

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**КОСИЧКИНА**

**Анастасия Борисовна**

**ДИАГНОСТИКА И СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА  
ИНФЕКЦИОННЫХ ЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ  
АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК  
У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

3.1.6 – онкология, лучевая терапия

3.1.25 – лучевая диагностика

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Кулева Светлана Александровна

доктор медицинских наук

Мищенко Андрей Владимирович

доктор медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1 Общие сведения о диагностике инфекционных осложнений после интенсивного лечения в онкогематологии .....	13
1.2 Методы диагностики инфекционных поражений легких у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями .....	17
1.3 КТ-картина инфекционных поражений легких различной этиологии у онкогематологических больных .....	19
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	33
2.1 Общая характеристика материала.....	33
2.2 Методы обследования .....	34
2.2.1 Обследование перед началом лечения .....	34
2.2.2 Обследование в посттрансплантационном периоде.....	41
2.2.2.1 Характеристика КТ исследования .....	41
2.2.2.2 Специфические тесты.....	44
2.3 Лечение .....	45
2.4 Статистические методы обработки материала .....	46
Глава 3 ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ ПНЕВМОНИЙ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ .....	48
3.1 Клинические особенности течения пневмонии.....	48
3.2 Лабораторные особенности пневмонии у иммунокомпромитированных пациентов .....	55
3.3 КТ-картина и этиологическая структура инфекционных легочных осложнений у больных лимфопролиферативными заболеваниями....	67
Глава 4 СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ.....	91

4.1 Влияние инфекционных поражений легких на выживаемость пациентов после высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопозитических аутологичных стволовых клеток .....	91
4.2 Факторы риска развития пневмонии у больных лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопозитических аутологичных стволовых клеток .....	94
4.3 Факторы риска летального исхода пневмонии у больных лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией гемопозитических аутологичных стволовых клеток .....	98
4.4 Построение корреляционной матрицы .....	107
4.5 Определение класса риска летальности от пневмонии в посттрансплантационном периоде .....	109
4.6 Ограничение использования стратификации на классы летальности ....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	113
ВЫВОДЫ .....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	133

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Инфекционные поражения – самые распространенные осложнения у пациентов со злокачественными заболеваниями лимфоидной и кроветворной тканей. Высокий риск возникновения инфекций обусловлен иммуносупрессией, появляющейся в процессе развития самого заболевания и усугубляющейся на фоне цитостатического лечения, особенно после проведения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [6, 43]. В структуре инфекционных осложнений преобладают поражения легких, частота развития которых варьирует в пределах от 13 до 80% [36, 56, 63, 112]. Смертность, ассоциированная с пневмонией у данной группы больных, колеблется от 20 до 90% [36, 56, 112]. Поэтому при возникновении клинической картины инфекционного осложнения у пациентов онкогематологическими заболеваниями исключение пневмонии – первый этап в алгоритме поиска возможного очага инфекции.

Согласно литературным данным основными клиническими особенностями инфекций нижних дыхательных путей у больных с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) являются быстрое развитие, отсутствие выраженных симптомов и высокая частота летальных исходов [2, 5, 6].

По мнению подавляющего большинства авторов, компьютерная томография (КТ) является «золотым стандартом» в исследовании пациентов с подозрением на пневмонию. Этот метод позволяет быстро получить более детальное представление о патологическом процессе в паренхиме легких, бронхах, сосудах, плевре, средостении и лимфатических узлах. Несомненно, при выявлении пневмонии по данным КТ легких для верификации инфекционного агента требуется микробиологическое исследование биосубстратов. В то же время, выполнение инвазивной процедуры у онкогематологических пациентов с цитопенией может

быть противопоказано, а выделение возбудителя требует нескольких дней и не всегда возможно. Более того, выделенный микроорганизм не обязательно является причиной пневмонии: поверхностная колонизация слизистой верхних дыхательных путей создает трудности в правильной интерпретации микробиологических результатов, а суперинфекция с несколькими возбудителями имеет место примерно в 20% случаев [45].

Таким образом, изучение компьютерно-томографической картины инфекционных поражений легких и выявление их особенностей в зависимости от этиологии является актуальной задачей. Лучевая семиотика инфекционных поражений нижних дыхательных путей, интерпретируемая в соответствующем клиническом контексте, позволяет предположить возбудителя и назначить адекватное этиотропное лечение.

### **Степень разработанности темы исследования**

По данным М.И. Давыдова и соавт. (2009) пневмония у онкогематологических больных имеет ряд клинических особенностей, существенно затрудняющих современную диагностику: 1) скоротечность течения (диагностика должна быть завершена в сжатые сроки – 7-10 суток, а при развитии острой дыхательной недостаточности – 2-3 суток); 2) высокая частота геморрагического синдрома, обусловленного тромбоцитопенией, что затрудняет, а в ряде случаев, исключает проведение необходимых инвазивных методов диагностики; 3) нетипичные возбудители легочной инфекции, что порой создает трудности при их верификации.

Клиническая картина инфекции нижних дыхательных путей стерта, жалобы скудные. Зачастую первыми симптомами пневмонии являются лихорадка и одышка. Аускультативно даже массивное поражение легочной ткани может проявляться лишь ослабленным дыханием. У больных в состоянии агранулоцитоза пневмония протекает без нейтрофильной инфильтрации легочной ткани, и в 18%

случаев этот диагноз подтверждается только при КТ, а рентгенологическая картина легких остается без изменений [6].

Таким образом, по данным литературы основными клиническими особенностями инфекций нижних дыхательных путей у больных с ЛПЗ являются быстрое развитие, отсутствие выраженных симптомов и высокая частота летальных исходов. Однако сведений о факторах риска развития и вероятности летального исхода от инфекционных поражений легких, а также о дифференциальной диагностике пневмоний различной этиологии у иммунокомпрометированных пациентов на основании КТ-данных недостаточно.

### **Цель исследования**

С помощью клиничко-лабораторных и КТ данных повысить эффективность диагностики инфекционных поражений легких и определить факторы риска неблагоприятного исхода у больных лимфопролиферативными заболеваниями после проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

### **Задачи исследования**

1. Выделить факторы риска развития пневмоний у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.
2. Определить рентгеносемиотику и оценить возможности компьютерной томографии в дифференциальной диагностике инфекционных поражений легких у иммунокомпрометированных пациентов.
3. Разработать шкалу риска летального исхода от инфекционных поражений легких у пациентов с депрессией кроветворения после проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

## **Научная новизна исследования**

Впервые на большом клиническом материале изучены клинические и лабораторные особенности течения инфекционных поражений легких у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и выявлены факторы риска развития и неблагоприятного исхода от данных осложнений.

Описана КТ-семиотика инфекционных поражений легких у иммунокомпрометированных пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями с акцентом на ранние и поздние признаки в зависимости от этиологического фактора.

Разработана практическая шкала для анализа прогноза и тяжести воспалительных изменений в легких у иммунокомпрометированных пациентов.

Впервые представлена скоринговая система классов летальности от пневмонии у больных ЛПЗ, находящихся в периоде посттрансплантационной миелосупрессии.

