной по субъективным ощущениям и методом пульсоксиметрии, показал, что у большинства пациентов (24 человека - 63%) развитие осложнения сопровождалось ДН 1 степени. 2 и 3 степени ДН развились у 3 (8%) и 7 (18%) пациентов соответственно, что потребовало у всех 10 проведения оксигенотерапии. В 5 случаях она оказалась неэффективной, в связи с чем потребовался перевод на ИВЛ. У 4 из 38 пациентов (10%) не было объективных и субъективных признаков ДН. Распределение степени выраженности ДН у пациентов представлено на рисунке 4.

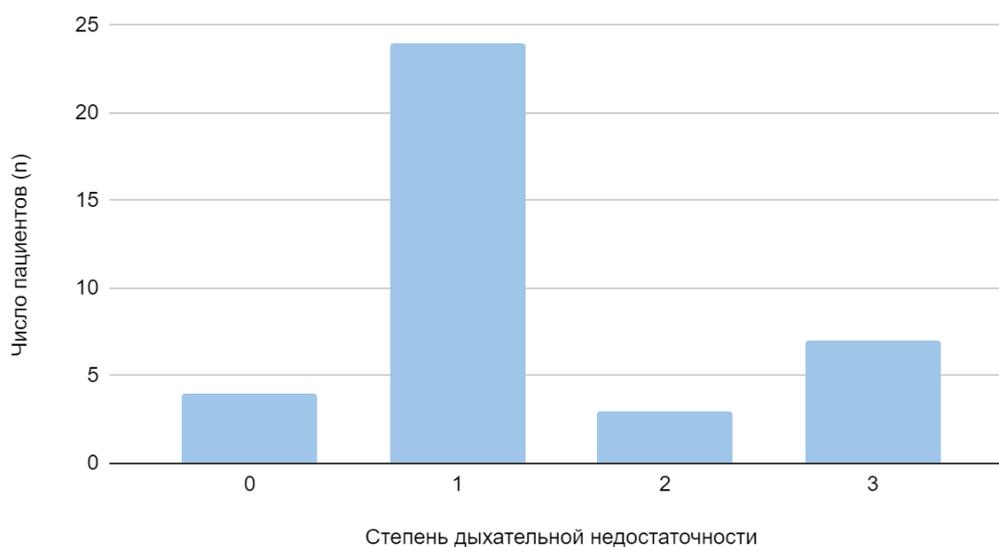


Рисунок 4 - Распределение пациентов с ЛИПЛ по степени тяжести ДН.

При проведении ВРКТ ОГК самым частым изменением было двустороннее затемнение легочной ткани по типу “матового стекла”, которое наблюдалось у 27 пациентов (71% случаев) (рисунки 5а, 5б, 5в). Кроме того,

определялись: впервые выявленные ретикулярные изменения - у 12 пациентов (32%) (рисунок 5г), очаговые затемнения легочной ткани - у 11 (29%) (рисунок 5д), инфильтративные затемнения - у 8 (21%) (рисунок 5е). Изменение стенок бронхов в виде их утолщения и уплотнения определялось у 3 пациентов (8%), мозаичность вентиляции как признак обструкции - у 2 пациентов (5%). У 6 пациентов (16%) был выявлен выпот в плевральной полости (рисунок 5д).

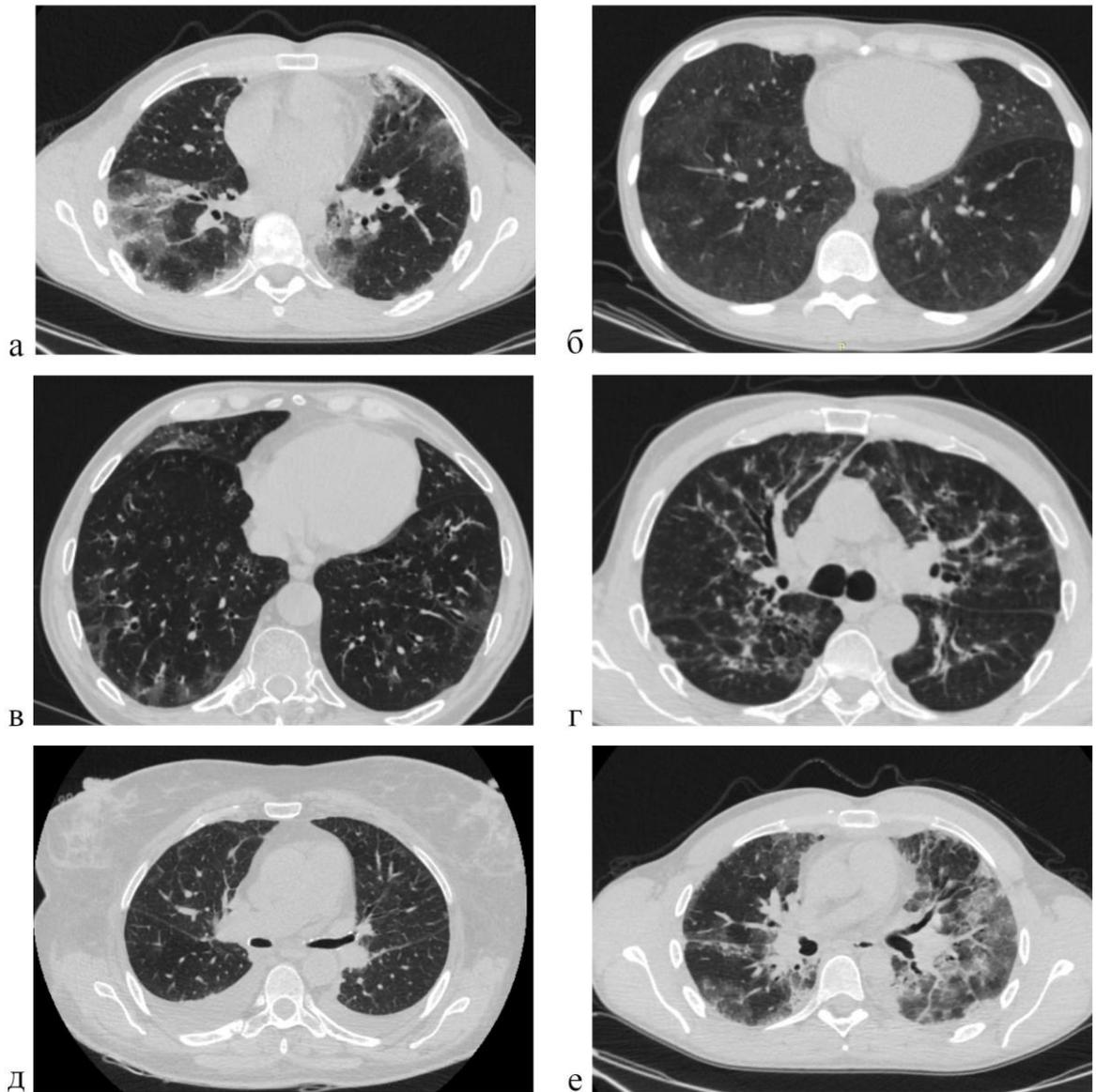


Рисунок 5 - Наиболее типичные рентгенологические изменения при ЛИПЛ: а, б, в – затемнения по типу “матового стекла”, б – фиброзные изменения, в – очаговые изменения и плевральный выпот, г – инфильтративные изменения.

У 11 пациентов (в 29% случаев) в момент развития осложнения были выявлены рентгенологические и/или ультразвуковые признаки легочной гипертензии (ЛГ). У 5 человек (13%) признаки ЛГ наблюдались через месяц и более после развития ЛИПЛ (из них: 3 пациента, у которых сохранилось повышение давления в легочной артерии, 2 - у которых оно не выявлялось в момент развития осложнения).

ФВД в различном объеме в момент развития ЛИПЛ была проведена только 9 пациентам (24%). Ее основные показатели, включая общую емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), среднюю объемную скорость между 25% и 75% ФЖЕЛ (СОС25-75) и диффузионную способность легких по оксиду углерода (ДСЛ) в процентах от должного (%Д), а также индекс Тиффно (ИТ) в процентах приведены в таблице 4.

Таблица 4 - 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: у пациентов с ЛИПЛ выявляется рестриктивный характер нарушений вентиляционной способности легких (снижение ОЕЛ, ООЛ и ЖЕЛ при значении индекса Тиффно не ниже 75%). Также у всех пациентов, которым была выполнена оценка диффузионной способности легких, отмечалось ее значительное снижение - менее 60%Д.

Был проанализирован ряд лабораторных показателей, представляющих интерес с точки зрения лекарственной токсичности, исследованных в момент развития осложнения. Медиана ЛДГ составила 318(254;449) Ед/л (от 151 до 932 Ед/л). Показатель превышал референсные значения у 11 пациентов из 19, которым выполнялось исследование (58%). Медиана СРБ составила 16,65 (3,6;48,9) мг/л (от 0,3 до 341 мг/л). Он был повышен у 18 пациентов из 26 (69%). Медиана креатинина в группе составила 0,085 (0,075;0,102) ммоль/л (от 0,045 до 0,138 ммоль/л). У одной пациентки его значение было пониженным, у 8 пациентов из 38 (21%) показатель был повышен относительно индивидуальной границы нормы. Медиана АЛТ составила 22,4 (13;41) Ед/л (от 8,5 до 110 Ед/л). Показатель был повышен у 5 пациентов (13%). Медиана количества лейкоцитов в группе составила $5(3,15;7,85) \cdot 10^9/\text{мл}$ (от $0,12$ до $25,3 \cdot 10^9/\text{мл}$). Из 38 исследуемых у 9 пациентов (24%) этот показатель был ниже референсных значений (за счет сниженного количества нейтрофилов), у 3 пациентов (8%) - выше референсных значений. Медиана эозинофилов в лейкоцитарной формуле составила 2,45(0,125;4,25)% (от 0 до 11,5%). Этот показатель был повышен у 6 пациентов (16%). Разброс по величинам представлен на рисунках 6-11.

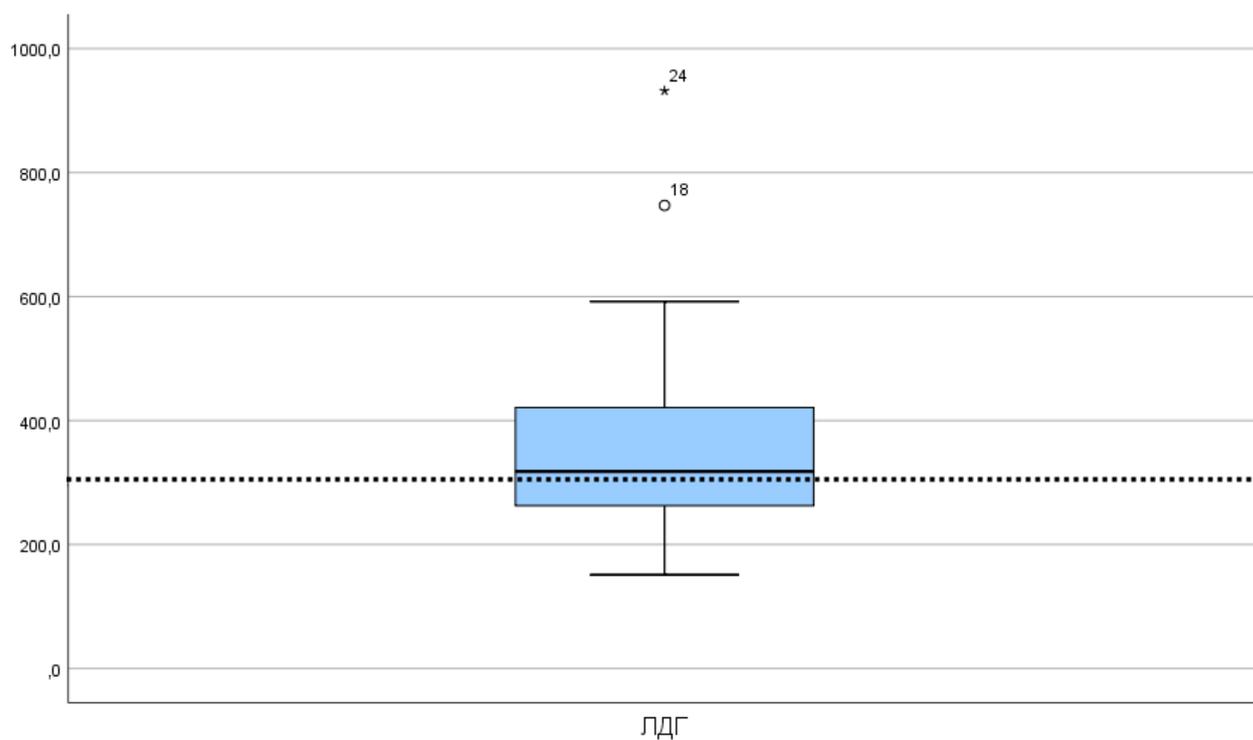


Рисунок 6 - Разброс уровней лактатдегидрогеназы (ЛДГ, в Ед/л) у пациентов с ЛИПЛ. Пунктирной линией обозначена верхняя граница нормы.

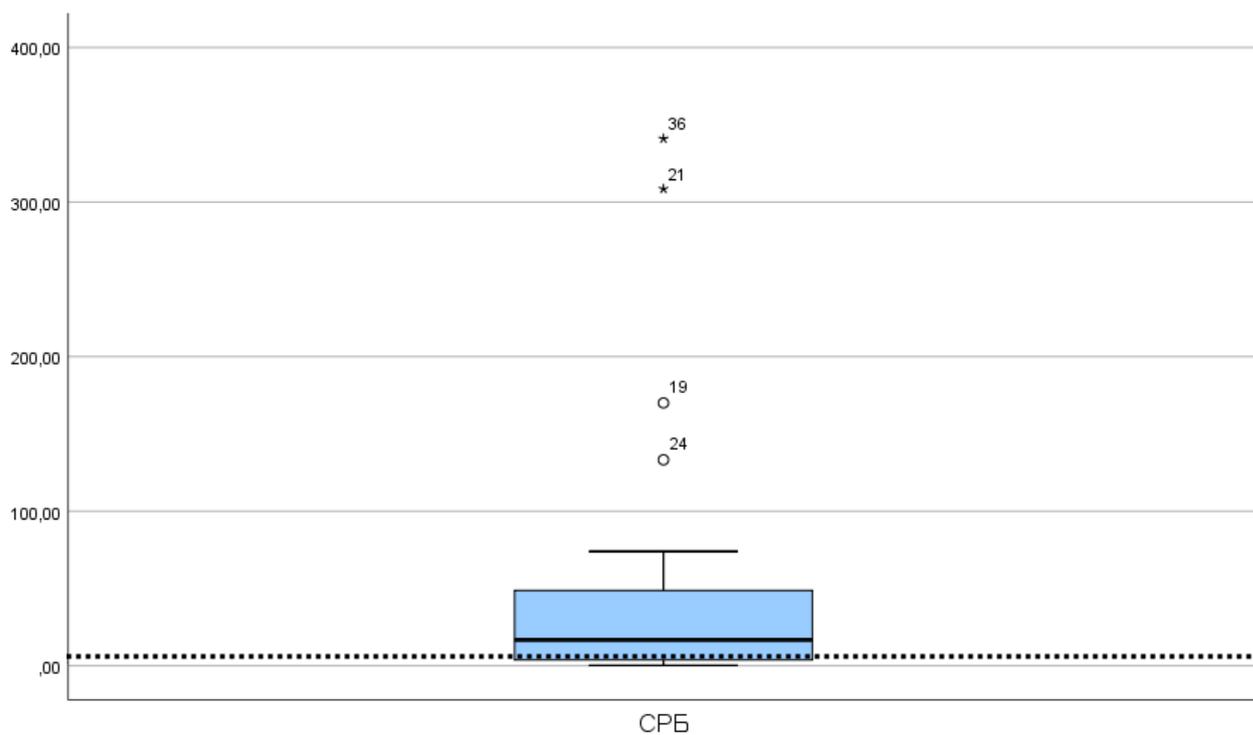


Рисунок 7 - Разброс уровней С-реактивного белка (СРБ, в мг/л) у пациентов с ЛИПЛ. Пунктирной линией обозначена верхняя граница нормы.

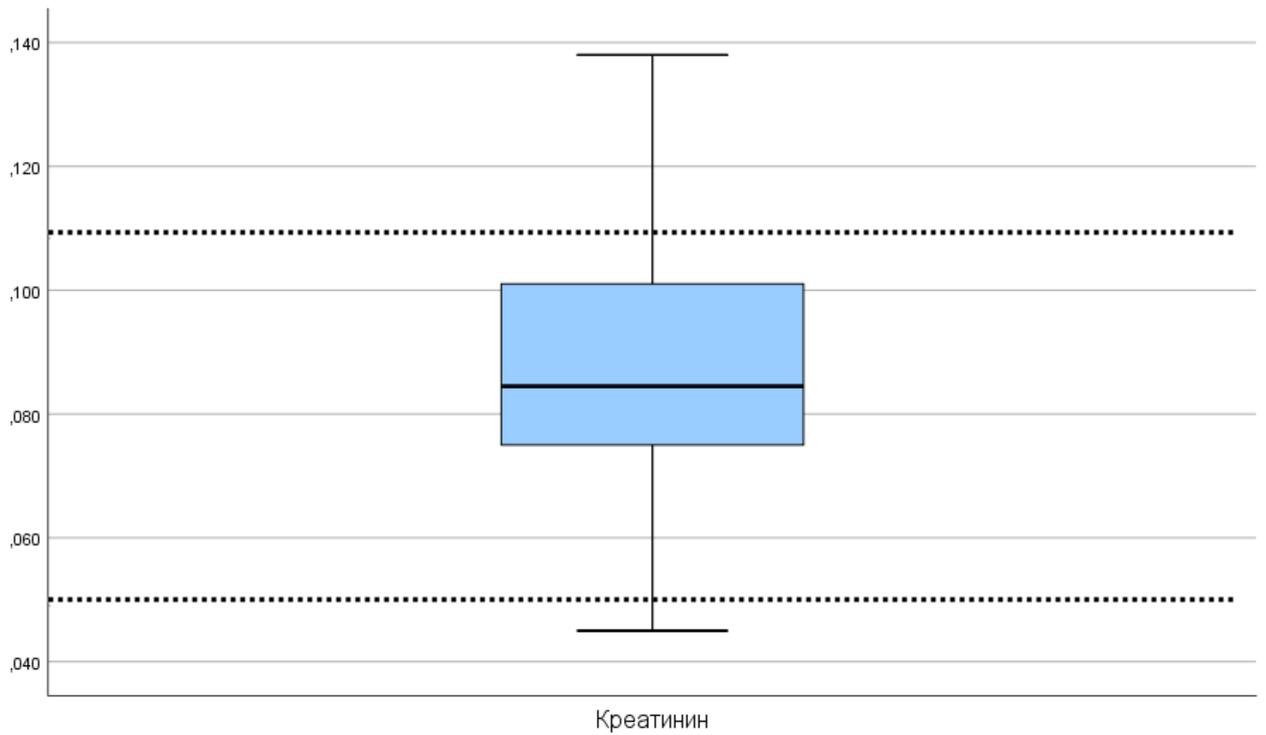


Рисунок 8 - Разброс уровней креатинина (в ммоль/л) у пациентов с ЛИПЛ. Пунктирными линиями обозначены приблизительные границы референсных значений.