## **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Оценка лучевой семиотики инфекционных поражений легких и внедрение скоринговых систем в повседневную практику предоставит клиницисту возможность быстрого принятия решения в терапии больных лимфопролиферативными заболеваниями с миелосупрессией после высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Выявлены рентгенологические признаки инфекционных поражений легких наиболее часто встречающиеся при бактериальной, вирусной и грибковой пневмонии у больных лимфопролиферативными заболеваниями с миелосупрессией после высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, что дает возможность более целенаправленно назначить другие методы исследования и, в свою очередь, своевременно провести коррекцию эмпирической терапии.

Созданная шкала APDD ([A]ttenuation, C-reactive [P]rotein, [D]ay, [D]iastolic blood pressure) для оценки прогноза и тяжести пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов, основанная на неблагоприятных предикторах, помогает в стратификации пациентов с выделением класса, имеющего 100%-ный риск летальности, в котором должны проводиться максимально эффективные корригирующие патологические состояния мероприятия и возможные меры для снижения этого риска.

### **Внедрение результатов исследования**

Материалы диссертационного исследования внедрены и применяются в практической деятельности отделения онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, отделении лучевой диагностики, научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа является одноцентровым ретро- и проспективным нерандомизированным исследованием.

Методология включила в себя конструктивную часть, содержащую обработку литературных данных по проблеме инфекционных поражений легких у больных лимфопролиферативными заболеваниями, находящихся в периоде миелосупрессии после проведения этапа высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, и традиционную с созданием плана диссертационного исследования и выбора методов обработки материала. В процессе диссертационного исследования был применен метод научного исследования путем разложения предмета исследования (КТ-семиотики) на составные части (анализ этиологического фактора) и соединение результатов изучения отдельных разделов и окончательное заключение



об алгоритме использования предикторов летальности от пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов (метод синтеза).

Из методов исследования объектов использованы гипотетико-дедуктивный, логический и интуитивный методы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Основными факторами риска развития пневмонии у больных лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии являются: наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких, повышение температуры тела и развитие синусита в посттрансплантационном периоде, проведение лучевой терапии на область средостения при предшествующем лечении.
2. КТ-семиотика инфекционных поражений легких дает возможность предположить этиологию процесса.
3. Скоринговая система, созданная на основе неблагоприятных предикторов, позволяет прогнозировать риск летального исхода от пневмонии у больных лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации и наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные положения работы доложены на следующих научно-практических мероприятиях:

1. Заседание Санкт-Петербургского радиологического общества, лекция – «КТ в диагностике инфекционных поражений легких у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне высокодозной химиотерапии», Санкт-Петербург, 2017.
2. IX Невский радиологический форум, доклад – «Ранняя КТ–диагностика инфекционных поражений легких у пациентов с лимфомами после высокодозной химиотерапии», Санкт-Петербург, 2017.
3. Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов, доклад – «КТ в ранней диагностике инфекционных поражений легких у пациентов с лимфомами после химиотерапии в период агранулоцитоза», Москва, 2017.
4. European Congress of Radiology, scientific report – «CT findings in the differential diagnosis of pulmonary infections in severely neutropenic patients», Austria Center, Vienna, Austria, 2018.
5. Конференция «Риск–адаптированная терапия лимфомы Ходжкина у детей и подростков», доклад – «Лучевая диагностика при Лимфоме Ходжкина», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 2018.
6. VI Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология», доклад – «Ранняя лучевая диагностика осложнений на фоне лечения лимфом», Санкт-Петербург, 2019.
7. Научно-практическая конференция «Экспертные технологии КТ в онкологии: как мы это делаем», лекция – «Легочные инфекционные осложнения у онкологических больных», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 2019.
8. Семинар Санкт-Петербургского радиологического общества «Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике лимфопролиферативных заболеваний», лекция – «Компьютерная томография в диагностике осложнений при мониторинге лечения больных с лимфопролиферативными заболеваниями», Санкт-Петербург, 2019.

Работа обсуждена и рекомендована к защите 27.05.2021 года на совместном заседании № 45 отделений химиотерапии и инновационных технологий, онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, клинико-диагностического отделения, научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики, отдела учебно-методической ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 12 научных изданий, в том числе в 6 статей, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных изданиях, 6 – опубликованы в материалах конгрессов и конференций.

### **Личный вклад автора**

Автором лично получены, обработаны, проанализированы все данные клинико-лабораторно-инструментальных методов обследования пациентов.

Доля автора в накоплении информации – 100%, в математико-статистической обработке – 80%, обобщении и анализе материала – 100%.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспортам специальностей 3.1.6 – «онкология, лучевая терапия»; 3.1.25 – «лучевая диагностика».

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация состоит из следующих глав: «Введение», «Обзор литературы», «Материал и методы» и 2 глав результатов исследования с обсуждением («Особенности клиники и диагностики пневмоний у иммунокомпрометированных пациентов» и «Статистический анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных»). Завершает исследование главы «Заключение», «Выводы» и «Практические рекомендации». Работа изложена на 145 страницах машинописи,

текст иллюстрирован 25 таблицами и 64 рисунками. Список литературы включает 114 источников, 9 отечественных, 105 источников зарубежных авторов.

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Общие сведения о диагностике инфекционных осложнений после интенсивного лечения в онкогематологии

Инфекционные поражения являются распространенным осложнением у пациентов со злокачественными заболеваниями лимфоидной и кроветворной тканей. Высокий риск возникновения инфекций обусловлен иммуносупрессией, появляющейся в процессе развития самого заболевания и усугубляющейся на фоне цитостатического лечения [6, 43]. В структуре инфекционных осложнений преобладают поражения легких, частота развития которых варьирует в пределах от 13 до 80% [36, 56, 63, 112]. Смертность, ассоциированная с пневмонией у данной группы больных колеблется от 20 до 90% [36, 56, 112]. Поэтому при возникновении клинической картины инфекционного осложнения у пациентов онкогематологическими заболеваниями исключение пневмонии – первый этап в алгоритме поиска возможного очага инфекции.

Клиническая картина инфекционных поражений легких у пациентов с ЛПЗ имеет свои особенности. Так, в исследовании Ю.С. Ландышева и соавт. (2004) у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) при развитии пневмонии основными клиническими симптомами были боль в грудной клетке на стороне поражения, одышка, кашель со слизисто-гнойной мокротой, фебрильная температура, тахикардия, гипотония, ослабленное дыхание, влажные или сухие хрипы. Малосимптомное атипичное течение пневмоний отмечено у 16 пациентов из 45. Особенности течения пневмоний у этих пациентов были следующие: 1) маловыраженная физикальная симптоматика; 2) частое отсутствие острого начала заболевания и болевого синдрома; 3) преобладание внелегочных проявлений пневмоний в виде бактериально-токсического шока, тяжелой

интоксикации; 4) длительное рассасывание легочного инфильтрата, рецидивирование заболевания; 5) у части больных (5 человек) наблюдалась лихорадка без рентгенологических признаков легочного воспаления. Тяжелое течение пневмоний отмечено у 27 больных ХЛЛ, из них у 16 констатирован летальный исход.

Тяжесть пневмонии во многом зависит от сопутствующей патологии. Анализ показал, что наиболее злокачественно пневмонии протекали у больных с сахарным диабетом, хроническим обструктивным бронхитом, ишемической болезнью сердца. Особенностью лабораторных проявлений пневмонии при ХЛЛ являются лейкоцитоз, абсолютный лимфоцитоз в анализах периферической крови. Для этих больных не характерен нейтрофильный сдвиг в лейкоцитарной формуле. Дефицитом нейтрофилов у больных ХЛЛ объясняется отсутствие или сомнительные рентгенологические данные и клинические признаки воспаления, так как не всегда формируется плотный воспалительный фокус, дающий ясную физикальную и рентгенологическую картину. Проводимая больным ХЛЛ цитостатическая терапия алкилирующими соединениями (циклофосфамид, хлорбутин), особенно курсы полихимиотерапии и гормональная терапия, значительно угнетает Т- и В-клеточный иммунитет. А это на фоне имеющегося у больных ХЛЛ выраженного вторичного иммунодефицита способствует более тяжелому течению воспалительного процесса в легких [5].

По данным М.И. Давыдова и соавт. (2009) пневмония у онкогематологических больных имеет ряд следующих клинических особенностей, существенно затрудняющих современную диагностику: 1) скоротечность течения (диагностика должна быть завершена в сжатые сроки – 7-10 суток, а при развитии острой дыхательной недостаточности – 2-3 суток); 2) высокая частота геморрагического синдрома, обусловленного тромбоцитопенией, что затрудняет, а в ряде случаев, исключает проведение необходимых инвазивных методов диагностики; 3) нетипичные возбудители легочной инфекции, что порой создает трудности при их верификации.

Клиническая картина инфекции нижних дыхательных путей сглажена, жалобы скудные. Зачастую первыми симптомами пневмонии являются лихорадка и одышка. Аускультативно даже массивное поражение легочной ткани может проявляться лишь ослабленным дыханием. У больных в состоянии агранулоцитоза пневмония протекает без нейтрофильной инфильтрации легочной ткани, и в 18% случаев этот диагноз подтверждается только при КТ, а рентгенологическая картина легких остается без изменений [2].

Таким образом, по данным литературы основными клиническими особенностями инфекций нижних дыхательных путей у больных с ЛПЗ являются быстрое развитие, отсутствие выраженных симптомов и высокая частота летальных исходов. Однако сведений о факторах риска развития и вероятности летального исхода от инфекционных поражений легких, а также о дифференциальной диагностике пневмоний различной этиологии у иммунокомпрометированных пациентов на основании КТ-данных недостаточно.

Для дифференциальной диагностики бактериальной и грибковой инфекции от инфекционного процесса, вызванного внутриклеточными возбудителями, J. Coya et al. (2012) измеряли уровни прокальцитонина и С-реактивного белка у онкогематологических пациентов с фебрильными эпизодами после ТГСК. Так, уровень этих показателей в первый день лихорадки значительно увеличивался при системной бактериальной или грибковой инфекциях ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно). Прокальцитонин более ценен, чем С-реактивный белок, для различения между системной бактериальной или грибковой и внутриклеточной инфекциями. В многомерном анализе максимальный уровень прокальцитонина в течение всего курса ТГСК  $\geq 2$  нг/мл был независимо связан с худшей общей выживаемостью после трансплантации [102].

В исследовании J. Kanda et al. (2011) среди различных факторов перед трансплантацией только высокий уровень сывороточного ферритина ( $> 700$  нг/мл) и высокий уровень С-реактивного белка ( $> 0,3$  мг/дл) были достоверно связаны с развитием бактериальной инфекции [75]. В тоже время в работе Y. Ebihara et al. (2017) было продемонстрировано, что в группе инфицированных

онкогематологических пациентов уровень прокальцитонина был значительно выше, чем среди пациентов без инфекции, однако значимых отличий в уровне С-реактивного белка выявлено не было [33].

Наиболее полно описаны факторы, помогающие предположить грибковую инфекцию. Так, в классификации, предложенной группой по исследованию инвазивных микозов EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group – Европейская организация по изучению и лечению рака/группа, исследующая микозы), перечислены различные критерии, позволяющие выделить больных с доказанным, вероятным и возможным микозом. Среди них выделены такие критерии, как 1) длительная нейтропения менее 500 в 1 мкл; 2) алло-ТГСК; 3) применение глюкокортикоидов в дозе 0,3 мг/кг в день в течении 3 и более недель; 4) лечение такими Т-клеточными иммуносупрессорами, как циклоспорин, блокаторы TNF- $\alpha$ , специфические моноклональные антитела (алемтузумаб) или нуклеозидными аналогами в течение последних 90 дней; 5) наследственный тяжелый иммунодефицит. Также в классификации выделены рентгенологические признаки, которые будут описаны ниже, и признаки трахеобронхита при бронхоскопии [90].

В соответствии с современными рекомендациями пациенту с подозрением на инфекционный процесс выполняется рентгенография или КТ легких [7]. Первой задачей, встающей перед рентгенологом, является дифференциальная диагностика инфекционных и неинфекционных изменений в легких. В случае, когда подозревается инфекционный процесс, необходимо найти рентгенологические признаки, характерные для определенного возбудителя.

Несомненно, при выявлении пневмонии по данным рентгенологического исследования легких для верификации инфекционного агента требуется микробиологическое исследование мокроты, крови и бронхоальвеолярной жидкости. В то же время, выполнение инвазивной процедуры у онкогематологических пациентов с цитопенией может быть противопоказано, а выделение возбудителя требует нескольких дней и не всегда возможно [99]. Более того, выделенный микроорганизм не обязательно является причиной пневмонии:



поверхностная колонизация слизистой верхних дыхательных путей создает трудности в правильной интерпретации микробиологических результатов, а суперинфекция с несколькими возбудителями имеет место примерно в 20% случаев [45].

Таким образом, изучение рентгенологической картины инфекционных поражений легких и выявление их особенностей в зависимости от этиологии является актуальной задачей и оказывает непосредственное влияние на прогноз заболевания у данной группы пациентов [78].

## **1.2 Методы диагностики инфекционных поражений легких у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями**

Традиционно для диагностики пневмонии широко используется РГК. Достоинствами метода являются быстрота исследования, повсеместная доступность, дешевизна и небольшая лучевая нагрузка на пациента. Кроме того, выполнение рентгенограммы возможно в палате, в таком случае иммунокомпрометированный пациент остается изолированным. Однако по данным многих исследований чувствительность РГК в раннем выявлении пневмонии у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крайне низка и колеблется от 39 до 57% [54, 55, 58, 68, 81, 94].

Более того, V. Roy et al. (2000) доказали, что полученные при РКГ данные не оказывают влияния на эмпирическую антибактериальную терапию, назначенную при подозрении на инфекционный процесс [94].