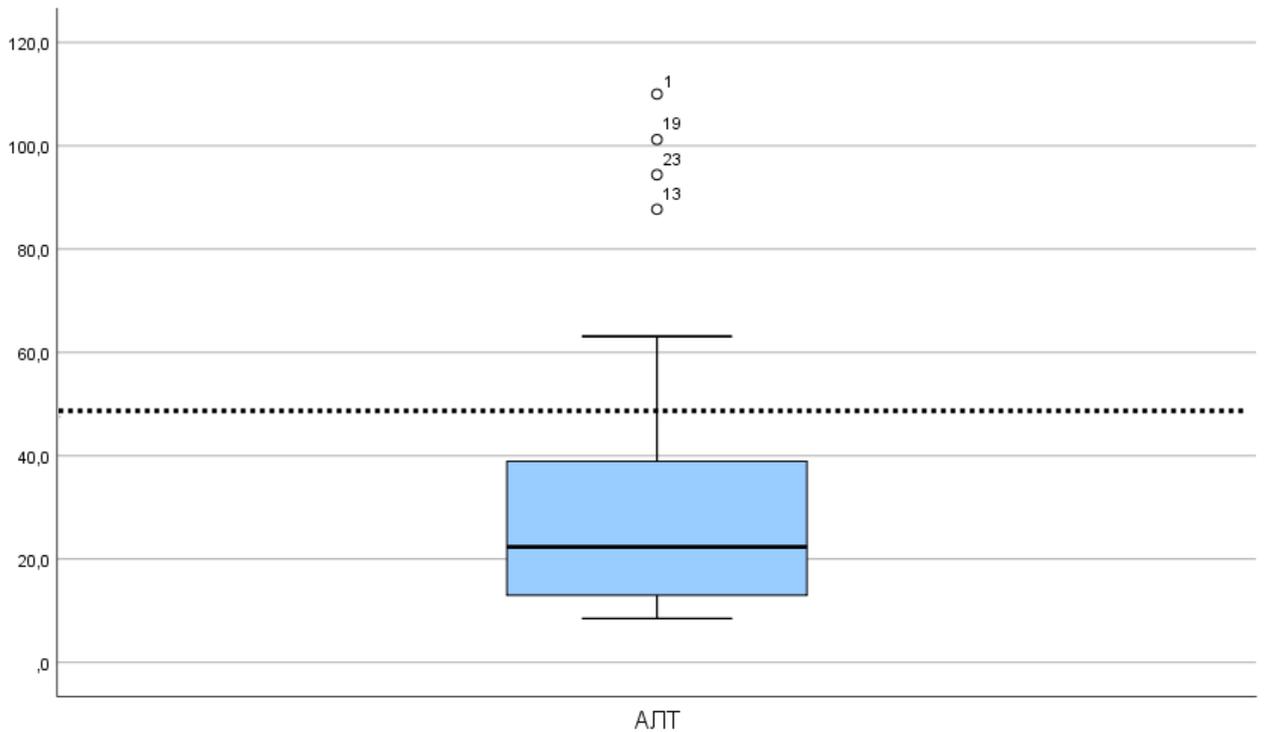


Рисунок 9 - Разброс уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ, в Ед/л) у пациентов с ЛИПЛ. Пунктирной линией обозначена верхняя граница нормы.

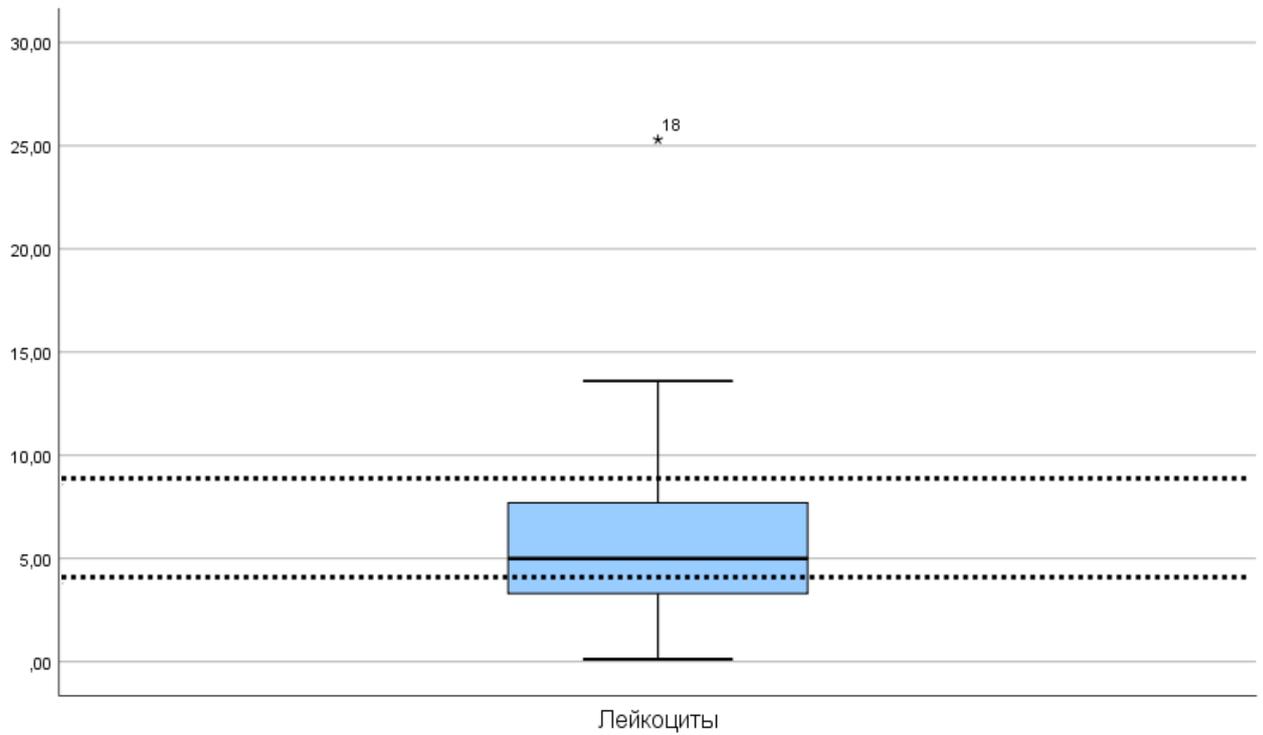


Рисунок 10 - Разброс количества лейкоцитов (в $\text{п} \cdot 10^9/\text{мл}$) у пациентов с ЛИПЛ. Пунктирными линиями обозначены границы референсных значений.

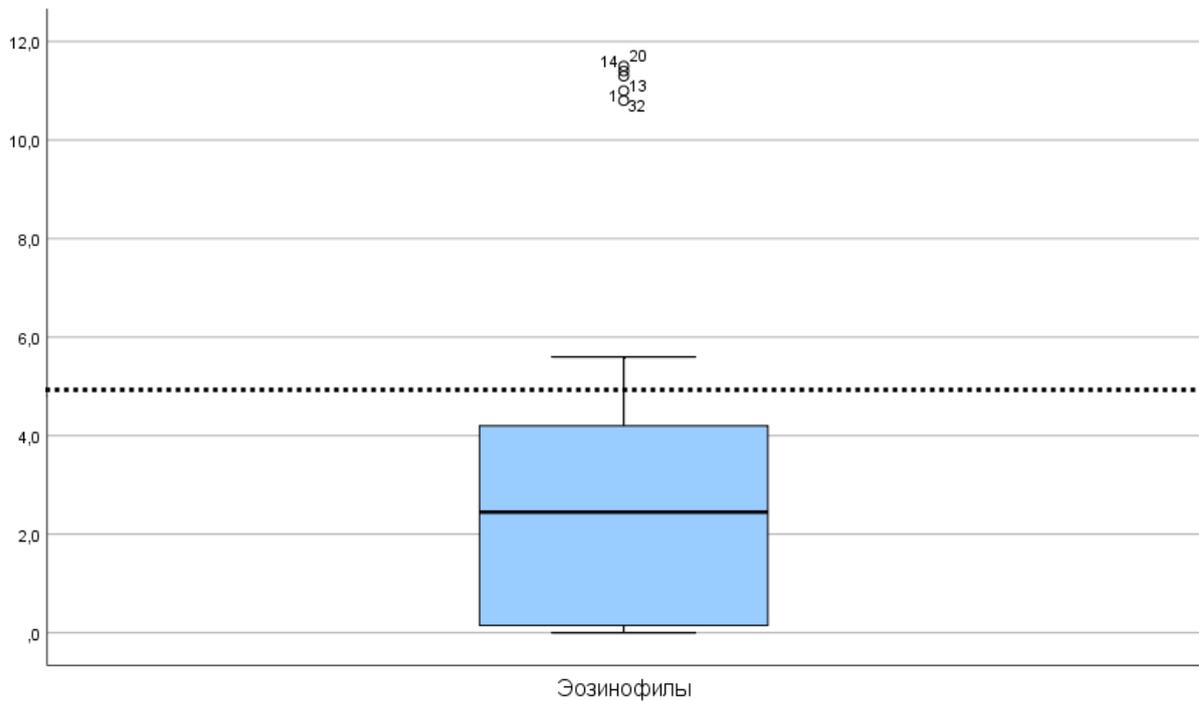


Рисунок 11 - Разброс количества эозинофилов (в %) у пациентов с ЛИПЛ. Пунктирной линией обозначена верхняя граница нормы.

Гистологическое исследование легочной ткани с целью дифференциальной диагностики было проведено только у 3 пациентов (8%), не имеющих к нему противопоказаний. Основными морфологическими находками были неравномерная полиморфноклеточная инфильтрация, разрастания грануляционной ткани с гигантоклеточными гранулемами, скопления пенистых макрофагов в просвете альвеол и игольчатые структуры в отсутствие микроскопических и иммуногистохимических признаков вирусной, бактериальной и грибковой инфекции. Гистологическая картина легочной ткани у пациента с ЛИПЛ, вызванным сиролимусом, представлена на рис. 12.

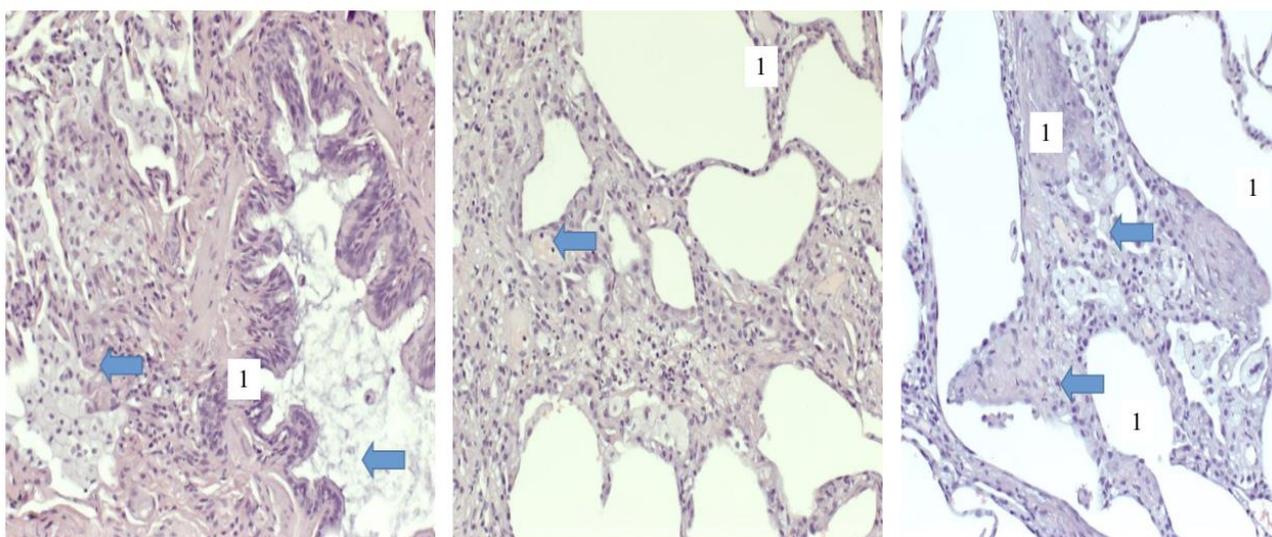


Рисунок 12 - Микроскопическая картина легочной ткани пациента с поражением легких, вызванным сиролимусом, окраска гематоксилином и эозином, x200: разрастания грануляционной ткани (обозначены цифрой 1), скопления пенистых макрофагов в просвете альвеол (указаны стрелками).

У 3 пациентов (8%) была установлена 1 степень тяжести ЛИПЛ (бессимптомное течение без объективных признаков ДН), у 25 пациентов (66%) - 2 степень тяжести (наличие клинических проявлений 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). Распределение пациентов по степени тяжести представлено на рисунке 13.

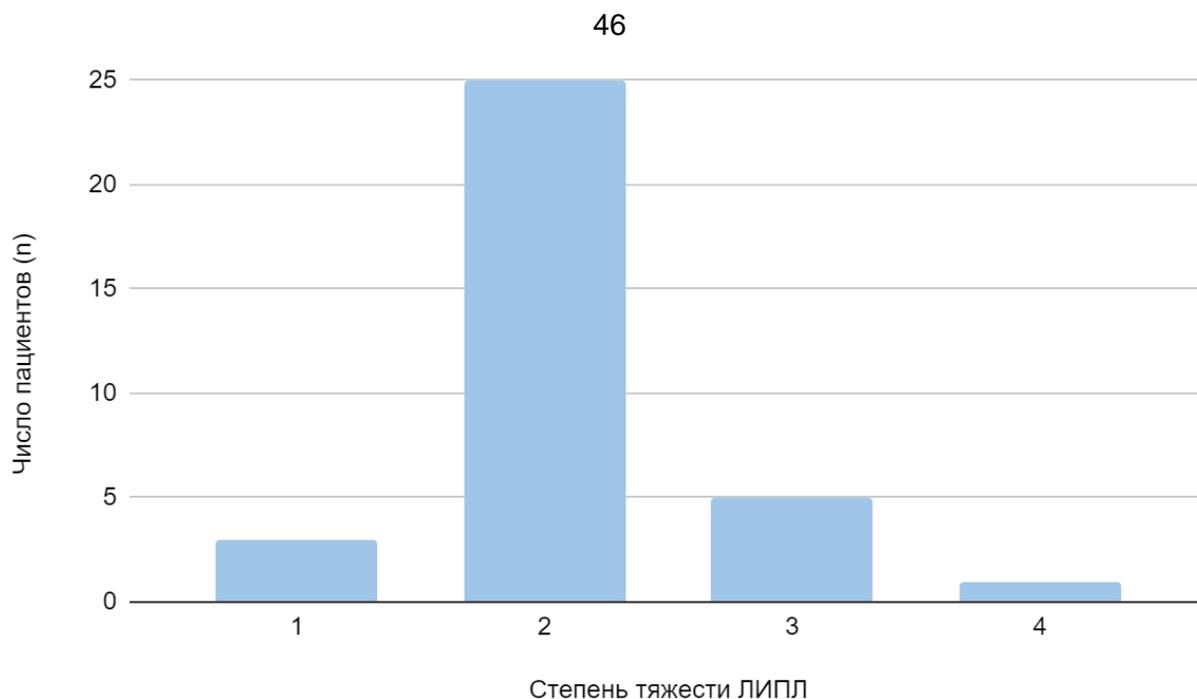


Рисунок 13 - Распределение пациентов по степени тяжести ЛИПЛ.

Большее половины пациентов (21 человек - 55%) получали СГКС в дозе от 15 до 85 мг в сутки (по преднизолону). Один пациент с 3 степенью тяжести блеомицинового пневмонита, прошел трехдневный курс пульс-терапии с 1000 мг метилпреднизолона, затем получал 20 мг преднизолона в сутки с хорошим эффектом. Один пациент с пневмонитом 2 степени тяжести, развившимся на фоне применения гемцитабина, получал только ингаляционные кортикостероиды (1000 мкг пульмикорта в сутки) - также с хорошим эффектом. Изменения в легких у 8 человек были расценены в момент развития как инфекционное поражение, эти пациенты (21%) получали терапию только антимикробными препаратами (эмпирически назначенными 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. Применяемость основных вариантов лечения ЛИПЛ представлена на рисунке 14.

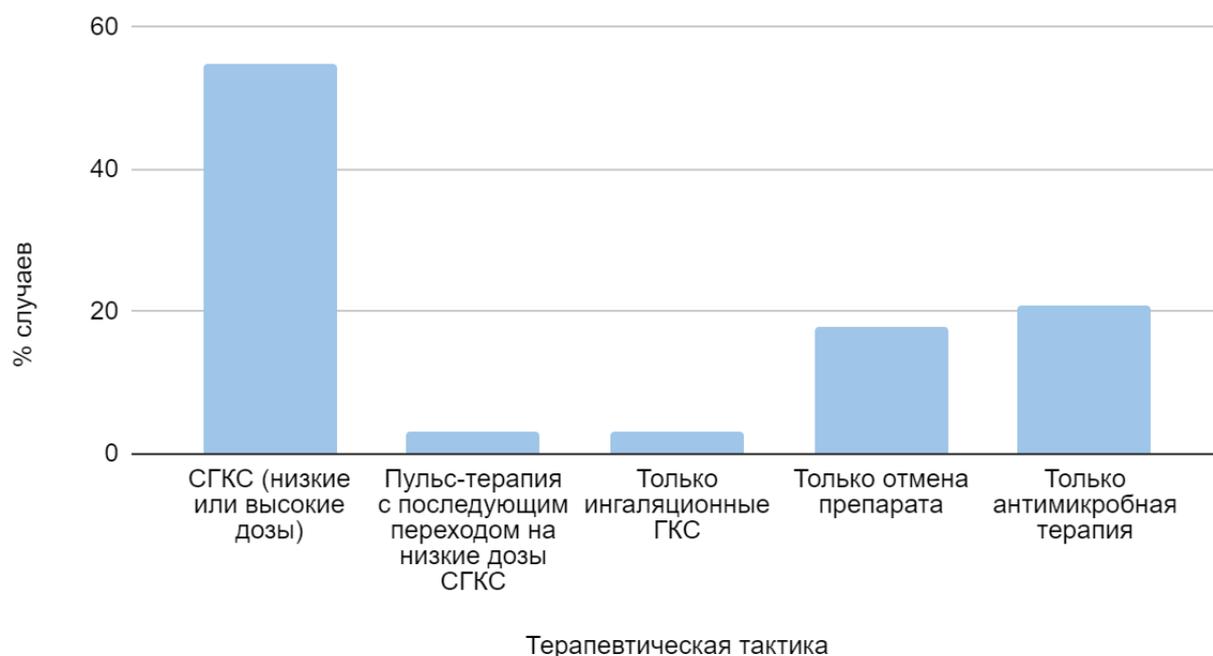


Рисунок 14 - Лечение, которое проводилось пациентам с ЛИПЛ в группе исследования.

Летальный исход в течение 30 дней от развития ЛИПЛ наблюдался у 4 из 38 пациентов (11%). Один из летальных случаев оказался связан с применением ниволумаба, один - с приемом мелфалана, оставшиеся два - с ЛИПЛ, ассоциированным с цитарабином. Все эти больные находились на ИВЛ в связи с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. 2 человека погибло через 6 дней от развития осложнения, 1 - через 13 дней, 1 - через 22 дня. Лишь один из них (умерший через 22 дня после развития ЛИПЛ) получал СГКС - 80 мг преднизолона в сутки.