G. Schueller et al. (2005) ретроспективно сравнивали результаты использования РГК и компьютерной томографии у пациентов после ТГСК с клиническим подозрением на пневмонию. По их данным прогностическая ценность положительного результата для РГК составила – 95%, а для КТ – 97%, прогностическая ценность отрицательного результата – 47% и 78% соответственно.

Тем самым, доказано, что нормальная рентгенограмма не может надежно исключить инфекционный процесс [81]. Демонстративен результат исследования С.Р. Heussel et al. (1997), в котором показано, что пневмония при КТ может быть определена в среднем на 5 дней раньше, чем при РГК [35].

В последние годы появились работы, описывающие использование магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике воспаления легких. Тем не менее, такие существующие недостатки МРТ, как низкая сигнальная интенсивность легочной паренхимы, большая толщина среза, длительность исследования и чувствительность к артефактам от дыхания и движения пациента, сокращения сердца и пульсации крупных сосудов [70, 100], не позволяют широко использовать ее в ранней диагностике пневмонии. Однако, С. Leutner et al. (2001) показали, что на более поздних этапах развития пневмонии КТ и МРТ сопоставимы в информативности визуализации [69].

Таким образом, по мнению подавляющего большинства авторов КТ является «золотым стандартом» в исследовании пациентов с подозрением на пневмонию. Это исследование позволяет быстро получить более детальное представление о патологическом процессе в паренхиме легких, бронхах, сосудах, плевре, средостении и лимфатических узлах.

Использование данных КТ повышает эффективность диагностической бронхоскопии с идентификацией возбудителя, что дает возможность своевременно назначать этиотропную терапию. Кроме того, она позволяет провести прицельную трансторакальную биопсию патологических очагов в легких. Сопоставление результатов КТ облегчает оценку динамики процесса.

Решаемыми задачами при обследовании пациента с подозрением на пневмонию являются следующие: 1) наличие или отсутствие патологических изменений органов грудной клетки; 2) дифференциальная диагностика между инфекционным и неинфекционным процессом; 3) выявление признаков, характерных для поражения легких различной этиологии.

### 1.3 КТ-картина инфекционных поражений легких различной этиологии у онкогематологических больных

#### *Бактериальная пневмония*

У больных с онкогематологическими заболеваниями в период интенсивной специфической лекарственной терапии наиболее часто развиваются пневмонии бактериальной природы (44%), грибковые и вирусные инфекции нижних дыхательных путей выявляются реже – в 29% и 19% случаях соответственно [73]. Возбудителями пневмоний у таких больных обычно выступают представители нормальной флоры кожи (коагулазо-отрицательный стафилококк), ротоглотки и желудочно-кишечного тракта (*Streptococcus* spp., *Enterococcus* и кишечные грамотрицательные бактерии). Нередко встречаются инфекции, вызванные *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* и др. [91].

Рентгенологическая картина бактериальной пневмонии неспецифична и характеризуется широким спектром диагностических признаков. Так, в ретроспективном исследовании L.O.M. Coelho et al. (2009) у пациентов после ТГСК наиболее распространенными ранними проявлениями пневмонии при КТ были консолидация легочной ткани с симптомом воздушной бронхографии (60%), небольшие центрилобулярные очаги (50%) и уплотнение паренхимы легких по типу симптома «матового стекла» (СМС) (40%). Реже встречались утолщение стенок бронхов (20%), крупные очаги (20%), плевральный выпот (16,7%) и симптом «дерево в почках» (10%). Изменения локализовались как в центральных, так и в периферических зонах, чаще в средней и нижних долях легких [19].

В исследовании F.B. Demirkazik et al. (2008) у большинства онкогематологических пациентов с бактериальной пневмонией также выявлялись участки консолидации легочной ткани (68,4%), часто наблюдались СМС, центрилобулярные очаги, утолщение стенок бронхов и плевральный выпот [24].

На основе вышеизложенного можно отметить, что КТ-картина бактериальной пневмонии наиболее часто включает участки консолидации

с симптомом воздушной бронхографии, центрилобулярные очаги и СМС (рисунок 1).



Рисунок 1 – КТ груди, аксиальный срез. Больной К., 51 год.

Диагноз: множественная миелома. Состояние после ВДХТ с ауто-ТГСК.

Постцитостатическая панцитопения. Двусторонняя пневмония, вызванная *Pseudomonas aerogenosa*. В нижней доле левого легкого участок консолидации паренхимы с симптомом воздушной бронхографии

### *Грибковая пневмония*

Онкогематологические пациенты с длительной нейтропенией имеют высокий риск развития грибковой пневмонии. Преобладающим возбудителем микозов легких в данной популяции больных являются грибы рода *Aspergillus*, реже встречаются грибы класса *Zygomycetes* и *Fusarium spp.* [63, 77, 82, 96]. Частота развития грибковой инфекции по данным разных авторов значительно варьирует. Так, в исследовании F. Marchesi (2019) в группе больных ЛПЗ перенесших ВДХТ с последующей ауто-ТГСК частота инвазивного микоза легких составила 3,5% с летальным исходом в 17% случаев [13]. Однако в работе C. Somboonwit et al. (2002) сообщается, грибы являются причиной пневмонии у 12-50% онкогематологических пациентов после ТГСК [96].

По данным обширного исследования J.C. Valentine (2019) частота развития грибковой инфекции у онкогематологических пациентов, перенесших ТГСК составила 6,3% с медианой выживаемости 7, 7 и 3 месяца для инвазивного аспергиллеза, инвазивного кандидоза и мукомикоза соответственно [10]. В работе Н.Н. Климко (2008) частота инвазивного аспергиллеза у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) варьирует от 5 до 26%, у реципиентов аутогенных ГСК этот показатель составляет менее 5% [3]. По данным ряда авторов смертность, ассоциированная с инвазивным микозом легких, колеблется от 12 до 95% [49, 62, 114].

Основное условие успешного лечения ИАЛ – ранняя диагностика, которая нередко является сложной задачей. Клинические признаки заболевания неспецифичны; получение материала для микробиологического подтверждения может быть затруднено в связи с тяжестью состояния больных и высоким риском возникновения кровотечений на фоне тромбоцитопении [3]. Микроскопия и посев бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у пациентов с подозрением на микоз обладают низкой чувствительностью и специфичностью: частота обнаружения *Aspergillus spp.* у пациентов с доказанным ИАЛ составляет около 50%, с другой стороны, положительный результат микробиологического исследования может быть следствием контаминации материала грибами [32, 50, 97].

Важный метод ранней диагностики ИАЛ – определение антигена *Aspergillus* (галактоманнана – компонента клеточной стенки) в сыворотке крови, однако по данным разных авторов чувствительность и специфичность теста вариабельна и составляет 60-90% [39, 47, 101]. Кроме того, диагностическим критерием является выявление галактоманнана при повторном исследовании. M. Weisser et al. (2005) проспективно сравнивали результаты исследований на галактоманнан и КТ легких и обнаружили, что положительные результаты серологических тестов не предшествовали выявлению изменений при КТ, и поэтому рекомендовали начинать активное противогрибковое лечение ИАЛ только на основании рентгенологической картины [40]. Кроме того, в одном из недавних проспективных исследований показана эффективность срининговой КТ в диагностике ИАЛ

выполняемой всем пациентам с установленным диагнозом острого миелоидного лейкоза до начала лечения [15].

По данным многих исследований ранним и высокоспецифичным КТ-признаком ИАЛ является симптом гало или ореола [22, 50, 59, 80, 83, 93]. Морфологически симптом гало представляет собой зону кровоизлияния вокруг очага. Однако, он не является патогномоничным для ИАЛ и может встречаться, например, при инфекциях, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* и *Zygomycetes* [25]. Поздним признаком инвазивного микоза является симптом «полумесяца» или «серпа», который выявляется в период восстановления клеточного состава крови и, как правило, свидетельствует о положительной динамике инфекционного процесса [83]. Тем не менее, этот симптом также не является высокоспецифичным. Так, по данным С. Bruno et al. (2007) при бактериальной пневмонии он встречается чаще, чем при ИАЛ [22].

По результатам исследования R.E. Greene et al. (2007), в которое были включены 235 иммунокомпрометированных пациентов с вероятным и доказанным ИАЛ, у 94% больных определялся, по крайней мере, один очаг размером более 1 см, 79% имели более одного, а 60% – двусторонние множественные очаги. Симптом ореола отмечался у 61% пациентов, реже встречались участки консолидации (30%), инфарктоподобные уплотнения (27%), полостные поражения (20%) и симптом «полумесяца» (10%). При этом авторы обнаружили прогностическую ценность выявленных симптомов. Так, пациенты с симптомом ореола имели лучшие ответы на лечение (52% против 29%) и более высокую выживаемость – до 84 дней (71% против 53%), чем те, у которых определялись другие рентгенологические признаки [50].

В исследовании M. Stanzani (2018) подчеркивается важность такого КТ-признака ИАЛ, как окклюзия ветвей легочной артерии в воспалительном инфильтрате, что может быть выявлено при КТ-ангиографии [16]. N. Yanagawa et al. (2020) показали, что частота выявления ангиоинвазивного паттерна при ИАЛ зависит от степени нейтропении и основного заболевания [27].

В последние годы возросла частота зигомикоза легких (ЗЛ), который характеризуется фатальным течением заболевания [3]. Данным ряда авторов

от 3 до 12% микозов легких у онкогематологических больных вызваны муковыми грибами [77, 103]. Типичными КТ-признаками ЗЛ являются очаги, участки консолидации и СМС, двусторонний плевральный выпот [17, 23, 63, 74].

Е.М. Marom et al. (2011) обнаружили, что у 19% пациентов с ЗЛ отмечается симптом обратного гало. Примечательно, что признак определялся менее чем у 1% пациентов с ИАЛ и не встречался у пациентов с фузариозом [67]. В исследовании J. Jung (2015) симптом обратного гало встречался у 54% больных ЗЛ и только в 6% случаев при ИАЛ [21]. Патоморфологически симптом представляет собой участок инфаркта легочной ткани с большим количеством кровоизлияний по периферии [88]. Т. Sullivan et al. (2019) сообщают, что симптом обратного гало является неспецифичным признаком и встречается при широком диапазоне легочных заболеваний [98]. В тоже время другие исследователи пришли к выводу, что симптом обратного гало у иммуносупрессированных пациентов указывает на ЗЛ и даже высказали предположение, что данный признак является патогномичным у онкогематологических больных с нейтропенией [60, 87, 105, 106]. Однако, Е. Marchiori et al. (2020) подчеркивают, такие заболевания как ИЛА, туберкулез легких и пневмонии другой этиологии также должны рассматриваться как возможная причина симптома обратного гало [66, 89]. Недавние публикации показали значение некоторых морфологических характеристик признака для дифференциальной диагностики возможных симптома обратного гало. Например, было обнаружено, что наличие узелков в стенке или внутри признака чаще встречается при активном туберкулезе легких, чем при организуемой пневмонии [86]. В других исследованиях показано, что наличие ретикулярного рисунка внутри кольцевидного уплотнения толщиной более 1 см при симптоме обратного гало характерно для инвазивных грибковых инфекций, особенно для ЗЛ [76, 87]. Паттерн, при котором визуализируются неравномерные линейные уплотнения на фоне «матового стекла», также известен как симптом «птичьего гнезда» [12]. Таким образом, выявление симптома обратного гало с вышеописанными морфологическими характеристиками у иммуносупрессированных пациентов является достаточным основанием для начала соответствующей терапии, тем самым улучшая прогноз. Кроме того, важность этих данных в том, что предпочтительным

противогрибковым средством при ИАЛ является вориконазол, который не эффективен при ЗЛ [89].

*Candida* – редкий возбудитель пневмонии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями [68]. Кандидозная пневмония обычно возникает как проявление острого диссеминированного процесса. Выявление *Candida spp.* при микроскопии и посеве мокроты или БАЛ свидетельствует о поверхностной колонизации бронхов или глотки [3]. Рентгенологическими проявлениями кандидоза легких чаще являются множественные фокусы консолидации, очаги и полости [37, 52].

Таким образом, у пациентов со злокачественными заболеваниями лимфоидной и кроветворной тканей значительно чаще других микозов встречается ИАЛ, для КТ-картины которого характерны симптом гало и крупные очаги более 1 см; другие признаки, в том числе симптом «полумесяца», выявляются реже, однако имеют высокую клиническую значимость (рисунок 2).



Рисунок 2 – КТ груди, аксиальный срез. Больная Б., 29 лет  
Диагноз: неходжкинская лимфома. Состояние после ВДХТ с ауто-ТГСК.

Постцитостатическая панцитопения. ИАЛ.

В нижней доле левого легкого крупный очаг с симптомом гало



### *Пневмоцистная пневмония (ПП)*

*Pneumocystis jiroveci pneumonia* не является типичным возбудителем пневмонии у больных с онкогематологическими заболеваниями и встречается, в основном, в позднем периоде после проведения трансплантации аллогенных ГСК (более 100 дней) вместе с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Летальность при этой пневмонии в условиях стандартной профилактики достигает 15%. В случае позднего начала лечения у каждого третьего пациента быстро развивается дыхательная недостаточность со смертельным исходом [3].

Как известно, классическая характеристика КТ морфологии при ПП включает мозаичность пневматизации легочной ткани в центральных и прикорневых зонах, при этом периферические отделы типично остаются интактными [72] (рисунок 3).



Рисунок 3 – КТ груди, аксиальный срез. Больная А., 28 лет.

Диагноз: лимфома Ходжкина. Состояние после ПХТ.

Постцитостатическая нейтропения. ПП. Диффузная интерстициальная инфильтрация легких с преобладанием в прикорневых и центральных отделах

Некоторые авторы упоминают преимущественное апикальное распределение и кистозные изменения паренхимы легких [34, 111]. Также описываются характерные ретикулярные изменения на фоне СМС, что создает рисунок по типу «булыжной мостовой» [65, 113].