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 ± 216 дней (от 37 до 745 дней). Только у 7 было достигнуто полное разрешение выявленных в момент развития ЛИПЛ изменений (в частности,

затемнения по типу “матового стекла”), а 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 дозе 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 с учетом развития эпизода ЛИПЛ. В этой группе у пациента с 3 степенью тяжести и двух пациентов со 2 степенью тяжести ЛИПЛ рецидивировало. Все эти подгруппы представлены на рисунке 15.

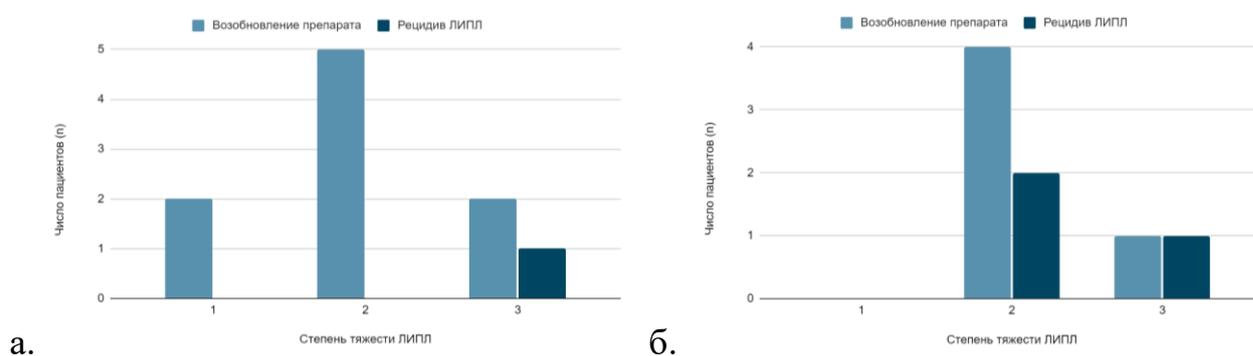


Рисунок 15 - Случаи рецидива ЛИПЛ при возобновлении терапии: а - в той же дозе, б - в редуцированной дозе.

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 по механизму действия на легкие получаемого препарата. В первую подгруппу вошли 10 пациентов, в лечении которых использовался ингибитор иммунных контрольных точек ниволумаб. Аутоиммунное поражение устанавливалось согласно международному консенсусу Общества Иммунотерапии Рака [113]. Остальные 28 пациентов вошли во вторую подгруппу, поскольку препараты, которые применялись у них в рамках терапии гемобластоза, имеют преимущественно прямое цитотоксическое воздействие.

Группа аутоиммунного поражения в основном состояла из женщин - 8 против 2 мужчин, а в группе цитотоксического поражения мужчин было несколько больше, чем женщин - 15 пациентов против 13 пациенток, однако эти различия не смогли продемонстрировать статистической значимости ($p=0,067$). Также не было выявлено статистически значимых различий в возрасте и сроках развития осложнения между двумя подгруппами ($p=0,2$ и $p=0,26$ соответственно).

Пациенты двух подгрупп не отличались по анамнезу предшествующей аллоТГСК ($p=0,67$), предшествующей хронической и острой легочной патологии ($p=0,81$ и $p=0,25$ соответственно), анамнезу курения и профессиональных вредностей ($p=0,27$ и $p=0,28$ соответственно), а также наличию отягощенного аллергологического анамнеза ($p=0,8$). Однако были выявлены 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, у которых легочная токсичность развивалась на более поздних

линиях ($p=0,04$). Также все пациенты первой подгруппы получали другие пневмотоксичные препараты до назначения ниволумаба: по 1 пациенту 1 и 2 действующих вещества и по 4 пациента - 3 и 4 пневмотоксичных препарата. Это оказалось статистически значимо в сравнении с подгруппой цитотоксического поражения ($p<0,05$).

Клиническое течение ЛИПЛ в подгруппах аутоиммунного и цитотоксического поражения достоверно не отличалось: у большинства пациентов обеих групп оно было симптомным ($p=0,92$), наблюдались одышка ($p=0,47$) и кашель ($p=1$), повышение температуры тела ($p=0,85$), у единичных пациентов - боль в грудной клетке ($p=0,95$). Большинство пациентов обеих групп имели дыхательную недостаточность 1 степени, без разницы в распределении пациентов по степени тяжести ДН ($p=0,42$). Сравнительная диаграмма клинических проявлений в двух подгруппах представлена на рисунке 16.



Рисунок 16 - Клинические проявления в аутоиммунной и цитотоксической подгруппах ЛИПЛ.

Распределение пациентов по степени тяжести ЛИПЛ было идентичным в двух подгруппах ($p=0,97$). Оно продемонстрировано на рисунке 17.

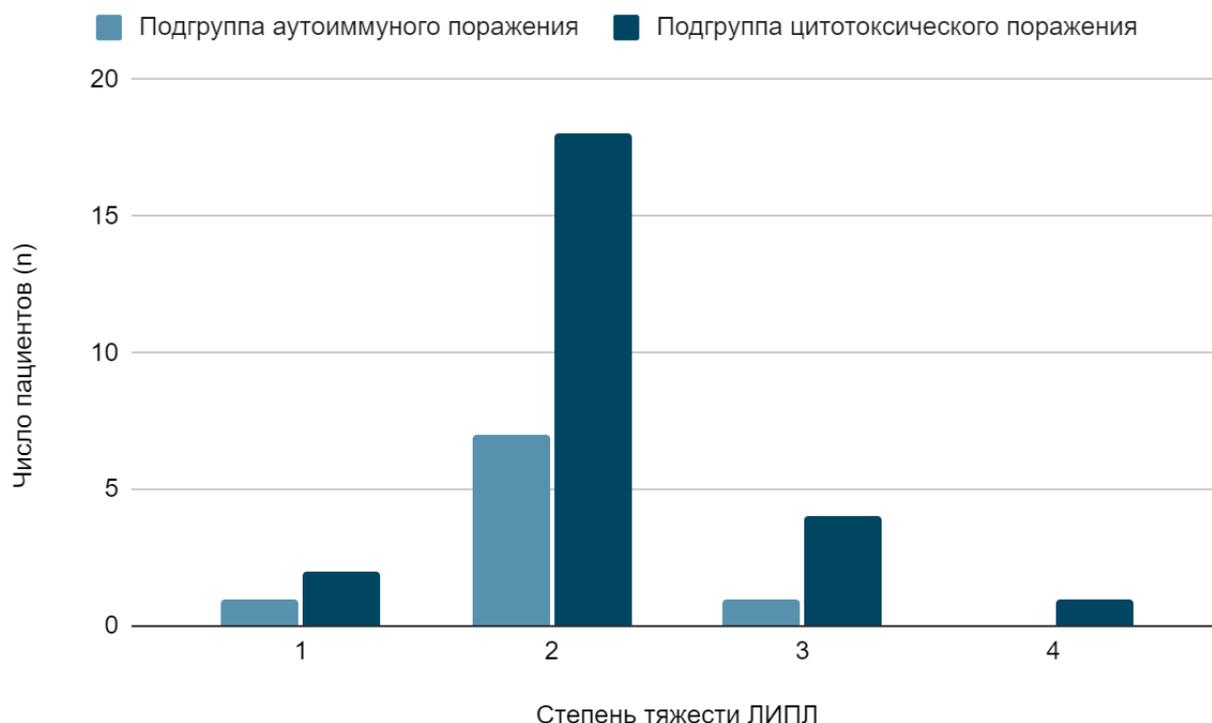


Рисунок 17 - Степени тяжести ЛИПЛ в аутоиммунной и цитотоксической подгруппах.

Сравнение уровней лабораторных показателей не выявило статистически значимой разницы между подгруппами ни для одного из них ($p=0,32$ для ЛДГ, $p=1$ для СРБ, $p=0,43$ для креатинина, $p=0,3$ для АЛТ, $p=0,16$ для лейкоцитов и $p=0,08$ для эозинофилов).

Рентгенологические изменения также были сходны: “матовое стекло”, ретикулярные, очаговые и инфильтративные изменения наблюдались без значимой статистической разницы у пациентов с аутоиммунным и цитотоксическим поражением ($p=0,12$, $p=0,9$, $p=0,93$ и $p=0,92$ соответственно). Они представлены на рисунке 18.

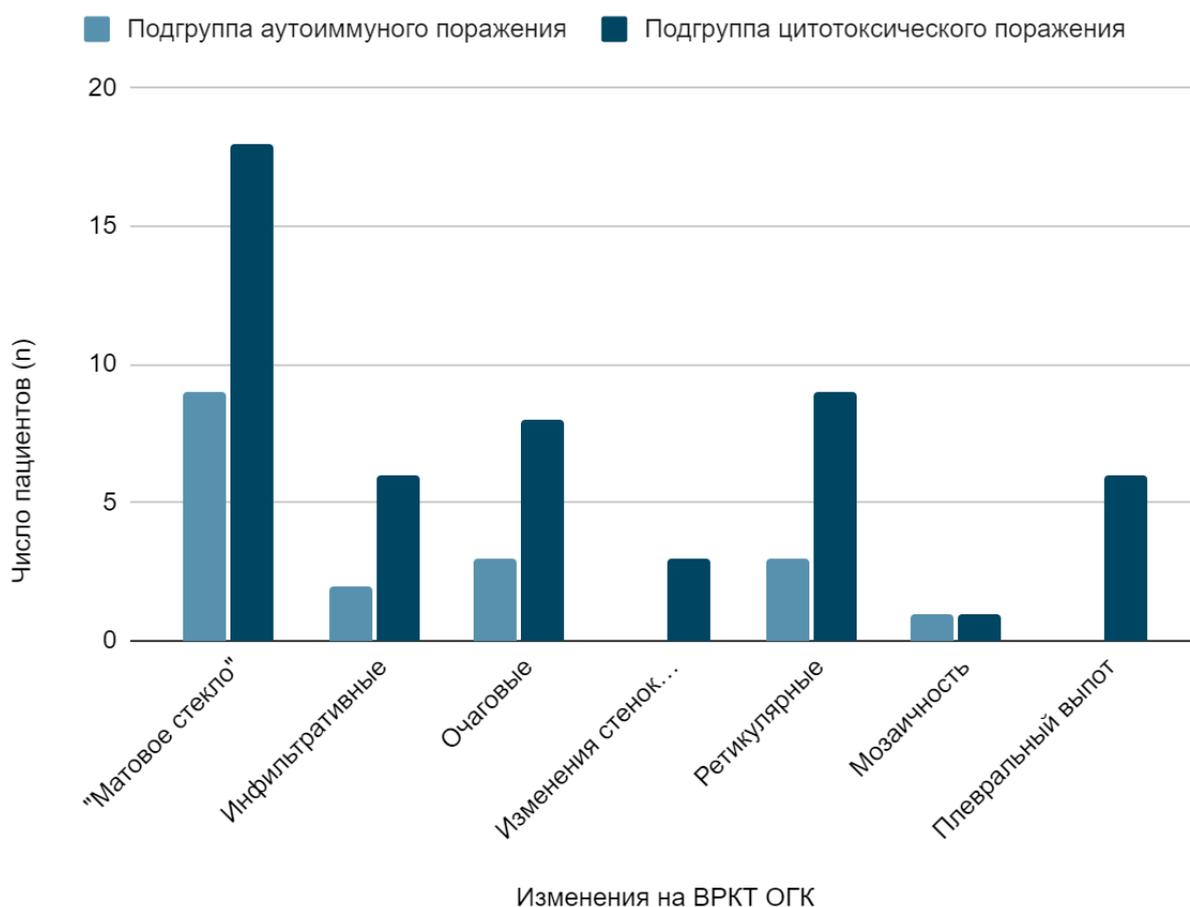


Рисунок 18 - Рентгенологическая картина в аутоиммунной и цитотоксической подгруппах ЛИПЛ.

Ни у одного из пациентов первой подгруппы, в отличие от второй, не отмечалось изменения стенок бронхов или выпота в плевральной полости, однако эти различия не продемонстрировали статистической значимости ($p=0,28$ и $p=0,11$ соответственно). Ни в одной из групп не было преобладания пациентов с ЛГ в момент развития ЛИПЛ ($p=0,94$).

Процент 30-дневной летальности в двух подгруппах был сходен ($p=0,95$).

3.2 Дифференциальная диагностика лекарственно-индуцированного поражения легких с легочными инфекциями

При сравнительном анализе групп пациентов с ЛИПЛ и с инфекционным поражением легких, сохранилось обозначенное ранее при оценке популяционной когорты преобладание лиц с лимфомами среди больных с лекарственно-опосредованным поражением ($p=0,02$) (табл. 5). Также статистическую значимость продемонстрировали соответствующие различия в получаемом препарате и вовлеченности легких в основное заболевание ($p<0,05$ для обоих показателей) (табл. 5). 9 из 10 больных с поражением легочной ткани в первой группе оказались пациентами с лимфомой, 1 – с амилоидозом легких, сопутствующим множественной миеломе. Во второй группе было зафиксировано всего 3 случая поражения легочной ткани в рамках основного заболевания: у 2 больных лимфомой и 1 - семиномой с метастазами в легких.

Также были выявлены различия в сроках после аллогенной ТГСК у пациентов, которым она была проведена до развития исследуемого осложнения: легочные инфекции, возникшие на фоне приема пневмотоксичных препаратов, были зафиксированы исключительно в ранние сроки - от 4 до 43 дней, в то время как ЛИПЛ дебютировали не ранее, чем через месяц после аллогенной ТГСК - от 35 до 1289 дней ($p=0,02$) (табл. 5). На фоне применения ниволумаба и блеомицина, вызвавших самое значительное число ЛИПЛ, не было зафиксировано ни одного случая инфекционного поражения. А цитарабин, рассматривающийся отдельно от других представителей группы ингибиторов синтеза нуклеиновых кислот в силу своей особенно выраженной пневмотоксичности, стал при этом самым часто встречающимся препаратом, вызывающим легочные инфекции.

Сравнительная характеристика пациентов двух групп, включая спектр диагнозов и препараты, на фоне применения которых развилось осложнение, представлена в таблицах 5, 6 и 7.

Таблица 5 - Характеристика пациентов групп исследования и сравнения

Характеристика	Группа 1	Группа 2	p
Число пациентов (n)	38	38	1
Пол (n)			
женский	21	21	1
мужской	17	17	
Средний возраст развития осложнения (лет)	40±18 (от 7 до 74)	40±17 (от 6 до 72)	0,98
Пациенты после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (n)	6	6	1
Срок после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (медиана;25% процентиль;75% процентиль, 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

Продолжение таблицы 5

Характеристика	Группа 1	Группа 2	p
Медиана количества линий терапии до назначения причинного препарата (n)	2 (от 0 до 9)	1 (от 0 до 9)	0,46
Развитие лекарственно-индуцированного поражения легких в первой линии терапии (n)	14	13	0,96
Медиана числа курсов до развития лекарственно-индуцированного поражения легких (n)	7,5 (от 0 до 26)	6 (от 0 до 37)	0,07
Пациенты с лучевой терапией в анамнезе (n)	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: оценка методом Крускала-Уоллиса.

Таблица 6 – Спектр диагнозов пациентов групп исследования и сравнения

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

Примечание: оценка методом хи-квадрат Пирсона.

Таблица 7 – Препараты, на фоне применения которых развилось осложнение

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

Примечание: оценка методом хи-квадрат Пирсона.

Кумулятивные дозы для всех выявленных причинных препаратов составили: от 160 до 6000 мг для ниволумаба и от 15 до 300 мг для блеомицина; для цитарабина от 840 до 322000 мг в группе сравнения и от 1500 до 4000 мг в группе исследования ($p=0,08$); для ингибиторов mTOR – 300 мг в группе исследования и от 4 до 112 мг в группе сравнения ($p<0,05$); для мелфалана от 200 до 300 мг в группе исследования и от 1600 до 4250 мг в группе сравнения ($p<0,05$); для метотрексата 600 мг в группе исследования и 150 мг в группе сравнения; для ритуксимаба от 3600 до 4200 мг в группе исследования и от 500 до 128000 мг в группе сравнения ($p=0,38$).

Оценка пульмонологического анамнеза не продемонстрировала различий между двумя группами (табл. 8).

Таблица 8 - Сравнительный анализ анамнеза пациентов двух групп

Характеристика	Группа 1 (n)	Группа 2 (n)	p
Хроническая легочная патология (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких)	5	0	0,21
Легочные инфекции (вирусные и бактериальные пневмонии, инвазивный микоз)	10	3	0,33
Пневмофиброз на КТ ОГК до начала терапии вызвавшим поражение легких препаратом	2	2	1
Курение	7	5	0,53
Профессиональные вредности	3	0	0,07
Отягощенный аллергологический анамнез и/или наличие аутоиммунного заболевания	14	2	0,03

Примечание: оценка методом хи-квадрат Пирсона.

Установленная до развития ЛИПЛ легочная патология (бронхиальная астма и/или хроническая обструктивная болезнь легких) наблюдалась у 5 пациентов (13%) в первой группе и не была выявлена у больных второй группы, однако это оказалось статистически не значимо ($p=0,21$). Легочные инфекции в анамнезе (вирусные и бактериальные пневмонии, инвазивный микоз) были зафиксированы у 10 пациентов (26%) первой группы и 3 (8%) второй группы, но эти различия также не продемонстрировали статистической значимости ($p=0,33$). У 2 больных в каждой из групп до начала лечения препаратом, на фоне применения которого развилось ЛИПЛ или инфекционный эпизод, на КТ ОГК был зафиксирован пневмофиброз (постлучевой или поствоспалительный). Курение в анамнезе или в момент развития осложнения было зафиксировано у 7 больных (18%) в исследуемой группе и у 5 в (13%) группе сравнения ($p=0,529$). Профессиональные вредности в анамнезе отмечались у 3 пациентов (8%) первой группы и не встречались во второй группе ($p=0,077$). Также не было выявлено различий в анамнезе и количестве получаемых до этого пневмотоксичных препаратов между пациентами двух групп ($p=0,235$) (табл. 5).

Однако были выявлены статистически значимые различия в сопутствующей патологии, связанной с избыточным иммунным ответом, в виде атопии и аутоиммунных заболеваний. Отягощенный аллергологический анамнез отмечался у 12 больных (32%) из группы токсического поражения (в том числе отмечались аллергические реакции на какие-либо лекарственные препараты), и у 2 пациентов (5%) из этой группы в анамнезе был аутоиммунный тиреоидит, не связанный с приемом лекарственных препаратов. При этом в группе инфекционного поражения отягощенный аллергологический анамнез был зафиксирован только у 2 больных (5%), и не отмечалось аутоиммунных заболеваний ($p=0,03$).