Схожую с ПП КТ-картину имеет пневмония, вызванная цитомегаловирусом (ЦМВ). В дифференциальной диагностике поражений легких при этих инфекциях могут помочь такие признаки, как апикальное распределение и более высокая однородность малоинтенсивной инфильтрации легочной ткани, которые чаще встречается при ПП [34]. Для ЦМВ пневмонии характерны мелкие очаги и нечеткий контур участков уплотнения паренхимы легких, а также перибронхиальные участки уплотнения паренхимы легких в центральных отделах со снижением объема легких после острой фазы инфекционного процесса [31].

#### *Туберкулез (ТБ)*

ТБ у онкогематологических пациентов встречается редко, тем не менее, он не должен исключаться из дифференциально-диагностического ряда инфекционных осложнений. В 5 исследованиях, включивших 5193 больных после высокодозной химиотерапии с ТГСК, было сообщено о 10 пациентах с микобактериальной инфекцией. В целом, в этих работах поражение туберкулезом наблюдалось в 0,19-5,5% случаев [92].

Для иммунокомпromетированных пациентов с ТБ более характерна распространенная лимфогенная и гематогенная диссеминация, возможны фульминантные формы. При КТ выявляются мелкие очаги, иногда содержащие полости с перибронхиальным распределением, также возможна милиарная диссеминация (рисунок 4).

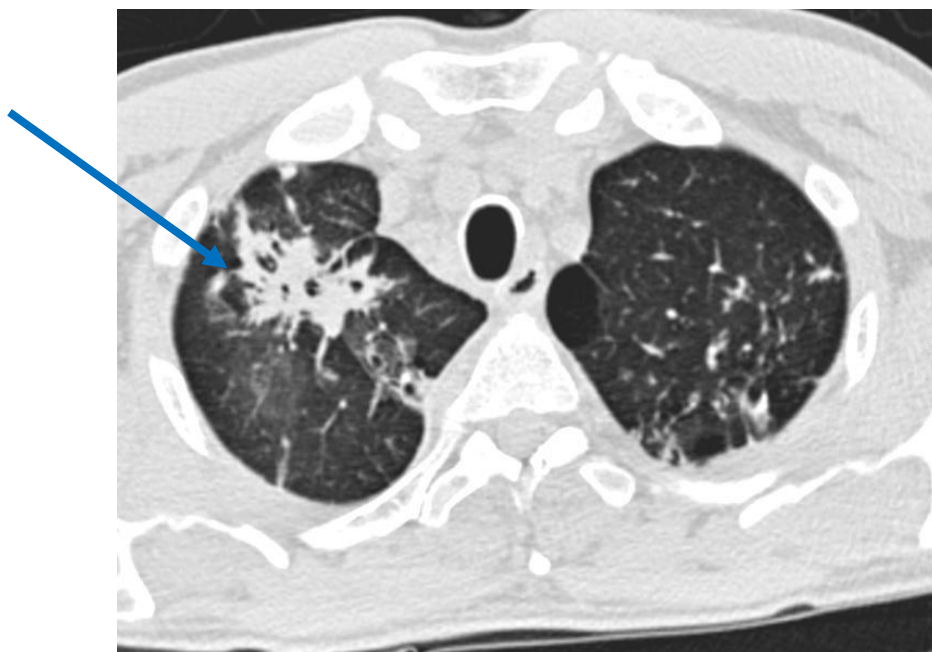


Рисунок 4 – КТ груди, аксиальный срез. Больной Н., 49 лет.  
 Диагноз: неходжкинская лимфома. Состояние после ВДХТ с ауто-ТГСК.  
 Постцитостатическая панцитопения. Легочный туберкулез.  
 Инфильтрат в верхней доле правого легкого (стрелка),  
 многочисленные очаги в верхней доле левого легкого

При первичных формах ТБ встречаются неоднородная консолидация и поражение внутригрудных лимфатических узлов с некротическими изменениями в них [41, 53].

#### *Нетуберкулезная микобактериальная инфекция (НМИ)*

Инфекция, вызванная нетуберкулезными микобактериями, редко встречается у онкогематологических пациентов. Так, в работе R.M. Kotloff et al. (2004) частота встречаемости НМИ составила 8,8%, что в 5-20 раз выше, чем в других исследованиях. При этом, у 16 из 571 пациентов была установлена доказанная микобактериальная инфекция, а у 34 пациентов – возможная или вероятная. Однако поражение легких выявлено только у 6 пациентов с доказанной инфекцией, из них двое умерли непосредственно от инфекционного осложнения, несмотря на антимикобактериальную терапию [61].

### *Вирусная пневмония (ВП)*

Вирусная пневмония является распространенным осложнением у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и реципиентов ГСК. Вследствие глубокого нарушения клеточно-опосредованного и гуморального иммунитета данная группа пациентов имеет высокий риск реактивации латентной инфекции, прежде всего ЦМВ, и прогрессирования острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), вирусом гриппа и др. [42, 109]. Летальность, ассоциированная с вирусной пневмонией, у больных с нейтропенией крайне варьирует от 15 до 80% [42, 45, 84].

КТ-признаки поражений легких вирусным агентом схожи между собой и отражают патогенез инфекционного процесса, в основе которого лежит повреждение альвеол с нарушением их проницаемости, что проявляется альвеолярным и интерстициальным отеком и может сопровождаться экстравазацией эритроцитов, воспалительной клеточной инфильтрацией интерстиция. КТ-семиотика вирусной инфекции легких включает 5 основных категорий: неравномерность пневматизации легочной паренхимы, СМС, консолидация и очаги, утолщение междольковых перегородок и стенок бронхов (рисунок 5).

У реципиентов ГСК реактивация латентной инфекции наблюдается в 10-40% случаев и, как правило, в поздний посттрансплантационный период. КТ-семиотика ЦМВ пневмонии включает двусторонние СМС, участки консолидации и многочисленные мелкие очаги [24, 29, 30, 38, 51]. В исследовании T. Franquet et al. (2003) более чем у трети пациентов с ЦМВ пневмонией определялись очаги с симптомом гало, отражающим воспалительные или геморрагические изменения [38].

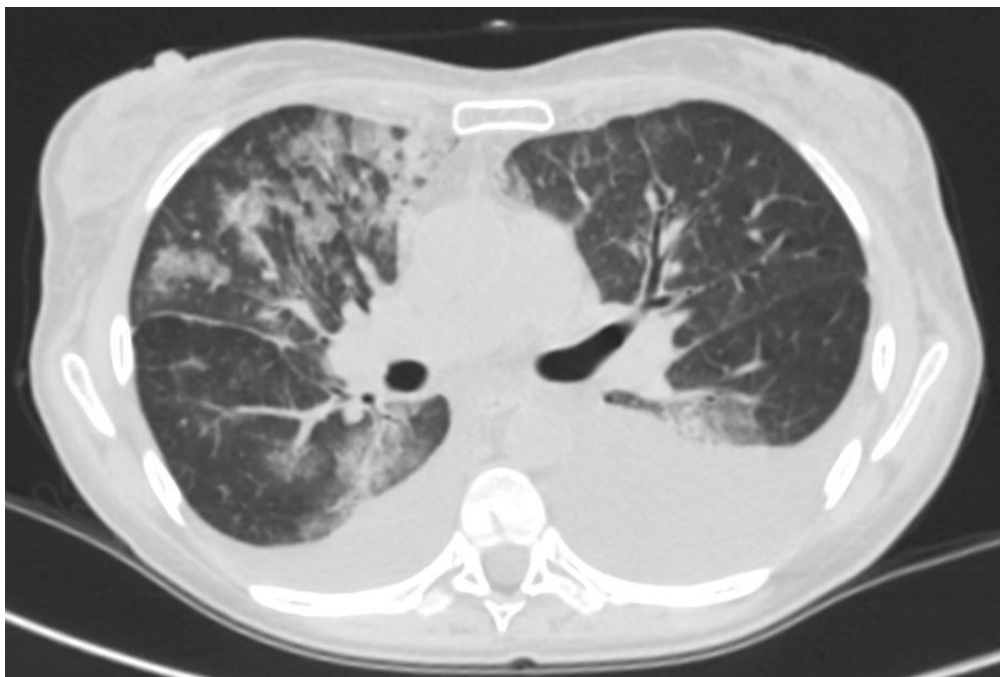


Рисунок 5 – КТ груди, аксиальный срез. Больная Я., 41 год.

Диагноз: неходжкинская лимфома. Состояние после ВДХТ с ауто-ТГСК. Постцитостатическая панцитопения. Герпесвирусная пневмония. Двусторонние зоны уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла», утолщение внутридольковых перегородок и стенок бронхов. Двусторонний гидроторакс.

Кроме ЦМВ, причиной поражений легких у реципиентов ГСК могут быть другие члены герпес – семейства. Поражение нижних дыхательных путей, вызванное *Herpes simplex virus*, обычно возникает в результате распространения вируса из первичного очага в ротоглотке, тогда как *Herpes zoster* пневмония является следствием диссеминации и виремии. *Human herpesvirus 6*, вызывающий розеола у детей, определяется в легких у некоторых пациентов с идиопатической пневмонией.

КТ-признаки при герпесвирусной пневмонии включают мелкие центрилобулярные очаги, СМС и участки консолидации [29, 44].

Респираторные вирусы, в частности РСВ, вирус гриппа, парагриппа, аденовирус и метапневмовирус являются потенциальной причиной тяжелой пневмонии у пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями

[11, 18, 20, 48, 57, 61, 71, 85, 104, 107, 108]. Частота встречаемости респираторной вирусной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов варьирует по данным различных авторов от 2,1 до 9,2%, при этом летальность колеблется от 19% до 78% [42, 64, 79].

По данным Т. Franquet et al. (2006) у 92% пациентов с респираторной вирусной инфекцией в легких определяются обширные области СМС, при этом у трети пациентов такие изменения были единственными (рисунок 6).

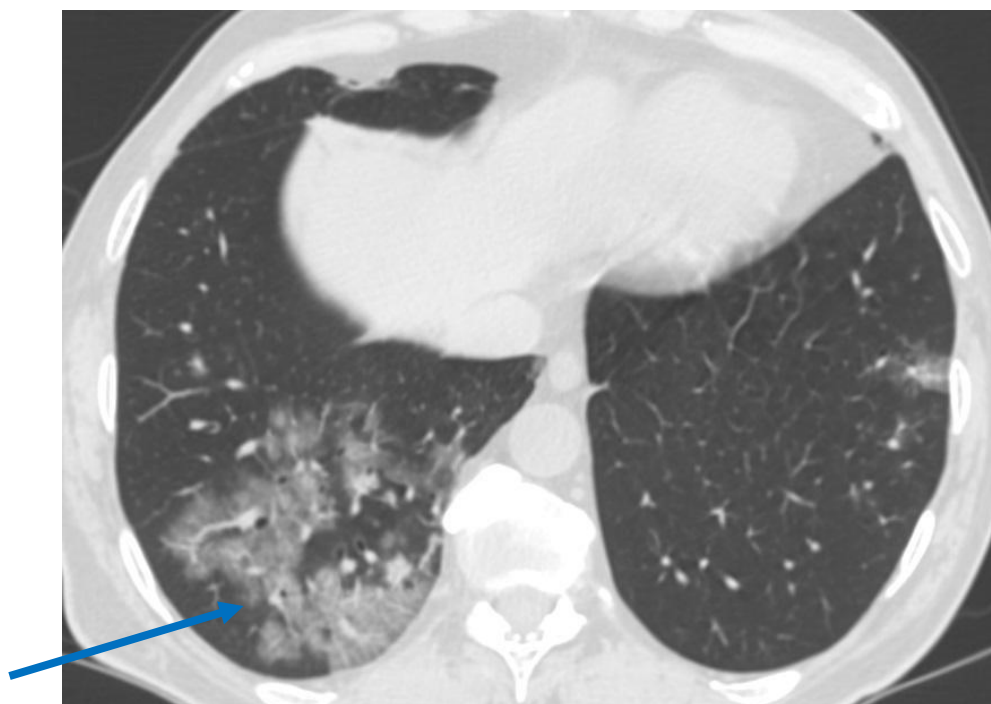


Рисунок 6 – КТ груди, аксиальный срез. Больной П., 62 года.

Диагноз: неходжкинская лимфома. Состояние после ВДХТ с ауто-ТГСК.

Постцитостатическая панцитопения. Гриппозная пневмония.

Зона уплотнения по типу «матового стекла» в нижней доле правого легкого с утолщением внутридольковых перегородок (симптом «булыжной мостовой»).

Также выявляются множественные центрилобулярные или рассеянные очаги и утолщение стенок бронхов. Изменения в большинстве случаев имеют двусторонний характер [28, 37, 46]. Примечателен тот факт, что у 90% пациентов с РСВ пневмонией выявляются признаки воспалительных изменений околоносовых пазух [26].

Вирусная пневмония имеет схожую картину с лекарственным пневмонитом, изменениями легких при РТПХ и с отеком легких [4]. Различить эти процессы помогают очаговые изменения, более характерные для инфекционного поражения [110]. Диаметр очагов в легких может иметь значение в дифференциальной диагностике пневмоний различной этиологии. Так, T. Franquet et al. (2003) выявили, что для вирусной инфекции типичны очаги диаметром до 10 мм в отличие от бактериальной и грибковой [57].

Несмотря на то, что КТ-семиотика вирусной пневмонии недостаточно специфична, такие признаки, как диффузная интерстициальная инфильтрация и/или перибронхиальные изменения с мелкими очагами в сочетании с соответствующими клиническими проявлениями помогают установить правильный диагноз.

### **Выводы**

Инфекционные поражения легких – частое и жизнеугрожающее осложнение у онкогематологических пациентов. Наиболее эффективным методом диагностики пневмонии является КТ. Выше приведенные литературные данные свидетельствуют о различной вероятности обнаружения определенных симптомов при различных инфекционных процессах. В таблице 1 представлены обобщенные сведения о КТ-картине поражений легких.