Бессимптомное течение осложнения было выявлено у 6 пациентов (16%) группы исследования и 1 (3%) группы сравнения ($p=0,05$). У 32 больных (84%)

первой группы и 37 (97%) второй группы наблюдались те или иные клинические проявления. Одышка, указанная выше как самый частый симптом при ЛИПЛ, была более характерна для него, чем для инфекционного поражения: 27 против 11 пациентов (71% и 29% соответственно) ($p < 0,05$). Кашель отмечался у 19 пациентов (50%) первой группы и у 13 (34%) - второй ($p = 0,159$). У пациентов с ЛИПЛ он как правило был непродуктивным, а при инфекционном поражении сопровождался отхождением мокроты. Для инфекционного поражения, в отличие от ЛИПЛ, было более характерно повышение температуры тела: 35 против 18 пациентов (92% и 47% соответственно) ($p < 0,05$). В группе ЛИПЛ 4 пациента (11%) отмечали боль или дискомфорт в грудной клетке, в группе инфекционного поражения такого клинического проявления не отмечалось ни у одного ($p = 0,04$). Особенности клинического течения осложнения у больных двух групп представлены на рисунке 19.



Рисунок 19 - Клиническая картина ЛИПЛ в сравнении с инфекционным поражением легких.

В группе пациентов с ЛИПЛ у 4 (11%) отсутствовали признаки ДН. ДН I степени наблюдалась у 24 (63%) больных, ДН II степени - у 3 (8%), ДН III степени - у 7 (18%). В группе инфекционного поражения у 18 пациентов (47%) не было признаков ДН, I степень ДН наблюдалась у 12 (32%), II степень – у 5 (13%), III степень – у 3 (8%). Эти различия оказались значимы ($p=0,02$). Их сравнение представлено на рисунке 20.



Рисунок 20 - Распределение пациентов обеих групп по степени тяжести ДН.

Оксигенотерапия потребовалась 10 пациентам первой группы (26%) и 8 (21%) - второй. Последующий перевод на ИВЛ в связи с ее недостаточностью для купирования ДН был произведен 5 пациентам (13%) каждой из групп.

Было проанализировано наличие у больных одних из наиболее частых нелегочных осложнений терапии гемобластозов - мукозита и энтеропатии. Фактор времени возникновения дополнительных осложнений после проведения противоопухолевой терапии не включался в анализ для коррекции достоверности из-за ограниченности выборки. 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 ($p = 0,01$). Медиана лейкоцитов в группе ЛИПЛ составила $5(3,15;7,85) \cdot 10^9/\text{мл}$, в группе инфекционного поражения – $0,3(0,1;2,9) \cdot 10^9$. Медиана СРБ в группе ЛИПЛ составила 16,65 (3,6;48,9) мг/л, в группе инфекционного поражения – 154,65 (91,8;190) мг/л. Медиана эозинофилов в группе ЛИПЛ составила 2,45(0,125;4,25)%, в группе инфекционного поражения – 0,3(0;2,8)%. Медиана креатинина в группе ЛИПЛ составила 0,085 (0,075;0,102) ммоль/л, в группе инфекционного поражения – 0,067 (0,055;0,086) ммоль/л. Для уровней АЛТ и ЛДГ достоверных различий выявлено не было. Разброс лабораторных показателей и их сравнение в двух группах представлены на рисунке 21.

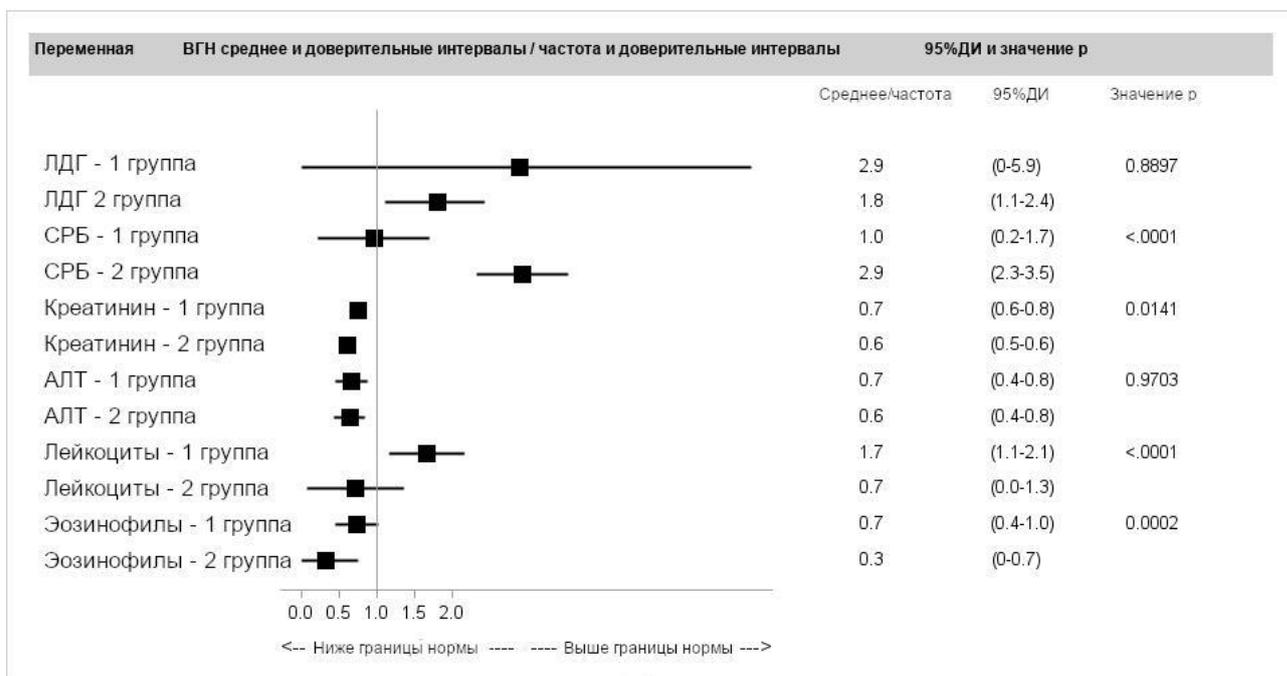


Рисунок 21 - Лабораторные показатели при ЛИПЛ (1 группа) в сравнении с инфекционным поражением легких (2 группа).

Основным рентгенологическим изменением у большинства пациентов было затемнение легочной ткани по типу “матового стекла” - оно наблюдалось у 27 человек (71%) в каждой группе. Статистически значимые различия были выявлены в наличии инфильтративных изменений - они были выявлены у 8 пациентов (21%) первой группы и 20 (53%) второй группы ($p=0,04$) - а также в наличии утолщения стенок бронхов, которое было выявлено у 3 больных (8%) первой группы и 16 (42%) второй группы ($p=0,01$). Также на ВРКТ ОГК определялись: очаговые уплотнения легочной ткани (у 11 пациентов - 29% - первой группы и 20 человек - 53% - второй группы; $p=0,36$), выпот в плевральной полости (у 6 пациентов - 6% - первой группы и 11 больных - 29% - второй группы; $p=0,17$), мозаичность легочной вентиляции (у 2 больных - 5% - первой группы и 9 человек - 24% - второй группы; $p=0,22$), впервые возникшие ретикулярные изменения (у 12 пациентов - 32% - первой группы и 3 больных - 8% - второй группы, $p=0,09$). Рентгенологические изменения в обеих группах представлены на рисунке 22.

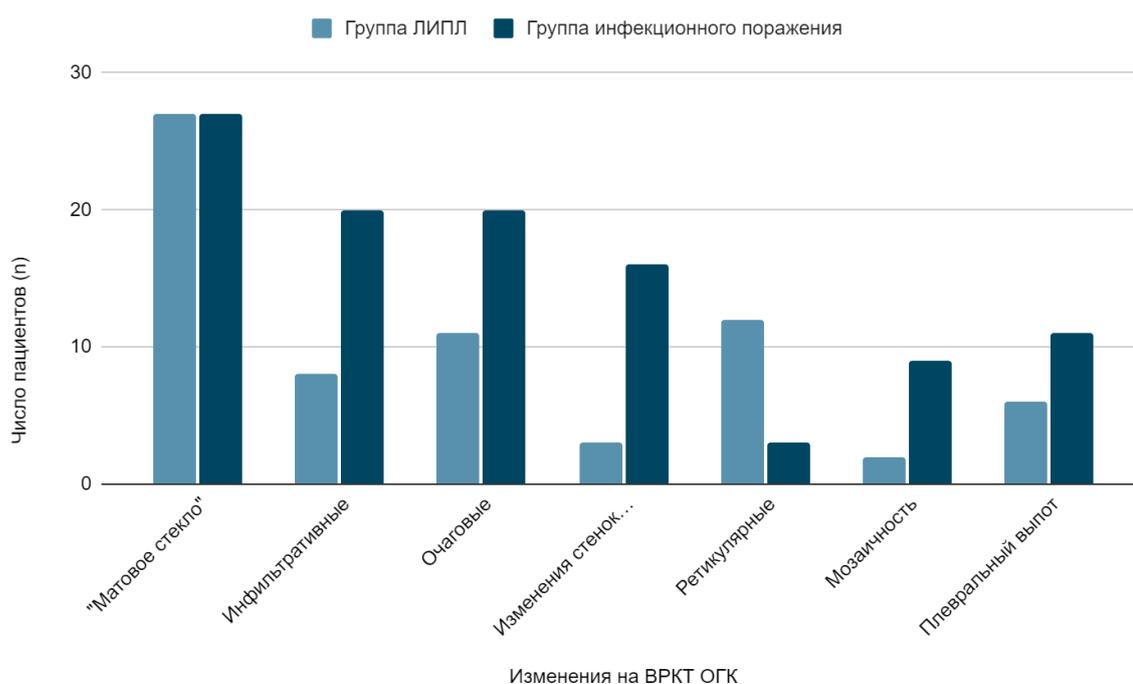


Рисунок 22 - Рентгенологические изменения при ЛИПЛ в сравнении с инфекционным поражением легких.

Проведение ROC-анализа не выявило высокой чувствительности и специфичности различных рентгенологических изменений. Для продемонстрировавших статистическую значимость инфильтративных изменений и изменений стенок бронхов площадь под кривой (AUC) составила 0,342 и 0,329 соответственно. Наибольшую специфичность продемонстрировало повышение температуры тела как критерий исключения для ЛИПЛ (AUC=0,270). Для одышки была выявлена достаточно высокая чувствительность при невысокой специфичности (AUC=0,703). Выделенные ранее среди лабораторных показателей СРБ и уровень лейкоцитов оказались в меру чувствительны для ЛИПЛ, однако специфичность для них так же, как и для других анализируемых прогностических признаков, была невелика (AUC 0,205 и 0,818 соответственно). Результаты ROC-анализа представлены на рисунках 23-25.

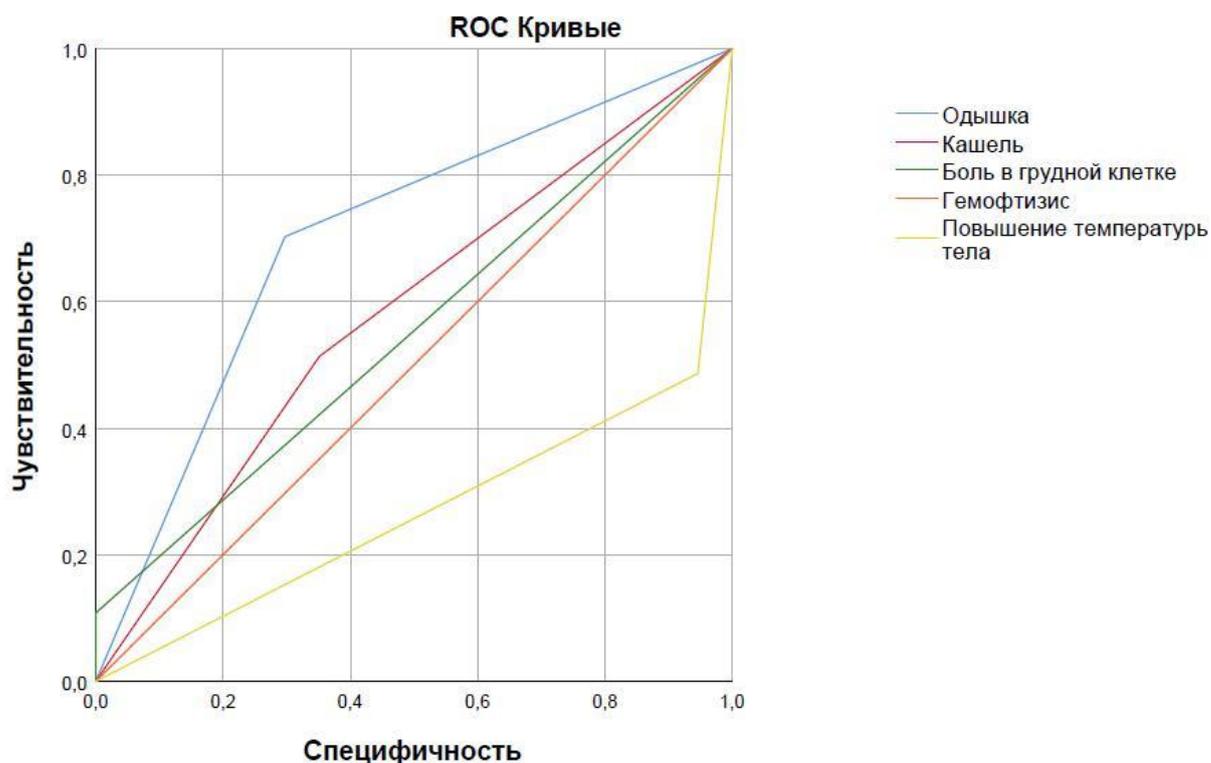


Рисунок 23 - ROC-анализ клинических проявлений.

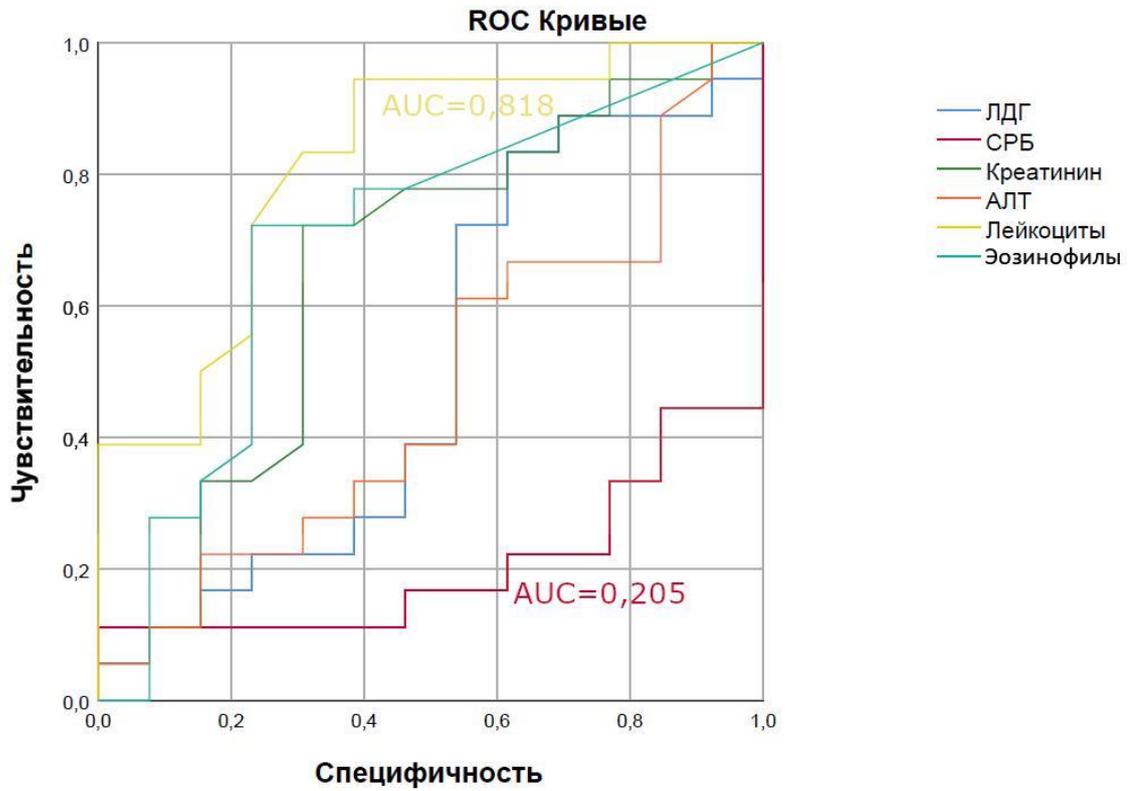


Рисунок 24 - ROC-анализ основных лабораторных показателей.

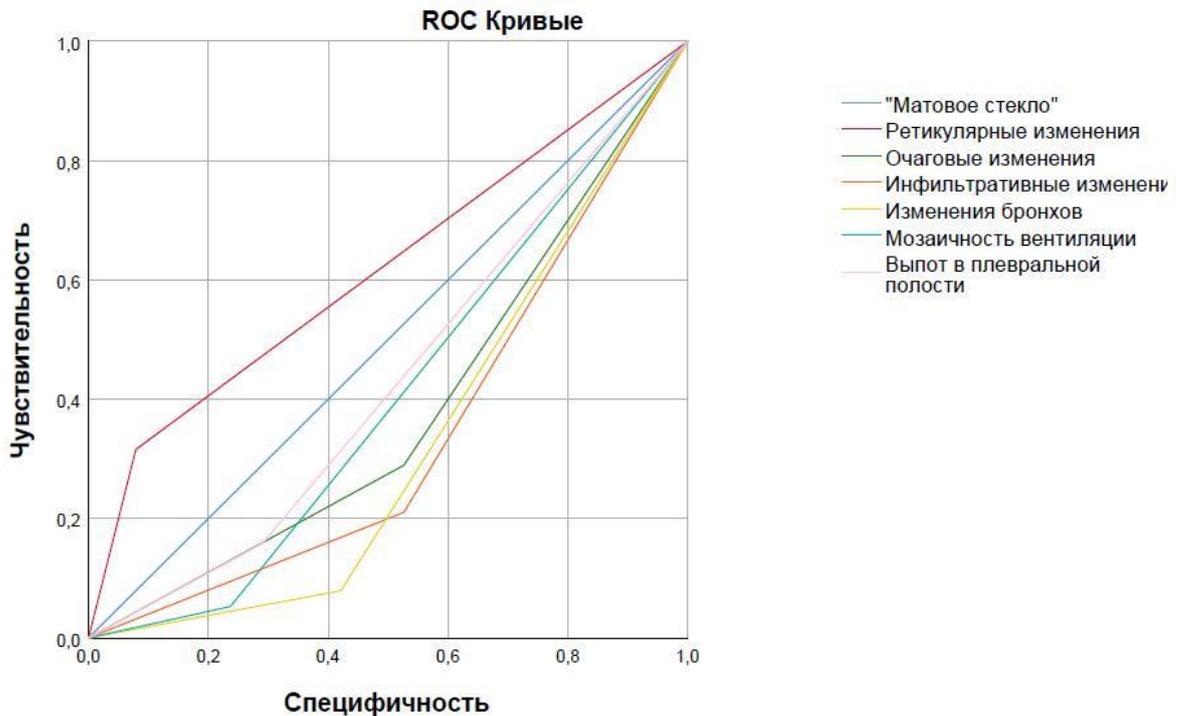


Рисунок 25 - ROC-анализ рентгенологических изменений.

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 9.

Таблица 9 - 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. Анализ границ показал, что у пациентов, имеющих менее 5 баллов, ЛИПЛ маловероятно в сравнении с инфекционным поражением (чувствительность 92%, специфичность 90%); количество баллов от 5 до 7 включительно – средняя вероятность того, что процесс носит токсический характер (чувствительность 79%, специфичность 100%); 8 и более баллов – высокая вероятность пневмотоксичности (чувствительность 29%, специфичность 100%). Результаты ROC-анализа представлены на рисунке 26.

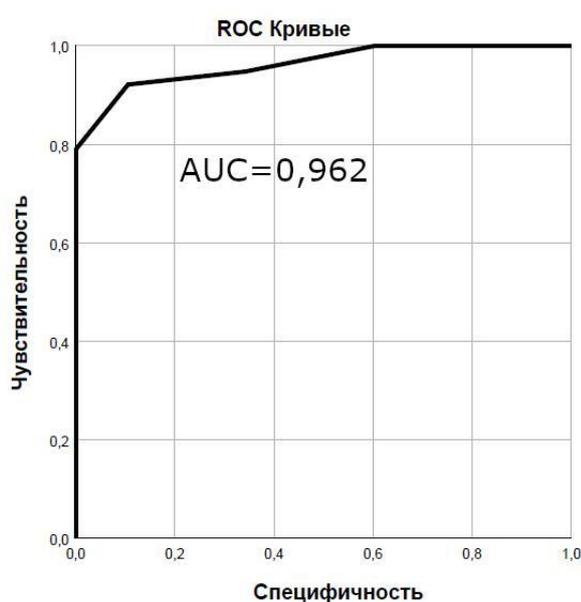


Рисунок 26 - ROC-анализ модели дифференциальной диагностики.

Наконец, была оценена 30- и 100-дневная 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.

3.3 Отдельные клинические случаи

В качестве наглядной демонстрации вышеизложенного можно привести два клинических примера.

Первый пациент - мужчина 63 лет, наблюдающийся в клинике с хроническим лимфолейкозом. В течение 10 лет после установления диагноза прошел 5 линий химиотерапии, после чего была выполнена аллогенная неродственная трансплантация костного мозга. В рамках профилактики РТПХ была назначена терапия сиролимусом в дозе 1 мг в сутки, однако через 5 месяцев после ТГСК в связи с высокой активностью РТПХ потребовалось увеличение дозы препарата до 2 мг в сутки, на фоне чего пациент стал отмечать прогрессивно нарастающую одышку смешанного характера и редкий сухой кашель. При объективном осмотре выявлялось жесткое дыхание и диффузная крепитация, сатурация кислорода в покое - 95%. На ВРКТ ОГК преимущественно в средних и верхних отделах легких выявлялись: уплотнение и утолщение стенок бронхов всех калибров, изменения по типу "деревя в почках", уплотнение и деформация элементов внутри- и внедольного интерстиция, неравномерное невыраженное снижение прозрачности легочной ткани по типу "матового стекла", субплевральные фокусы уплотненной легочной ткани, на фоне фиброзной перестройки легочной ткани прослеживаются неравномерно деформированные и тракционно расширенные просветы бронхов, перибронхиальная реакция, мозаичность вентиляции на вдохе и в большей степени выраженности, на выдохе. При выполнении ФБС и исследовании лаважа бактериальной, грибковой, вирусной и атипичной флоры, микобактерий обнаружено не было. Функционально выявлялось сохранение бронхиальной проходимости во всех отделах, снижение жизненной емкости легких на 14% и остаточного объема легких на 45% от исходных величин, снижение диффузионной способности легких до 40% должного. Количество баллов по шкале ТОКС12 составило 8. Пациенту был установлен диагноз ЛИПЛ 2 степени тяжести. Иммуносупрессивная терапия была отменена, назначен метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг в сутки. Спустя месяц терапии при

контрольном обследовании выраженность одышки снизилась, на КТ определялось уменьшение двусторонних интерстициальных изменений, нарастание кистозно-буллезной трансформации легочной паренхимы и формирование бронхоэктазов, при оценке диффузионной способности легких - ее повышение до 65%Д. С учетом того, что была получена положительная динамика, еще через месяц на фоне продолжающейся терапии системными глюкокортикостероидами сиролimus был возвращен в дозе 1 мг/кг в сутки. Сразу же было отмечено нарастание респираторной симптоматики, по КТ ОГК - картина пневмомедиастинума с распространением на область шеи, нарастания выраженности двусторонних интерстициальных изменений преимущественно в нижних отделах обоих легких, нарастание рестриктивных нарушений и снижения ДСЛ. Для окончательной верификации диагноза пациенту была выполнена видеоторакоскопическая биопсия легкого с гистологическим исследованием материала. Микроскопически была выявлена картина экзогенного аллергического альвеолита без признаков текущего инфекционного поражения легочной ткани и РТПХ. Была продолжена терапия метилпреднизолоном в низких дозах в течение 6 месяцев, которая при снижении дозы была дополнена ингаляционным глюкокортикостероидом в комбинации с бронхолитиком. Одышка и кашель постепенно регрессировали в течение 3 последующих лет, рентгенологически сохранились признаки эмфизематозной перестройки легочной ткани и двустороннего интерстициального процесса фиброзирующего характера без какой-либо динамики, функционально - ДСЛ не восстановилась выше 65%Д, ООЛ продолжил постепенно снижаться при восстановлении ЖЕЛ.

Второй пациент - женщина 46 лет с лимфомой, по поводу которой она начала получать ниволумаб в Вологодской области. После второго введения препарата больная отметила незначительную одышку инспираторного характера при физических нагрузках, однако не придавала этому значения. Через 3 дня после третьего введения ниволумаба дыхательная недостаточность значительно выросла - до одышки в покое, что потребовало госпитализации. По

рентгенограмме органов грудной клетки была установлена двусторонняя нижнедолевая пневмония, четвертое введение ниволумаба отменено, проведено лечение левофлоксацином с рентгенологическим эффектом без клинического улучшения. После выполнения ФВД, выявившего снижение ЖЕЛ до 48% и ОФВ1 до 44%, был дополнительно проведен короткий курс терапии дексаметазоном и назначен ингаляционный глюкокортикостероид с бронхолитиком с положительным клиническим эффектом, после чего терапия ниволумабом была возобновлена. Однако через два введения пациентка отметила возобновление респираторной симптоматики, а по КТ ОГК были выявлены двусторонние участки "матового стекла", что вновь было расценено как пневмония (коронавирусной природы несмотря на отрицательные результаты исследований). Пациентка получала лечение в пульмонологическом отделении (в том числе дексаметазон) с неполным положительным эффектом в виде уменьшения выраженности одышки без полного ее регресса. Через 6 месяцев после начала терапии ниволумабом она поступила в нашу клинику для контрольного обследования с сохраняющейся инспираторной одышкой при незначительных физических нагрузках. Объективно выявлялось жесткое дыхание с крепитацией в нижних отделах обоих легких, сатурация кислорода в покое 97%. На ВРКТ ОГК во всех отделах легких с двух сторон отмечались субплевральные зоны консолидации легочной ткани, чередующиеся с зонами уплотнения по типу "матового стекла". При выполнении ФВД: резкие рестриктивные нарушения со снижением ЖЕЛ до 50% должного, без нарушения проходимости бронхов и бронхоспазма, снижение диффузионной способности легких до 29% должного. С учетом анамнестических данных был установлен диагноз ЛИПЛ 3 степени тяжести. Количество баллов по шкале ТОКС12 составило 7. Была назначена терапия метилпреднизолоном в низких дозах в сочетании с ингаляционным глюкокортикостероидом. При контрольном обследовании через 6 месяцев на КТ ОГК были описаны рубцовые изменения в легких в отсутствие свежих очаговых и инфильтративных изменений, на ФВД - повышение ЖЕЛ до 73%Д, ДСЛ - до 40%Д.

3.4 Последствия лекарственно-индуцированного поражения легких

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. Сводные данные по всем 10 пациентам представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Показатели ФВД у пациентов в отдаленные сроки после ЛИПЛ

№	Срок (месяцы)	ОЕЛ (%Д)	ООЛ (%Д)	ЖЕЛ (%Д)	ОФВ1 (%Д)	ФЖЕЛ (%Д)	ИТ (%)	ДСЛ (%Д)
1	3	103	100	105	92	97	68	70
2	12	68	60	73	68	70	77	40
3	15	79	89	79	85	78	89	54
4	17	83	75	89	93	85	84	64
5	18	87	61	98	101	94	84	98
6	31	131	126	133	106	131	67	72
7	35	114	147	101	101	98	79	64
8	40	102	56	131	131	127	77	63
9	52	97	77	106	102	106	76	93
10	75	102	110	101	90	99	75	74

Динамику изменений ФВД при развитии ЛИПЛ и по мере его разрешения удалось проследить только на одном пациенте (больной №8), которому исследование было выполнено до развития осложнения, во время него и неоднократно после. Изменения основных показателей представлены на рисунке 27.

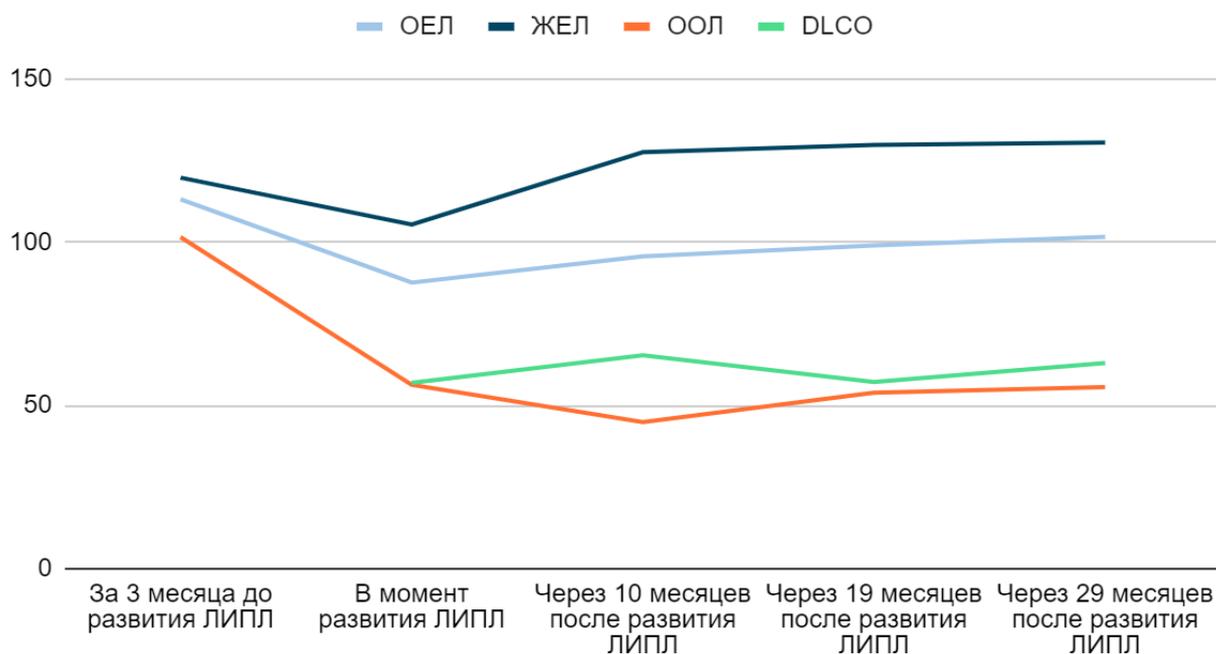


Рисунок 27 - Динамика показателей ФВД одного из пациентов с ЛИПЛ.

При оценке связи выявленных у пациентов изменений с течением ЛИПЛ и проводимым лечением оказалось, что оба случая рестриктивных нарушений вентиляционной способности легких со снижением ЖЕЛ были связаны с приемом ИИКТ - ниволумабом (иммуноопосредованный пневмонит 3 и 2 степени тяжести). У пациентки №2 за 4 месяца до обследования произошла реактивация ЛИПЛ на фоне снижения дозы СГКС, которые она начала получать только спустя полгода после дебюта ЛИПЛ и принимала уже 3 месяца. У пациентки №3 был проведен короткий курс высоких доз СГКС и возобновлена терапия ниволумабом в той же дозе.

Двое больных с нормальными показателями диффузионной способности легких (№5 и №9) и пациент №1 (с ДСЛ на уровне 70%Д через 3 месяца после развития ЛИПЛ) имели полное разрешение патологических изменений по данным контрольных ВРКТ ОГК, у всех остальных выявлялась фиброзная перестройка легочной ткани. Самый низкий уровень ДСЛ (40%) определялся в отдаленные сроки у пациента с 3 степенью тяжести ЛИПЛ, в то время как более высокие уровни этого показателя были ассоциированы с перенесенным ЛИПЛ 2 степени тяжести. Также самые низкие уровни ДСЛ - менее 70%Д - в отдаленные сроки определялись у тех 5 пациентов, которым была возобновлена терапия вызвавшим ЛИПЛ препаратом как в редуцированной, так и в прежней дозе (пациенты № 2, 3, 4, 7 и 8). У остальных 5 пациентов (№1, 5, 6, 9 и 10), которым терапия не возобновлялась, уровень ДСЛ даже в ранние сроки после разрешения ЛИПЛ составлял 70%Д и более.

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 MET. У 8 из 9 пациентов наблюдалось сниженное значение анаэробного порога (АП) - менее 40% от должного - медиана в группе составила 35%Д. У 7 из 9 больных было снижено пиковое потребление кислорода (ПикVO₂) - менее 84%Д - медиана в группе составила 65%Д. У 5 человек определялся сниженный показатель кислородного пульса (VO₂/ЧСС) - менее 80%Д - с медианой в группе 75%Д. Пиковая вентиляция (ПикVE) была ниже, а дыхательный резерв (ДР) - выше ожидаемых значений у всех пациентов (норма ПикVE - 60-70% от МВЛ, для ДР - 20-40%). У двоих показатель отношения пикового VO₂ к единице работы был в пределах нормальных значений (9-11 мл/мин/watt), у остальных пациентов он был повышен. Значения всех этих показателей приведены в таблице 11.

Таблица 11 - Показатели кардиореспираторного теста у пациентов в отдаленные сроки после ЛИПЛ

№	Срок (месяцы)	МЕТ	АП (%Д)	ПикVO2 (%Д)	VO2/ЧСС (%Д)	ПикVE (%)	ДР (%)	VO2/работа (мл/мин/watt)
1	3	3,7	35	65	70	29	71	13,9
2	12	4,3	26	85	90	50	49	14,7
3	15	3,9	20	55	59	20	80	9,6
5	18	5,3	38	73	89	32	68	14,9
6	31	5,5	46	54	69	23	77	13,3
7	35	4,9	35	80	95	32	68	12,3
8	40	4,1	35	61	73	24	76	11
9	52	5,3	27	65	75	24	76	12
10	75	8	33	106	114	58	42	12,7

При оценке качества жизни (КЖ) 9 из 10 пациентов по вопроснику SF-36 было выявлено, что психологическая его составляющая страдает у этих больных в большей степени, чем физическая. Так, шкалами, по которым показатель был снижен у наибольшего числа пациентов оказались жизненная активность и эмоциональное состояние (ниже 50 баллов у 4 пациентов в обоих случаях). Медианы по шкалам психологического здоровья составили: жизненная активность - 50, социальные функции - 75, эмоциональное состояние - 67, психическое здоровье - 72. Среди показателей физического здоровья были получены следующие медианы для шкал: физических функций - 65, физического состояния - 75, интенсивности боли - 84, общего состояния здоровья - 70. Различий качества жизни в подгруппах по полу выявлено не было. Количество баллов по каждой из шкал (минимум - 0, максимум - 100) и суммарные показатели физического и психологического качества жизни пациентов представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Результаты оценки качества жизни у пациентов в отдаленные сроки после ЛИПЛ в баллах от 0 до 100

№ пациента	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Физические функции	70	25	65	50	95	95	95	55	65	95
Физическое состояние	75	0	100	100	100	100	100	0	75	75
Интенсивность боли	100	84	100	100	84	100	84	52	74	62
Общее состояние здоровья	60	55	70	70	77	67	82	40	35	77
Жизненная активность	40	15	50	60	85	60	70	50	40	45
Социальные функции	50	50	75	75	88	75	88	63	75	88
Эмоциональное состояние	0	100	100	100	67	67	100	0	0	33
Психическое здоровье	64	76	80	76	80	64	72	60	60	64
Физическое КЖ	76	41	84	80	89	90	90	37	62	77
Психологическое КЖ	38	60	76	78	80	66	82	43	44	58

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 АП ($p=0,04$, коэффициент корреляции 0,698). Других статистически достоверных связей выявлено было.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Частота развития ЛИПЛ у больных исследованной группы соответствовала таковой в литературе, однако, как показатель распространенности этого осложнения, она рассматривается авторами исключительно для отдельных препаратов [15, 22, 136]. Наш популяционный анализ частоты развития по отдельным нозологическим формам показал статистически достоверное преобладание пациентов с лимфомами ($p=0,001$), что имеет важное клиническое значение. Эта закономерность сохранилась и при сравнительном анализе групп пациентов с ЛИПЛ и с инфекционным поражением легких, развившемся на фоне противоопухолевой потенциально пневмотоксичной терапии ($p=0,02$). Также были выявлены достоверные различия в сопутствующем диагнозе в виде более частых у пациентов с развившейся пневмотоксичностью атопических реакций и не связанной с лечением аутоиммунной патологии, что позволяет считать эти особенности больного факторами риска, не описанными ранее в литературных источниках.

Интересными представляются и другие неосвещенные ранее в публикациях факты - относительно связи развития ЛИПЛ с течением и терапией основного заболевания. Так, нами было обнаружено, что, как правило, пневмотоксичность развивается уже в первой линии терапии. Это, наряду с отсутствием выявленной связи с проведенной ранее аллогенной ТГСК ($p=0,573$), позволяет говорить о том, что риск развития ЛИПЛ не зависит от предшествующего лечения. При оценке сроков появления осложнения после аллогенной ТГСК для тех пациентов обеих групп, которым она была проведена, обнаружена закономерная разница: инфекционные осложнения развивались в ранние посттрансплантационные сроки (от 4 до 43 суток), в то время как токсические реакции возникали не ранее, чем через месяц после вмешательства ($p=0,02$). Это, с одной стороны, отражает известные различия патогенетических механизмов повреждения легких при этих процессах: ТГСК ассоциирована с лейкопенией, являющейся предрасполагающим к инфекциям состоянием, в то

время как пневмотоксические реакции либо не зависят от уровня лейкоцитов, если протекают по прямому цитотоксическому механизму, либо могут быть даже более выраженными при нормальном их количестве, если присутствует компонент иммуноопосредованного повреждения за счет повышения активности большого числа Т-клеток против здоровых тканей организма [38, 120]. С другой стороны, данный факт позволяет облегчить процесс дифференциальной диагностики. Отсутствие зависимости от наличия у пациента рецидива и рефрактерности гемобластоза ($p=0,1$) указывает на то, что больные в любом статусе основного заболевания подвержены риску развития ЛИПЛ, и его крайне важно учитывать при дальнейшем лечении и наблюдении этих лиц.

Данных по описанной в публикациях дозозависимости ЛИПЛ для различных препаратов в нашем исследовании получено не было [5, 74]. Разброс сроков от начала терапии вызвавшим ЛИПЛ препаратом до развития осложнения оказался крайне широк (от 1 до 1392 дней). Это подтверждает литературные данные о том, что легочная лекарственная токсичность может быть как острой, так и отсроченной [46, 122].

Спектр выявленных нами клинических проявлений ЛИПЛ подтвердил их описываемую во всех публикациях неспецифичность [20, 56, 96]. Однако при статистическом анализе нам удалось выявить достоверные критерии дифференциальной диагностики. Наиболее частым симптомом ЛИПЛ была одышка, выявленная в 71% случаев. Она достоверно чаще наблюдалась при токсическом, чем при инфекционном поражении легких ($p<0,05$). Оценка степени выраженности гипоксемии и одышки методом пульсоксиметрии выявила в среднем более значительную дыхательную недостаточность у пациентов группы исследования, чем группы сравнения ($p=0,02$). Возникновение и выраженность одышки при ЛИПЛ, вероятно, связаны с рестрикцией легочной ткани с уменьшением площади вентиляции и снижением способности кислорода проходить через альвеоло-капиллярный барьер

вследствие поражения интерстициальной ткани легких. У половины пациентов кроме этого наблюдался кашель. Также почти у половины (в 47% случаев) была повышена температура тела, однако при сравнительном анализе этот признак оказался более характерен для лиц с инфекционным поражением легких ($p < 0,05$). Факт того, что у большинства больных (в 84% случаев) ЛИПЛ дебютировало с респираторной симптоматикой, указывает на ценность сбора описанных выше жалоб при проведении терапии потенциально пневмотоксичным препаратом.

Также важным по результатам нашей работы представляется оценка объективных признаков дыхательной недостаточности, степень выраженности которой у больных с ЛИПЛ ранее не оценивалась в исследованиях. В нашем материале встречались случаи, клинически протекающие без ее признаков, и у большинства пациентов степень ее выраженности не превышала первую. Половина больных имели 2 и 3 степени дыхательной недостаточности, что потребовало оксигенотерапии, а часть из них впоследствии была переведена на ИВЛ в связи с прогрессированием поражения легких. К сожалению, только 1 из 5 пациентов с ЛИПЛ и развитием тяжелой дыхательной недостаточности, переведенных на ИВЛ в связи с развитием ЛИПЛ, пережил этот эпизод.

Был выбран ряд показателей клинического и биохимического анализов крови, которые, по нашему мнению, могли бы отразить течение пневмотоксичного процесса. Клинический анализ с лейкоцитарной формулой и полный биохимический анализ крови входят в протокол обследования всех пациентов, однако ни один из авторов, рассматривающих вопрос ЛИПЛ, не анализировал их показатели в качестве характерных для этого осложнения и применимых для дифференциальной диагностики. Нами были оценены уровни лейкоцитов, эозинофилов, С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и креатинина в момент развития осложнения. Уровни лактатдегидрогеназы и С-реактивного белка были выше референсных значений у большинства исследуемых пациентов, однако их нельзя назвать исключительно патогномоничными ввиду повышения этих показателей при

широком спектре патологических процессов. Поэтому вопрос поиска специфичного для ЛИПЛ лабораторного маркера остается открытым [56, 136].

Сравнение уровней лабораторных показателей у больных двух групп продемонстрировало достоверные различия для некоторых из них. Так низкий уровень лейкоцитов, будучи основным фактором риска развития любых инфекционных осложнений у онкогематологических пациентов, закономерно чаще наблюдался в группе инфекционных осложнений ($p < 0,05$). Выявленные более высокие уровни эозинофилов в исследуемой группе ($p < 0,05$) перекликаются с результатами, полученными в отношении анамнеза atopической предрасположенности у пациентов с ЛИПЛ.

Известен факт участия как эозинофильного, так и нейтрофильного воспаления в патогенезе легочных заболеваний, в частности, бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [30]. Результаты нашего исследования показывают, что ЛИПЛ, вероятно, в значительной степени связано именно с эозинофильным воспалением, что подтверждают данные об эозинофильной инфильтрации легочной ткани в гистологических материалах пациентов других исследователей [82, 95, 107]. Тот факт, что уровень лейкоцитов был в пределах нормальных значений у большинства пациентов исследуемой группы (26 человек) и повышен только у 3 больных, делает маловероятным значительный вклад нейтрофильного воспаления в развитие этого осложнения.

С-реактивный белок, как неспецифический показатель многих процессов повреждения клеток организма, оказался более повышен в группе с инфекционным воспалением ($p < 0,05$). Повышение креатинина в группе пациентов с ЛИПЛ в сравнении с группой больных с инфекционным поражением легких ($p = 0,01$) может указывать как на общие механизмы воздействия лекарственных средств на легкие и почки, так и на бóльший риск развития пневмотоксичности у пациентов с исходной недостаточностью функции почек вследствие нарушения механизмов выведения препарата [123].

Описанное во всех публикациях как характерное для ЛИПЛ затемнение легочной ткани по типу “матового стекла” наблюдалось одинаково часто при выполнении ВРКТ ОГК у пациентов групп токсического и инфекционного поражения легких (в 81% случаев в каждой). Однако в дополнение к этому для группы инфекционного поражения легких более характерными оказались классические проявления воспалительного процесса в дыхательных путях и паренхиме в виде утолщения и уплотнения стенок бронхов и наличия инфильтратов ($p=0,01$ и $p=0,04$ соответственно).

Несмотря на то, что оценка ФВД рекомендована как метод пульмонологического обследования, в том числе пациентов с ЛИПЛ, в реальной практике частота ее выполнения может не достигать и четверти всех получающих пневмотоксичную терапию пациентов [124]. В нашем исследовании эта методика также была проведена лишь малой части пациентов. Однако полученные данные позволили отразить ее ценность в диагностике осложнения, поскольку выявили единую тенденцию. Показатели вентиляционной способности пациентов исследуемой группы полностью соответствовали описанным у больных с ЛИПЛ в литературе рестриктивным нарушениям со снижением общей емкости легких, жизненной емкости легких и остаточного объема легких и уменьшением диффузионной способности легких [79, 96, 103]. Таким образом, можно считать данные изменения характерными для ЛИПЛ, а соответствующие методы исследования - необходимыми для выполнения, что подтверждают результаты не только нашего, но и других исследований [103, 126]. Объем обследования при этом должен включать не только спирометрию, которая не позволяет в полной мере оценить рестрикцию, но и оценку диффузионной способности легких, а также бодиплетизмографию. Указанные методики весьма информативны у всех пациентов до назначения потенциально пневмотоксичной терапии, поскольку они дадут возможность определить наличие и степень снижения показателей относительно исходных при подозрении на ЛИПЛ. Также при дальнейшем изучении это позволит

разработать стратификацию риска по функциональным показателям, по аналогии с существующим для ТГСК индексом коморбидности НСТ-СІ [65].

Разделение группы ЛИПЛ на подгруппы аутоиммунного и цитотоксического поражения не продемонстрировало анамнестических, клинических, рентгенологических и лабораторных особенностей осложнения, вызванного препаратами с различным патогенезом повреждения легких. Выявленные статистически достоверные различия объясняются показаниями для применения ингибиторов иммунных контрольных точек в Российской Федерации, но не механизмом действия лекарственного средства как таковым. Все лица из подгруппы аутоиммунного варианта ЛИПЛ - пациенты с лимфомами, получающие ИИКТ - продемонстрировали характерное для этой нозологии в сравнении с другими гемобластомами поражение легких в рамках основного заболевания ($p=0,05$) и анамнез лучевой терапии ($p<0,05$). Также, в связи с тем, что иммунотерапия редко назначается в дебюте заболевания, было выявлено развитие ЛИПЛ на более поздних линиях терапии ($p=0,04$) и большее число полученных ранее иных пневмотоксичных препаратов ($p<0,05$). При этом, несмотря на отсутствие статистической значимости, интересен тот факт, что в исследованной нами группе аутоиммунный вариант ЛИПЛ развивался преимущественно у женщин. Это подтверждает его сходство с аутоиммунными заболеваниями, но идет вразрез с большинством публикаций, указывающим, что развитию ЛИПЛ, в том числе на фоне применения ИИКТ, больше подвержены мужчины [61, 79, 83].

Несмотря на трудности диагностики, нам удалось выявить факторы риска и признаки ЛИПЛ с высокой статистической достоверностью:

- диагноз лимфомы;
- аллергия или аутоиммунное заболевание в анамнезе;
- при наличии в анамнезе ТГСК срок 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.

Это позволило сформировать диагностическую шкалу с высокой чувствительностью и специфичностью в отношении ЛИПЛ (AUC=0,962) при его дифференциальной диагностике с инфекционными осложнениями противоопухолевой терапии - ТОКС12. В литературе упоминается широко применяемый за рубежом для оценки вероятности токсичности лекарственных препаратов алгоритм Naranjo [22, 38, 84, 89]. Однако, в отличие от нашей диагностической модели, он включает только анамнестические данные без результатов лабораторно-инструментальных исследований, а ответы на его вопросы не всегда очевидны. Наш опросник содержит объективные показатели, доступные для получения в первый день развития осложнения со стороны легких, требующего дифференциальной диагностики, что позволяет своевременно определиться с тактикой дальнейшего обследования и лечения.

Более половины пациентов (55%) получали рекомендуемую терапию глюкокортикостероидами [56]. Разброс доз СГКС, а также случаи назначения пульс-терапии метилпреднизолоном и ингаляционной кортикостероидной терапии указывают на рациональную тактику персонализированного подбора лечения. Однако, отсутствие связи варианта лечения с летальностью и формированием необратимых структурных изменений в легочной ткани оставляет без ответа дискуссии о роли СГКС в терапии ЛИПЛ и требует дальнейшего исследования и совершенствования терапевтических возможностей в отношении этого осложнения [105, 136].

Наконец, наше исследование подтверждает мнение о том, что только при ЛИПЛ 1 степени тяжести может быть рассмотрено дальнейшее использование

препарата, вызвавшего поражение легких [25]. ЛИПЛ 2 и 3 степеней рецидивировало при возобновлении терапии даже в редуцированной дозе.

При небольшой распространенности ЛИПЛ, его летальность оказалась достаточно высока - 11%. Причем все летальные исходы были зафиксированы в ранние сроки (первые 30 дней) после развития осложнения и даже у пациентов, получавших адекватную терапию.

Также обращает на себя внимание длительный период сохранения патологических изменений на КТ у пациентов в ЛИПЛ (в среднем год, с достижением в некоторых случаях и двухлетнего срока), что соответствует данным других исследований [80]. Более, чем у половины пациентов, которым выполнялись контрольные КТ ОГК после клинического разрешения осложнения, сохранялись ретикулярные изменения легочной ткани.

Целенаправленное обследование пациентов в отдаленные сроки после развития ЛИПЛ не проводилось ни одним из исследователей в мире. Нами были выполнены как рекомендуемые для оценки легочной функции методики (спирометрия, бодиплетизмография и оценка диффузионной способности легких), так и те, которые могли бы дать косвенную информацию о состоянии бронхолегочной системы и быть применимы для контроля показателей и планирования тактики ведения пациента после разрешения осложнения (кардиореспираторный тест и оценка качества жизни).

Снижение диффузионной способности легких у 80% пациентов и признаки рестриктивных нарушений в виде сниженного остаточного объема у половины пациентов в сочетании с имеющимися данными о формировании ретикулярных изменений более, чем у половины пациентов после ЛИПЛ, указывают на высокую вероятность неполного восстановления структуры и функции легочной ткани после перенесенного осложнения даже при адекватном лечении в момент его развития. С учетом анализа клинических случаев, представляется важным именно своевременное начало терапии осложнения: отмена препарата и, по показаниям, назначение СГКС. Тот факт, что уровни жизненной емкости легких, остаточного объема легких и

диффузионной способности легких не коррелировали со сроками после ЛИПЛ, указывает на то, что эти важные показатели не восстанавливаются спонтанно. При этом, прослеживается связь снижения уровня диффузионной способности легких и степени тяжести перенесенного ЛИПЛ, а также более низких показателей у пациентов, которым возобновлялась терапия, даже если у них не возникло признаков реактивации пневмотоксического процесса. Это отражает повреждающее воздействие препарата на молекулярном и клеточном уровне и формирование микроструктурных изменений, не выявляемых на тканевом уровне при стандартных методах лучевой диагностики и не проявляющих себя клинически на уровне организма в целом.

Показатели кардиореспираторного теста отразили общую тенденцию в виде снижения выносливости в отношении физической нагрузки. Однако, несмотря на изменения, выявленные при выполнении функции внешнего дыхания, результаты велоэргометрии у всех пациентов продемонстрировали уровни дыхательного резерва выше ожидаемых значений, что указывает на возможности для реабилитации дыхательной системы.

Наконец, результаты оценки качества жизни указали на преобладание нарушений в большей степени в психологической сфере, чем в физической. Это, с одной стороны, является закономерным для всех онкологических пациентов, с другой, с учетом корреляции между показателями физической и психологической составляющих качества жизни ($p=0,007$), подчеркивает необходимость всесторонних реабилитационных мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование подтвердило, что ЛИПЛ является сложным для диагностики осложнением лечения онкогематологических пациентов, требующим внимания в связи с выраженностью формирующихся изменений и возможными неблагоприятными исходами. Оно может иметь скрытое бессимптомное течение, характеризоваться формированием потенциально необратимых структурных изменений на фоне незначительной симптоматики, или протекать тяжело, в некоторых случаях - с летальным исходом, даже на фоне терапии системными глюкокортикостероидами и респираторной поддержки.

Необходимо учитывать возможность развития легочной токсичности применяемых противоопухолевых препаратов на любом этапе лечения. Особенно важен контроль ЛИПЛ у пациентов с лимфомами, поскольку именно эта группа больных продемонстрировала наиболее частое развитие осложнения.

Даже небольшого числа пациентов было достаточно, чтобы обнаружить статистическую значимость отдельных клинических, лабораторных и рентгенологических показателей для дифференциальной диагностики ЛИПЛ и инфекционного поражения легких. Сравнительный анализ позволил сформировать алгоритм, включающий результаты доступных лабораторных и инструментальных исследований. Применение диагностической шкалы ТОКС12 у пациентов помогло успешно оценивать вероятность развития ЛИПЛ в нашей клинике и улучшить тактику их ведения, однако требуется дальнейшая проспективная апробация модели на бóльших выборках.

С учетом отдаленных последствий ЛИПЛ необходимо диспансерное наблюдение пациентов с оценкой динамики показателей ФВД и активными реабилитационными мероприятиями до стабилизации функциональных показателей легких.

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 специфичные 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 ($p=0,02$), наличие аллергии или аутоиммунного заболевания в анамнезе ($p=0,03$), при наличии в анамнезе ТГСК срок после ее выполнения более 30 дней ($p=0,02$), наличие одышки ($p<0,05$), отсутствие повышения температуры тела ($p<0,05$), отсутствие параллельно протекающего мукозита ($p<0,05$), не повышенный С-реактивный белок ($p<0,05$), не сниженное число лейкоцитов ($p<0,05$), повышенное число эозинофилов ($p<0,05$), повышенный уровень креатинина ($p=0,01$), отсутствие инфильтративных изменений на КТ ($p=0,04$), отсутствие изменений стенок бронхов на КТ ($p=0,01$).

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

%Д - процент от должного

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АП - анаэробный порог

АФК - активные формы кислорода

БАЛ - бронхоальвеолярный лаваж

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

ДИ - доверительный интервал

ДР - дыхательный резерв

ДСЛ - диффузионная способность легких

ЖЕЛ - жизненная емкость легких

ИЗЛ - интерстициальные заболевания легких

ИИКТ - ингибиторы иммунных контрольных точек

ИТ - индекс Тиффно

КЖ - качество жизни

КРТ - кардиореспираторный тест

ЛГ - легочная гипертензия

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ЛИПЛ - лекарственно-индуцированное поражение легких

ЛХ - лимфома Ходжкина

МЕТ - метаболический эквивалент

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

ПикVE - пиковая вентиляция

ПикVO2 - пиковое потребление кислорода

РТПХ - реакция трансплантат против хозяина

СГКС - системные глюкокортикостероиды

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

СРБ - С-реактивный белок

ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ФБС - фибробронхоскопия

ФВД - функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз

ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз

ЭХОКГ - эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, А.П. Оценка качества жизни онкологических пациентов: современное состояние проблемы / А.П. Алексеева // Российский онкологический журнал. - 2021. - Т. 26. - №3. - С. 93-100. doi: 10.17816/onco106648
2. Анаев, Э.Х. Лекарственно-индуцированное интерстициальное заболевание легких: подходы к диагностике и лечению / Э.Х. Анаев // Терапевтический архив. - 2020. - №3.
3. Бабанов, С.А. Лекарственные поражения легких и другие побочные действия лекарств / С.А. Бабанов // Медицинская сестра. - 2015. - №8. - С. 43-46.
4. Григорьев, С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. 2016;8(4):36-45. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45>
5. Делягин, В.М. Пневмотоксические реакции в онкогематологической практике / Д.М. Делягин // Практическая медицина. - 2014. - №9 (85). - С. 28-31.
6. Демина, Е.А. Блокада PD-1-пути ниволумабом - новая возможность иммунотерапии классической лимфомы Ходжкина / Е.А. Демина // Клиническая онкогематология. - 2018. - №3.
7. Жигулева, Л.Ю. Анализ показателей заболеваемости населения Санкт-Петербурга гемобластозами за период 1990-2016 г.г. и прогноз до 2026 года / Л.Ю. Жигулева, Н.Г. Петрова, Н.А. Романенко // Менеджер здравоохранения. - 2019. - №1. - С. 24-34.
8. Зарубина, К.И. Токсичность и эффективность тирозинкиназных ингибиторов в сочетании с химиотерапией при резистентном течении острого Ph-позитивного лимфобластного лейкоза (обзор литературы и клинический случай) / К.И. Зарубина, Е.Н. Паровичникова, О.А.

- Гаврилина [и др.] // Онкогематология. - 2017. - №3.
<https://doi.org/10.17650/1818-8346-2017-12-3-41-49>
9. Иванашкин, А.Ю. Дыхательная недостаточность у детей с онкогематологическими и иммунологическими заболеваниями и методы ее коррекции / А.Ю. Иванашкин, В.В. Лазарев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2020. - 19 (1). - С. 122–130. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-122-130
 10. Илькович, М. М. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / под ред. М. М. Ильковича - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 560 с.
 11. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – илл., 250 с.
 12. Клемент, Р. Ф. Принципиальные и методические основы разработки единой системы должных величин / Р.Ф. Клемент // Современные проблемы клинической физиологии дыхания. – 1987. – С. 5-19.
 13. Косарев, В.В. Поражения легких, обусловленные воздействием лекарственных средств / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Медицина неотложных состояний. - 2015. - №4 (67). - С. 63-72.
 14. Ломаиа, Е. Г. Эффективность и безопасность ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (дазатиниб, нилотиниб) в терапии хронической фазы хронического миелолейкоза / Е.Г. Ломаиа, Е.Г. Романова, Е.И. Сбитякова [и др.] // Онкогематология. - 2013. - №2. - С. 22-33.
 15. Лядова, М.А. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы / М.А. Лядова, В.К. Лядов // Современная онкология. - 2021. - №2.
 16. Лядова, М.А.. Ниволумаб в реальной клинической практике / М.А. Лядова, О.А. Пардабекова, Р.Р. Шакиров [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. 2019. №4.

17. Мустафина, М.Х. Кардиореспираторный нагрузочный тест / М.Х. Мустафина, А.В. Черняк // Практическая пульмонология. - 2013. - №3.
18. Наркевич, А.Н. Выбор метода для статистического анализа медицинских данных и способа графического представления результатов / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Социальные аспекты здоровья населения. - 2019. - №4 (68).
19. Орлова, Г.П. Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких / Г.П. Орлова, Е.А. Суркова, С.В. Лапин // Пульмонология. - 2016. - 26(2). - Стр. 180-185. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-180-185>
20. Орлова, Н.В. Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: диагностика, особенности клинического течения, факторы риска, дифференциальный диагноз, лечение, профилактика. Часть 1. / Н.В. Орлова, О.Д. Остроумова, Е.В. Ших [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2021. - 99(7). - С. 55-62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-55-62>
21. Орлова, Н.В. Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: распространенность, некоторые препараты и механизмы их воздействия. Часть 2. / Н.В. Орлова, О.Д. Остроумова, Е.В. Ших [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2021. - 99(8). - С. 54-60. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-54-60>
22. Остроумова, О.Д. Лекарственно-индуцированные заболевания легких / О.Д. Остроумова, А.И. Листратов, А.И. Кочетков [и др.] // Лечебное дело. - 2021. - №3. - С. 4-22.
23. Остроумова, О.Д. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированных заболеваний легких / О.Д. Остроумова, А.И. Листратов, А.И. Кочетков [и др.] // Качественная клиническая практика. - 2021. - №2. - С. 39-51.
24. Проценко, С.А. Опыт лечения пациентов с иммуноопосредованными нежелательными явлениями на фоне применения ингибиторов

- контрольных точек / Проценко С.А., Анохина Е.М., Новик А.В. [и др.] // Эффективная фармакотерапия. - 2017. - N 36 - С. 42-48.
25. Проценко С.А.. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями / С.А. Проценко, Н.Ю. Антимоник, Л.М. Берштейн [и др.] // Злокачественные опухоли. - 2020. - №10(3s2-2). - Стр. 168-199. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-50>
26. Реутова, Е.В. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов / Е.В. Реутова, К.П. Лактионов, В.В. Бредер // Злокачественные опухоли. - 2016. - №4 (20).
27. Саржевский, В.О. Легочные осложнения высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга при онкогематологических заболеваниях / В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко, В.П. Тюрин // Клиническая онкогематология. - 2014. - №1. - С. 76-85.
28. Трофименко, И.Н. Лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких / И.Н. Трофименко, Б.А. Черняк // Медицинский совет. - 2016. - №5.
29. Харкевич, Г.Ю. Иммуно-опосредованные нежелательные явления ингибиторов блокаторов иммунного ответа / Г.Ю. Харкевич, К.В. Орлова // Практическая онкология. - 2016. - Т. 17, №2. - Стр. 110-118.
30. Чучалин, А.Г. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Литтерра, 2017. — Т. 3. - С. 102-130.
31. Шахтарина, С.В. Легочная токсичность, индуцированная блеомицином, у больных лимфомой Ходжкина / С.В. Шахтарина, А.А. Даниленко, Н.В. Афанасова [и др.] // Пульмонология. - 2020. - 30(4). - Стр. 413-420. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-4-413-420>
32. Шейх, Ж.В. Легочная цитотоксичность, индуцированная приемом блеомицина и метотрексата / Ж.В. Шейх, А.О. Круцкевич, Н.С.

- Дребушевский [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2015. - №3.
33. Шубникова Е.В. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств / Е.В. Шубникова, Т.М. Букатина, Н.Ю. Вельц [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. - 2020. - №1.
34. Akella, P. Anti PD-1 immunotherapy related interstitial lung disease presenting as respiratory failure - A review with case series / P. Akella, S. Loganathan, V. Jindal [et al.] // *Respir. Med. Case Rep.* - 2018. - Nov 12;26. - P. 17-22. doi: 10.1016/j.rmcr.2018.11.005.
35. Al-Anazi, K.A. Infections Caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation / K.A. Al-Anazi, A.M. Al-Jasser // *Front Oncol.* - 2014. - Aug 25;4:232. doi: 10.3389/fonc.2014.00232.
36. Ando, H. Insights into Potential Pathogenesis and Treatment Options for Immune-Checkpoint Inhibitor-Related Pneumonitis / H. Ando, K. Suzuki, T. Yanagihara // *Biomedicines.* - 2021. - Oct 16;9(10):1484. doi: 10.3390/biomedicines9101484.
37. Arroyo-Hernández, M. Radiation-induced lung injury: current evidence / M. Arroyo-Hernández, F. Maldonado, F. Lozano-Ruiz [et al.] // *BMC Pulm Med.* - 2021. - Jan 6;21(1):9. doi: 10.1186/s12890-020-01376-4.
38. Azoulay, É. Pulmonary involvement in patients with haematological malignancies / É. Azoulay // Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. - 2011.
39. Balaji, A. Steroid-refractory PD-(L)1 pneumonitis: incidence, clinical features, treatment, and outcomes / A. Balaji, M. Hsu, C.T. Lin [et al.] // *J. Immunother. Cancer.* - 2021. - Jan;9(1):e001731. doi: 10.1136/jitc-2020-001731.
40. Bashoura, L. Pulmonary Manifestations of Lymphoma and Leukemia / L. Bashoura, G.A. Eapen, S.A. Faiz // *Clin. Chest Med.* - 2017. - Jun; 38(2). - P. 187-200. doi: 10.1016/j.ccm.2016.12.003.

41. Bergeron, A. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / A. Bergeron // Clin. Chest Med. – 2017. – Vol. 38, № 2. – P. 249-262.
42. Beyhan Sagmen S. Can We Predict Bleomycin Toxicity with PET-CT? / S. Beyhan Sagmen, S. Comert, E. Turan Erkek [et al.] // Acta. Haematol. - 2019. - 142. - P. 171-175. doi: 10.1159/000502374
43. Brahmer, J.R. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events / J.R. Brahmer, H. Abu-Sbeih, P.A. Ascierto PA [et al.] // J. Immunother. Cancer. - 2021. - Jun;9(6):e002435. doi: 10.1136/jitc-2021-002435.
44. Caldemeyer, L. Long-Term Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia / L. Caldemeyer, M. Dugan, J. Edwards [et al.] // Curr. Hematol. Malig. Rep. - 2016. - Apr;11(2). - P. 71-79. doi: 10.1007/s11899-016-0309-2.
45. Cancer Therapy Evaluation Program DoCTaDNCINIoH. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 5.0. [Электронный источник] - 27-11-2017. <http://ctep.cancer.gov>
46. Carreras, E. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th edition. / E. Carreras, C. Dufour, M. Mohty [et al.] // Cham (CH): Springer. - 2019. - Chapter 52. doi: 10.1007/978-3-030-02278-5_52
47. Carter B.W. Immunotherapy and the role of imaging / B.W. Carter, P.R. Bhosale, W.T. Yang // Cancer. - 2018. - Jul 15;124(14). - P. 2906-2922. doi: 10.1002/cncr.31349.
48. Castelli, R. Thromboembolic complications in malignant haematological disorders / R. Castelli, B. Ferrari, A. Cortelezzi [et al.] // Curr. Vasc. Pharmacol. - 2010. - Jul;8(4). - P.482-494. doi: 10.2174/157016110791330799.
49. Chan, K.K. Autoimmune complications of immunotherapy: pathophysiology and management / K.K. Chan, A.R. Bass // BMJ. - 2020. - 369:m736.

50. Chen, X. mTOR Inhibition Promotes Pneumonitis through Inducing Endothelial Contraction and Hyperpermeability / X. Chen, C. Hu, X. Fan [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* - 2021. - Dec;65(6). - P. 646-657. doi: 10.1165/rcmb.2020-0390OC.
51. Cherri S. Drug-Related Pneumonitis in Cancer Treatment during the COVID-19 Era / S. Cherri, S. Noventa, M. Fanelli [et al.] // *Cancers (Basel)*. - 2021. - Mar 2;13(5):1052. doi: 10.3390/cancers13051052.
52. Choi, M.H. Acute pulmonary complications in patients with hematologic malignancies / M.H. Choi, J.I. Jung, W.D. Chung [et al.] // *Radiographics*. - 2014. - Oct; 34(6). - P. 1755-68. doi: 10.1148/rg.346130107.
53. Christiansen, J.R. Impaired exercise capacity and left ventricular function in long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia / J.R. Christiansen, A. Kanellopoulos, M.B. Lund [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer*. - 2015. - Aug;62(8). - P. 1437-1443. doi: 10.1002/pbc.25492.
54. Chuzi, S. Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis / S. Chuzi, F. Tavora, M. Cruz [et al.] // *Cancer Manag. Res.* - 2017. - Jun 14;9. - P. 207-213. doi: 10.2147/CMAR.S136818.
55. Colita, A. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation / A. Colita, A. Colita, H. Bumbea [et al.] // *Front. Oncol.* - 2019. - Sep 10;9:892. doi: 10.3389/fonc.2019.00892.
56. Conte, P. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment / P. Conte, P.A. Ascierto, G. Patelli [et al.] // *ESMO Open*. - 2022. - Apr;7(2):100404. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100404.

57. Cui, P. Risk factors for pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1 therapy: A case-control study / P. Cui, Z. Liu, G. Wang [et al.] // *Cancer Med.* - 2018. - Aug;7(8). - P. 4115-4120. doi: 10.1002/cam4.1579.
58. Curtis, J.R. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study / J.R. Curtis, K. Sarsour, P. Napalkov [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* - 2015. - Nov 11;17:319. doi: 10.1186/s13075-015-0835-7.
59. Zander, D.S., 19 - Drug Reactions and Other Iatrogenic Pulmonary Diseases In *Foundations in Diagnostic Pathology, Pulmonary Pathology (Second Edition)* / D.S. Zander, N. Rassaei // Elsevier. - 2018. - P. 396-408. ISBN 9780323393089, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39308-9.00019-4>.
60. Dejust, S. Everolimus-induced pulmonary toxicity: Findings on 18F-FDG PET/CT imaging / S. Dejust, D. Morland, C. Bruna-Muraille [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. - 2018. - Oct;97(40):e12518. doi: 10.1097/MD.00000000000012518.
61. Delaunay, M. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients / M. Delaunay, J. Cadranet, A. Lusque [et al.] // *Eur. Respir.J.* - 2017. - Aug 10;50(2):1700050. doi: 10.1183/13993003.00050-2017.
62. Dhamija, E. Chemotherapy-induced pulmonary complications in cancer: Significance of clinicoradiological correlation / E. Dhamija, P. Meena, V. Ramalingam [et al.] // *Indian J. Radiol. Imaging.* - 2020. - Jan-Mar;30(1). - P. 20-26. doi: 10.4103/ijri.IJRI_178_19.
63. Di Pasquale, M.F. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients / M.F. Di Pasquale, G. Sotgiu, A. Gramegna [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* - 2019. - Apr 24;68(9). - P. 1482-1493. doi: 10.1093/cid/ciy723.
64. Dimitriou, F. Sarcoid-like reactions in patients receiving modern melanoma treatment / F. Dimitriou, A.L. Frauchiger, M. Urosevic-Maiwald [et al.] // *Melanoma Res.* - 2018. - Jun;28(3). - P. 230-236. doi: 10.1097/CMR.0000000000000437.

65. Duque-Afonso, J. The impact of pulmonary function in patients undergoing autologous stem cell transplantation / J. Duque-Afonso, S. Ewald, G. Ihorst // *Blood Adv.* - 2021. - Nov 9;5(21). - P. 4327-4337. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004863.
66. Eaden, J.A. How consistently do physicians diagnose and manage drug-induced interstitial lung disease? Two surveys of European ILD specialist physicians / J.A. Eaden, S. Skeoch, J.C. Waterton [et al.] // *ERJ Open Res.* - 2020. - Mar 16;6(1):00286-2019. doi: 10.1183/23120541.00286-2019.
67. Ehooman, F. Long-term health-related quality of life of critically ill patients with haematological malignancies: a prospective observational multicenter study / F. Ehooman, L. Biard, V. Lemiale [et al.] // *Ann. Intensive Care.* - 2019. - Jan 5;9(1):2. doi: 10.1186/s13613-018-0478-3.
68. Enoch, D.A.. The Changing Epidemiology of Invasive Fungal Infections / D.A. Enoch, H. Yang, S.H. Aliyu [et al.] // *Methods Mol. Biol.* - 2017. - 1508. - P. 17-65. doi: 10.1007/978-1-4939-6515-1_2.
69. Forrester, J.D. Mortality After General Surgery Among Hospitalized Patients With Hematologic Malignancy / J.D. Forrester, M. Syed, L. Tennakoon [et al.] // *J. Surg. Res.* - 2020. - Dec;256. - P. 502-511. doi: 10.1016/j.jss.2020.07.006.
70. Guignabert, C. Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension / C. Guignabert, C. Phan, A. Seferian [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 2016. - Sep 1;126(9). - P. 3207-3218. doi: 10.1172/JCI86249.
71. Günther S. Understanding the Similarities and Differences between Hepatic and Pulmonary Veno-Occlusive Disease / S. Günther, F. Perros, P.E. Rautou [et al.] // *Am. J. Pathol.* - 2019. - Jun; 189(6). - P. 1159-1175. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.02.007.
72. Hadjinicolaou, A.V. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review / A.V. Hadjinicolaou, M.K. Nisar, H. Parfrey [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* - 2012. - Apr; 51(4). - P. 653-662. doi: 10.1093/rheumatology/ker290.

73. Hanania, A.N. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management / A.N. Hanania, W. Mainwaring, Y.T. Ghebre [et al.] // *Chest*. - 2019. - Jul;156(1). - P. 150-162. doi: 10.1016/j.chest.2019.03.033.
74. Headley, L. Low-dose administration of bleomycin leads to early alterations in lung mechanics / L. Headley, W. Bi, C. Wilson // *Exp. Physiol.* - 2018. - Dec;103(12). - P. 1692-1703. doi: 10.1113/EP087322.
75. Helber, H.A. Immunotherapy-induced pneumonitis: cases report / H.A. Helber, A.L. Hada, R.B. Pio [et al.] // *Einstein (Sao Paulo)*. - 2018. - Jun 21;16(2):eRC4030. doi: 10.1590/S1679-45082018RC4030.
76. Hsu, H.S. Involvement of ER stress, PI3K/AKT activation, and lung fibroblast proliferation in bleomycin-induced pulmonary fibrosis / H.S. Hsu, C.C. Liu, J.H. Lin [et al.] // *Sci. Rep.* - 2017. - Oct 27;7(1):14272. doi: 10.1038/s41598-017-14612-5.
77. Jasielc, J.K. Dasatinib-Related Pulmonary Toxicity Mimicking an Atypical Infection / J.K. Jasielc, R.A. Larson // *J. Clin. Oncol.* - 2016. - Feb 20;34(6). - P. 46-48. doi: 10.1200/JCO.2013.50.1981.
78. Jain, A. Pneumonitis after precision oncology therapies: A concise review / A. Jain, V.R. Shannon, A. Sheshadri // *J. Immunother. Precis. Oncol.* - 2018. - 1. - P. 26-37.
79. Jennane, S. Bleomycin-Induced Lung Toxicity in Hodgkin's Lymphoma: Risk Factors in the Positron Emission Tomography Era / S. Jennane, M. Ababou, M. El Haddad [et al.] // *Cureus*. - 2022. - Apr 9;14(4):e23993. doi: 10.7759/cureus.23993.
80. Johnson, D.B. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity / D.B. Johnson, C.A. Nebhan, J.J. Moslehi [et al.] // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* - 2022. - Apr;19(4). - P. 254-267. doi: 10.1038/s41571-022-00600-w.
81. Jona, A. Pulmonary Toxicity of Hodgkin Lymphoma Treatment: A Prospective Single-Center Study / A. Jona, Z. Miltenyi, L. Pinczes // *J. Hematol.* - 2021. - Dec;10(6). P. 266-273. doi: 10.14740/jh929.

82. Jutant, E.M. Bosutinib-related pneumonitis / E.M. Jutant, V. Meignin, D. Montani [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2017. - Sep 12;50(3):1700930. doi: 10.1183/13993003.00930-2017.
83. Kaku, S. Incidence and prognostic factors in severe drug-induced interstitial lung disease caused by antineoplastic drug therapy in the real world / S. Kaku, H. Horinouchi, H. Watanabe [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* - 2022. - Jul;148(7). - P. 1737-1746. doi: 10.1007/s00432-022-03932-3.
84. Kallel, F. Hypersensitivity pneumonitis related to imatinib mesylate therapy in a patient with chronic myeloid leukemia / F. Kallel, O. Kassar, I. Maaloul [et al.] // *J. Oncol. Pharm. Pract.* - 2021. - Oct;27(7). - P. 1762-1765. doi: 10.1177/1078155220984239.
85. Karasu, S. Chemotherapy-induced Pulmonary Toxicity Mimicking COVID-19 Pneumonia / S. Karasu, K.A. Sinci, Y. Yildiz // *Curr. Med. Imaging.* - 2021. - 17(12). - P. 1510-1512. doi: 10.2174/1573405617666210628161017.
86. Kekre, N. Venous thromboembolism incidence in hematologic malignancies / N. Kekre, J.M. Connors // *Blood Rev.* - 2019. - Jan; 33. - P. 24-32. doi: 10.1016/j.blre.2018.06.002.
87. Kirby, S. Histological spectrum of pulmonary manifestations in kidney transplant recipients on sirolimus inclusive immunosuppressive regimens / S. Kirby, A. Satoskar, S. Brodsky [et al.] // *Diagnostic Pathology.* - 2012. - Vol. 7, no. 1, article 25.
88. Knudsen, L. Alveolar Micromechanics in Bleomycin-induced Lung Injury / L. Knudsen, E. Lopez-Rodriguez, L. Berndt [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* - 2018. - Dec;59(6). - P. 757-769. doi: 10.1165/rcmb.2018-0044OC.
89. Kostine, M. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors / M. Kostine, A. Finckh, C.O. Bingham [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2021 - Jan; 80(1). - P. 36-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217139.

90. Kroschinsky, F. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management / F. Kroschinsky, F. Stölzel, S. von Bonin [et al.]; Intensive Care in Hematological and Oncological Patients (iCHOP) Collaborative Group // Crit. Care. - 2017. - Apr 14; 21(1):89. doi: 10.1186/s13054-017-1678-1.
91. Kurczab, P. Early and late follow-up of patients with Hodgkin's lymphoma. Recommendations of the Polish Lymphoma Research Group / P. Kurczab, A. Czyż, E. Turska [et al.] // Oncol Clin Pract. - 2015. - 11, 6. - P. 300–309
92. Kurt, A. Protective Effects of Infliximab on Lung Injury Induced by Methotrexate / A. Kurt, L. Tumkaya, H. Turut [et al.] // Arch. Bronconeumol. - 2015. - Nov;51(11). - P. 551-557. doi: 10.1016/j.arbres.2015.03.018.
93. Lagerlöf, I. Limited, But Not Eliminated, Excess Long-Term Morbidity in Stage I-IIA Hodgkin Lymphoma Treated With Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine and Limited-Field Radiotherapy / I. Lagerlöf, H. Fohlin, G. Enblad [et al.] // J. Clin. Oncol. - 2022. - May 1;40(13). - P. 1487-1496. doi: 10.1200/JCO.21.02407.
94. Lane, A.A. Risk factors for development of pneumonitis after high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, BCNU and etoposide followed by autologous stem cell transplant / A.A. Lane, P. Armand, Y. Feng [et al.] // Leuk. Lymphoma. - 2012. - Jun;53(6). - P. 1130-1136. doi: 10.3109/10428194.2011.645208.
95. Larsen, B.T. Clinical and Histopathologic Features of Immune Checkpoint Inhibitor-related Pneumonitis / B.T. Larsen, J.M. Chae, A.S. Dixit [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. - 2019. - Oct;43(10). - P. 1331-1340. doi: 10.1097/PAS.0000000000001298.
96. Lee, W.I. Drug-Induced Interstitial Lung Disease / W.I. Lee, P. Hissaria // Indian J. Rheumatol. - 2019. - 14. - P. 19-26. doi: 10.4103/0973-3698.272161
97. Leger P. Pulmonary Toxicities from Conventional Chemotherapy / P. Leger, A.H. Limper, F. Maldonado // Clin. Chest Med. - 2017. - Jun;38(2). - P. 209-222. doi: 10.1016/j.ccm.2017.01.002.

98. Leroy, V. Pembrolizumab-induced pneumonitis / V. Leroy, C. Templier, J.B. Faivre // *ERJ Open Res.* - 2017. - May 2;3(2):00081-2016. doi: 10.1183/23120541.00081-2016.
99. Li, L. Anticancer therapy and lung injury: molecular mechanisms / L. Li, H. Mok, P. Jhaveri [et al.] // *Expert Rev. Anticancer Ther.* - 2018. - Oct;18(10). - P. 1041-1057. doi: 10.1080/14737140.2018.1500180.
100. Lim, S.Y. Circulating Cytokines Predict Immune-Related Toxicity in Melanoma Patients Receiving Anti-PD-1-Based Immunotherapy / S.Y. Lim, J.H. Lee, T.N. Gide [et al.] // *Clin. Cancer Res.* - 2019. - Mar 1;25(5). - P. 1557-1563. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2795.
101. Liu, Y. Diffuse parenchymal pulmonary amyloidosis associated with multiple myeloma: a case report and systematic review of the literature / Y. Liu, Z. Jin, H. Zhang [et al.] // *BMC Cancer.* - 2018. - Aug 8; 18(1):802. doi: 10.1186/s12885-018-4565-5.
102. Lutz, D. Alveolar derecruitment and collapse induration as crucial mechanisms in lung injury and fibrosis / D. Lutz, A. Gazdhar, E. Lopez-Rodriguez [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* - 2015. - Vol. 52. - P. 232–243.
103. Madabhavi, I. Pulmonary toxicity following bleomycin use: A single-center experience / I. Madabhavi, G. Modi, A. Patel [et al.] // *J. Cancer Res. Ther.* - 2017. - Jul-Sep;13(3). - P. 466-470. doi: 10.4103/0973-1482.204887.
104. Marin-Acevedo, J.A. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities / J.A. Marin-Acevedo, R.M. Chirila, R.S. Dronca // *Mayo Clin. Proc.* - 2019. - Jul;94(7). - P. 1321-1329. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.03.012.
105. Mark, N. Chemotherapy-Related Drug-Induced Lung Injury [Электронный ресурс] / N. Mark, B. Coruh. - URL: <https://www.pulmonologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/pulmonary-medicine/chemotherapy-related-drug-induced-lung-injury/>

106. Matijasic, N. Busulfan-Induced Lung Injury in Pediatric Oncology Patients - Review of the Literature with an Illustrative Case / N. Matijasic, A. Bonevski, V. Tokic Pivac [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* - 2019. - Sep 1;32(3). - P. 86-91. doi: 10.1089/ped.2019.0990.
107. Matsuno, O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches / O. Matsuno // *Respir. Res.* - 2012. - May 31;13(1):39. doi: 10.1186/1465-9921-13-39.
108. Maqbool S. Engraftment syndrome following Hematopoietic stem cell transplantation: a systematic approach toward diagnosis and management / S. Maqbool, M. Nadeem, A. Shahroz [et al.] // *Med. Oncol.* - 2022. - Dec 2;40(1):36. doi: 10.1007/s12032-022-01894-7.
109. Medeiros, B.C. Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: Strategies for monitoring, detecting, and managing / B.C Medeiros, J. Possick, M. Fradley // *Blood Rev.* - 2018. - Jul;32(4). - P. 289-299. doi: 10.1016/j.blre.2018.01.004.
110. Miller, A.R. The knowns & unknowns of pulmonary toxicity following immune checkpoint inhibitor therapies: a narrative review / A.R. Miller, R. Manser // *Transl. Lung Cancer Res.* - 2021. - Jun;10(6). - P. 2752-2765. doi: 10.21037/tlcr-20-806.
111. Miyake, K. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (gefitinib) augments pneumonitis, but attenuates lung fibrosis in response to radiation injury in rats / K. Miyake, K. Tani, S. Kakiuchi [et al.] // *J. Med. Invest.* - 2012;59(1-2). - P. 174-185. doi: 10.2152/jmi.59.174.
112. Moey, M.Y.Y. Increased reporting of fatal pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitors: a WHO pharmacovigilance database analysis / M.Y.Y. Moey, P. Gougis, V. Goldschmidt // *Eur. Respir. J.* - 2020. - Jun 4;55(6):2000038. doi: 10.1183/13993003.00038-2020.
113. Naidoo, J. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) consensus definitions for immune checkpoint inhibitor-associated immune-related

- adverse events (irAEs) terminology / J. Naidoo, C. Murphy, M.B. Atkins [et al.] // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. - 2023. - 11:e006398.
114. Nanjappa, S. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Acute Myeloid Leukemia / S. Nanjappa, D.K. Jeong, M. Muddaraju [et al.] - *Cancer Control*. - 2016. - Jul; 23(3). - P. 272-7. doi: 10.1177/107327481602300310.
115. Nathan, S. Complications of Stem Cell Transplantation that Affect Infections in Stem Cell Transplant Recipients, with Analogies to Patients with Hematologic Malignancies / S. Nathan, C. Ustun // *Infect. Dis. Clin. North Am.* - 2019. - Jun;33(2). - P. 331-359. doi: 10.1016/j.idc.2019.01.002.
116. Nishino, M. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course / M. Nishino, N.H. Ramaiya, M.M. Awad // *Clin. Cancer Res.* - 2016. - Dec 15;22(24). - P. 6051-6060. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1320.
117. Ohmori, T. Molecular and Clinical Features of EGFR-TKI-Associated Lung Injury / T. Ohmori, T. Yamaoka, K. Ando [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* - 2021. - Jan 14;22(2):792. doi: 10.3390/ijms22020792.
118. Patil, N. Pulmonary Toxicity of Bleomycin - A Case Series from a Tertiary Care Center in Southern India / N. Patil, R.M. Paulose, K.S. Udupa [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* - 2016. - Apr;10(4):FR01-3. doi: 10.7860/JCDR/2016/18773.7626.
119. Porcu, M. Immunotherapy Associated Pulmonary Toxicity: Biology Behind Clinical and Radiological Features / M. Porcu, P. De Silva, C. Solinas [et al.] // *Cancers (Basel)*. - 2019. - Mar 5;11(3):305. doi: 10.3390/cancers11030305.
120. Postow, M.A. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade / M.A. Postow, R. Sidlow, M.D. Hellmann // *N. Engl. J. Med.* - 2018. - Vol. 378. - P. 158–168.
121. Qian, P. Interstitial pneumonia induced by cyclophosphamide: A case report and review of the literature / P. Qian, C.H. Peng, X. Ye // *Respir. Med. Case Rep.* - 2019. - Jan 26;26. - P. 212-214. doi: 10.1016/j.rmcr.2019.01.014.

122. Ragoonanan, D. Diagnosis, grading and management of toxicities from immunotherapies in children, adolescents and young adults with cancer / D. Ragoonanan, S.J. Khazal, H. Abdel-Azim [et al.] // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* - 2021. - Jul;18(7). - P. 435-453. doi: 10.1038/s41571-021-00474-4.
123. Rakez, R. High-dose methotrexate-related pneumonitis in a child with acute lymphoblastic leukemia / R. Rakez, W. Boufrikha, A. Cheffaï // *J. Oncol. Pharm. Pract.* - 2022. - Jul 19:10781552221112160. doi: 10.1177/10781552221112160.
124. Raphael, M.J. A population-based study of pulmonary monitoring and toxicity for patients with testicular cancer treated with bleomycin / M.J. Raphael, M.D. Lougheed, X. Wei [et al.] // *Curr. Oncol.* - 2020. - Dec;27(6). - P. 291-298. doi: 10.3747/co.27.6389.
125. Rassouli F. Spiroergometrie – indikation, durchführung und interpretation / F. Rassouli, R. Thurnheer // *Swiss Medical Forum.* - 2015. - 15 (14-15). - P. 315–321. DOI: 10.4414/smf.2015.02227.
126. Sakamoto, K. Pirfenidone as salvage treatment for refractory bleomycin-induced lung injury: a case report of seminoma / K. Sakamoto, S. Ito, N. Hashimoto [et al.] // *BMC Cancer.* - 2017. - Aug 7;17(1):526. doi: 10.1186/s12885-017-3521-0.
127. Saleemi S. Role of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomogram Scan in Sirolimus-Induced Lung Toxicity: A Rare Case Report / S. Saleemi, B. Alothman, F. Albaiz [et al.] // *Exp. Clin. Transplant.* - 2020. - Dec;18(7). - P. 847-850. doi: 10.6002/ect.2020.0306.
128. Sayah, D.M. Transfusion reactions: newer concepts on the pathophysiology, incidence, treatment, and prevention of transfusion-related acute lung injury / D.M. Sayah, M.R. Looney, P. Toy // *Crit. Care Clin.* - 2012. - Jul; 28(3). - P. 363-72. doi: 10.1016/j.ccc.2012.04.001.
129. Schwaiblmair, M. Drug Induced Interstitial Lung Disease M. Schwaiblmair, W. Behr, T. Haeckel [et al.] // *Open Respir. Med. J.* - 2012. - Vol. 6. - P. 63-74. doi: 10.2174/1874306401206010063

130. Sears, C.R. Knowledge Gaps and Research Priorities in Immune Checkpoint Inhibitor-related Pneumonitis. An Official American Thoracic Society Research Statement. // C.R. Sears, T. Peikert, J.D. Possick [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2019. - Sep 15;200(6). - P. 31-43. doi: 10.1164/rccm.201906-1202ST.
131. Seguin, A. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis / A. Seguin, L. Galicier, D. Boutboul [et al.] // *Chest.* - 2016. - May;149(5). - P. 1294-301. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.004.
132. Semple, J.W. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury / J.W. Semple, J. Rebetz, R. Kapur // *Blood.* - 2019. - Apr 25; 133(17). - P. 1840-1853. doi: 10.1182/blood-2018-10-860809.
133. Shaw, B.E. Centralized patient-reported outcome data collection in transplantation is feasible and clinically meaningful / B.E. Shaw, R. Brazauskas, H.R. Millard [et al.] // *Cancer.* - 2017. - Dec 1;123(23). - P. 4687-4700. doi: 10.1002/cncr.30936.
134. Shieh, J.M. Elevation of IL-6 and IL-33 Levels in Serum Associated with Lung Fibrosis and Skeletal Muscle Wasting in a Bleomycin-Induced Lung Injury Mouse Model / J.M. Shieh, H.Y. Tseng, F. Jung [et al.] // *Mediators Inflamm.* - 2019. - Mar 27;2019:7947596. doi: 10.1155/2019/7947596.
135. Siddall, E. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management / E. Siddall, M. Khatri, J. Radhakrishnan // *Kidney Int.* - 2017. - Jul; 92(1). - P. 37-46. doi: 10.1016/j.kint.2016.11.029.
136. Skeoch, S. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review / S. Skeoch, N. Weatherley, A.J. Swift [et al.] // *J. Clin. Med.* - 2018. - Oct 15;7(10):356. doi: 10.3390/jcm7100356
137. Spagnolo, P. Drug-induced interstitial lung disease / P. Spagnolo, P. Bonniaud, G. Rossi // *Eur. Respir. J.* - 2022. - Oct 27;60(4):2102776. doi: 10.1183/13993003.02776-2021.

138. Spagnolo, P. Early diagnosis of fibrotic interstitial lung disease: challenges and opportunities / P. Spagnolo, C.J. Ryerson, R. Putman [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. - 2021. - Volume 9, Issue 9. - P. 1065-1076. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00017-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00017-5).
139. Spira, D. Diffuse alveolar hemorrhage in patients with hematological malignancies: HRCT patterns of pulmonary involvement and disease course / D. Spira, S. Wirths, F. Skowronski [et al.] // *Clin. Imaging*. - 2013. - Jul-Aug;37(4). - P. 680-686. doi: 10.1016/j.clinimag.2012.11.005.
140. Stanojevic, S. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests / Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2022. - Jul 13;60(1):2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2021.
141. Sternschein, R. Immune Checkpoint Inhibitor-related Pneumonitis. Incidence, Risk Factors, and Clinical and Radiographic Features / R. Sternschein, M. Moll, J. Ng [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2018. - Oct 1;198(7). - P. 951-953. doi: 10.1164/rccm.201803-0525RR.
142. Steffen, L. Surfactant replacement therapy reduces acute lung injury and collapse induration-related lung remodeling in the bleomycin model / L. Steffen, C. Ruppert, H.G. Hoymann [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* - 2017. - Aug 1;313(2):L313-L327. doi: 10.1152/ajplung.00033.2017.
143. Sung, H. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* - 2021. - 71. - P. 209- 249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
144. Tatarczuch, M. Dasatinib therapy can result in significant pulmonary toxicity / M. Tatarczuch, K. Burbury, L. Creati [et al.] // *Am. J. Hematol.* - 2015 Dec;90(12). - P. 224-225. doi: 10.1002/ajh.24194.
145. Till, B.G. BCNU-associated pneumonitis: portrait of a toxicity / B.G. Till, D.K. Madtes // *Leukemia & Lymphoma*. - 2012. - 53:6. - P. 1019-1020, DOI: 10.3109/10428194.2011.654341

146. Torres-Flores J. Treatment-Related Mortality From Infectious Complications in an Acute Leukemia Clinic / J. Torres-Flores, R. Espinoza-Zamora, J. Garcia-Mendez [et al.] // *J. Hematol.* - 2020. - Dec;9(4). - P. 123-131. doi: 10.14740/jh751.
147. Torrisi, J.M. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity / J.M. Torrisi, L.H. Schwartz, M.J. Gollub [et al.] // *Radiology.* - 2011. - Jan;258(1). P. 41-56. doi: 10.1148/radiol.10092129. PMID: 21183492.
148. Tvsvgk, T. Chemotherapy-Associated Pulmonary Toxicity-Case Series from a Single Center / T. Tvsvgk, A. Handa, K. Kumar [et al.] // *South Asian J. Cancer.* - 2021. - Nov 11;10(4). - P. 255-260. doi: 10.1055/s-0041-1731581.
149. Ueno, R. Pembrolizumab-induced pneumonitis with a perilymphatic nodular pattern in a lung cancer patient: A radio-pathologic correlation / R. Ueno, M. Nemoto, W. Uegami [et al.] // *Respir. Med. Case Rep.* - 2019. - Jan 4;26. - P. 168-170. doi: 10.1016/j.rmcr.2019.01.001.
150. Vande Vusse, L.K. Early Onset Noninfectious Pulmonary Syndromes after Hematopoietic Cell Transplantation / L.K Vande Vusse, D.K. Madtes // *Clin. Chest Med.* - 2017 - Jun;38(2). - P. 233-248. doi: 10.1016/j.ccm.2016.12.007.
151. Vieira, A.G. Bronchiolitis obliterans in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT / A.G. Vieira, V.A. Funke, E.C. Nunes [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* - 2014. - Jun;49(6).- P.812-817. doi: 10.1038/bmt.2014.25.
152. Wan Zaidi, W.A. Rituximab-induced lung disease / W.A. Wan Zaidi, W.F. Wan Jamaludin, N.R. Tumian [et al.] // *Med. J. Malaysia.* - 2016. - Aug;71(4). - P. 209-210.
153. Wang P. Gefitinib attenuates murine pulmonary fibrosis induced by bleomycin / P. Wang, Q. Tian, Z.X. Liang [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl).* - 2010. - Aug;123(16). - P. 2259-2264.

154. Waseda, Y. Surfactant protein D: a useful marker for differentiation of drug-induced pneumonia and bacterial pneumonia / Y. Waseda, M. Yasui, K. Kurokawa [et al.] // *Pneumonia (Nathan)*. - 2021. - Jun 5;13(1):11. doi: 10.1186/s41479-021-00087-6.
155. Willemsen, A.E. mTOR inhibitor-induced interstitial lung disease in cancer patients: Comprehensive review and a practical management algorithm / A.E. Willemsen, J.C. Grutters, W.R. Gerritsen [et al.] // *Int. J. Cancer*. - 2016 May 15;138(10). - P. 2312-2321. doi: 10.1002/ijc.29887.
156. van Wonderen, S.F. Understanding transfusion-related acute lung injury (TRALI) and its complex pathophysiology / S.F. van Wonderen, R.B. Klanderman, A.P.J. Vlaar // *Blood Transfus.* - 2022. - Nov; 20(6). - P. 443-445. doi: 10.2450/2022.0232-22.
157. Wood, W.A. Patient-reported physical functioning predicts the success of hematopoietic cell transplantation (BMT CTN 0902) / W.A. Wood, J. Le-Rademacher, K.L. Syrjala [et al.] // *Cancer*. - 2016. - Jan 1;122(1). - P. 91-98. doi: 10.1002/cncr.29717.
158. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. - 2020. [who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leadingcauses-of-death](https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leadingcauses-of-death)
159. Wu, J. Risk factors and outcomes of diffuse alveolar haemorrhage after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation / J. Wu, H.X. Fu, Y. He [et al.] // *Bone Marrow Transplant.* - 2021. - Sep; 56(9). - P. 2097-2107. doi: 10.1038/s41409-021-01293-y.
160. Wu, Y.F. Inactivation of MTOR promotes autophagy-mediated epithelial injury in particulate matter-induced airway inflammation / Y.F. Wu, Z.Y. Li, L.L. Dong [et al.] // *Autophagy*. - 2020. - Mar;16(3). - P. 435-450. doi: 10.1080/15548627.2019.1628536.
161. Yamane, H. 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 / H. Yamane, N. Ochi, Y. Nagasaki [et al.] // *Ther. Clin. Risk Manag.* -2018.- Aug 21;14. - P.1457-1465. doi: 10.2147/TCRM.S169824.
162. Zhang, C. Growth Hormone-Releasing Hormone Receptor Antagonist Modulates Lung Inflammation and Fibrosis due to Bleomycin / C. Zhang, R. Cai, A. Lazerson [et al.] // *Lung.* - 2019. - Oct; 197(5). - P. 541-549. doi: 10.1007/s00408-019-00257-w.
163. Zhang, P.P. [Clinical Features of Nosocomial Infections in Agranulocytosis Patients with Hematological Malignancies and Analysis of Risk Factors] / P.P. Zhan, L.N. Wang, M. Li [et al.] // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* - 2020. - Apr;28(2). P. 669-676. doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2020.02.052.