Таблица 1 – Частота встречаемости различных КТ-признаков при наиболее распространенных инфекционных поражениях легких у иммунокомпromетированных пациентов

<b>КТ-признак</b>	<b>Бактериальная пневмония</b>	<b>Грибковая пневмония</b>	<b>Пневмоцистная пневмония</b>	<b>Вирусная пневмония</b>
Консолидация	+++	++	–	+
Симптом «матового стекла»	++	–	++++	+++
Центрилобулярные очаги	+++	–	–	+++*
Единичные крупные очаги (более 1 см)	+	++++	–	–

## Продолжение таблицы 1

<b>КТ-признак</b>	<b>Бактериальная пневмония</b>	<b>Грибковая пневмония</b>	<b>Пневмоцистная пневмония</b>	<b>Вирусная пневмония</b>
Симптом гало	+	+++	–	–
Симптом «полумесяца»	++	+	–	–
Симптом «дерево в почках»	+	–	–	+++
Утолщение стенок бронхов	+	–	++	++
Утолщение внутри- и междольковых перегородок	++	–	+++	+++
Примечание – «–» – признак отсутствует или нет данных; «+» – признак присутствует, не являясь типичным; «++» – выявляется с частотой от 25% до 50%; «+++» – выявляется с частотой от 50% до 75%; «++++» – выявляется с частотой более 75%, т.е. является типичным; * – характерны двусторонние многочисленные мелкие очаги.				

Таким образом, результаты многих исследований показывают, что рентгенологическая семиотика инфекционных поражений нижних дыхательных путей, интерпретируемая в соответствующем клиническом контексте, позволяет предположить возбудителя.

В то же время, пневмонии разной этиологии могут иметь схожие КТ-признаки, а один и тот же инфекционный агент обуславливать вариабельную картину. В таких случаях дифференциальная диагностика остается сложной задачей и требует дальнейшего изучения.



## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Общая характеристика материала

В период с февраля 2013 г. по апрель 2019 г. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 174 пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями было проведено 200 курсов ВДХТ с ауто-ТГСК. Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 20 от 23.11.2017).

Мужчин было 79 (45,4 %), женщин – 95 (54,6 %). Соотношение по полу – 1:1,2.

Средний возраст пациентов на момент лечения составил 42 года (от 18 до 66). Медиана возраста – 42 года (рисунок 7).

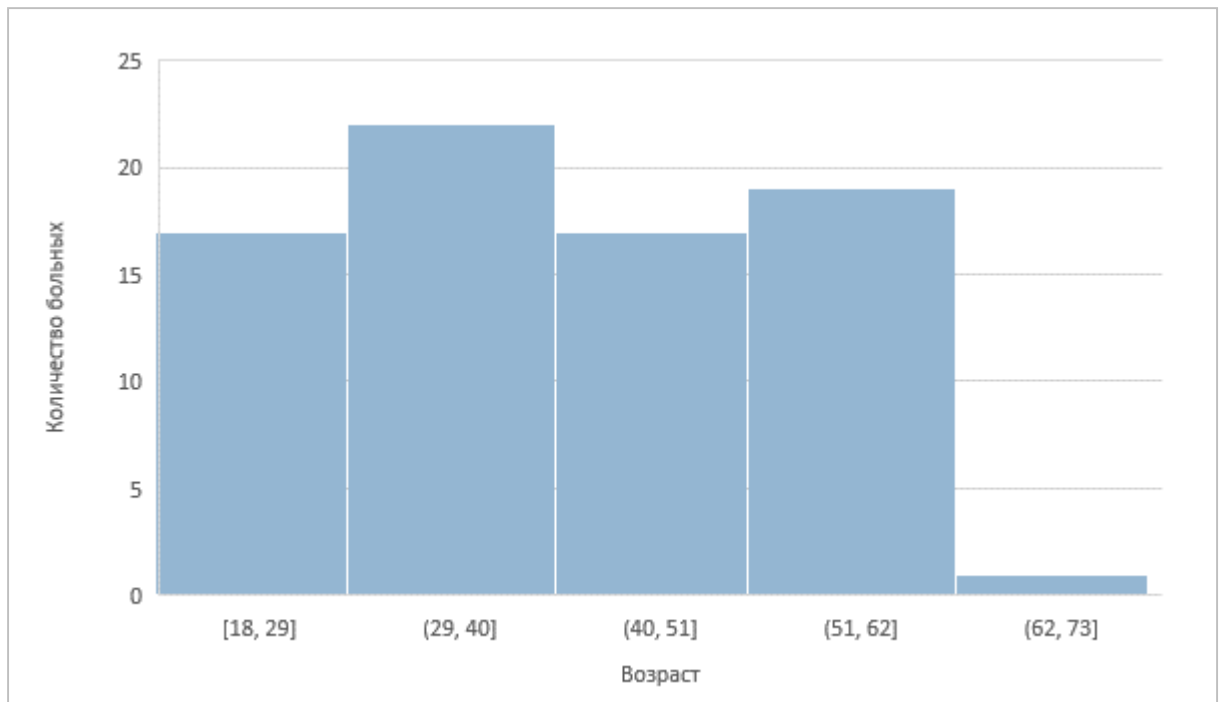


Рисунок 7 – Распределение больных по возрасту

Таким образом, большинство пациентов были молодого и среднего возраста, значительно меньшим оказалось число больных пожилого возраста.

## **2.2 Методы обследования**

### ***2.2.1 Обследование перед началом лечения***

Диагноз, как правило, устанавливался на основании гистологического, иммунофенотипического (иммуногистохимического), цитогенетического и молекулярного биологического исследований лимфатического узла и/или органа при экстранодальном поражении.

Рутинным являлись лабораторные (общий анализ крови с оценкой лейкоцитарной формулы, СОЭ, ретикулоцитов, биохимический анализ крови с определением общего белка и фракций, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, билирубина, аминотрансфераз, ЩФ, ЛДГ, обмена железа и электролитов, коагулограмма с АЧТВ, протромбином, тромбиновым временем и фибриногеном, общий анализ мочи) и инструментальные (ЭКГ, эхокардиография, УЗИ брюшной полости, почек, малого таза, КТ области шеи, грудной клетки, брюшной полости, полости таза, фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФГДС), фиброколоноскопия (ФКС) при появлении клинической симптоматики или выявлении патологии при КТ брюшной полости) методы исследования. Обязательным было выполнение трепанбиопсии костного мозга с его аспирацией для иммунофенотипирования и кариотипирования в случае его поражения.

При множественной миеломе проводилось количественное определение сывороточных иммуноглобулинов и иммуноэлектрофорез/иммунофиксация, сывороточный  $\beta$ 2-микроглобулин; количественное определение белка Бенс-Джонса в моче и сыворотке крови; определение свободных легких цепей в моче и сыворотке.

Количество больных неходжкинской лимфомой (НХЛ) составило 78 человек (39%), лимфомой Ходжкина (ЛХ) – 57 (28,5%) и (множественной миеломой (ММ) – 65 (32,5%) человек (рисунок 8).

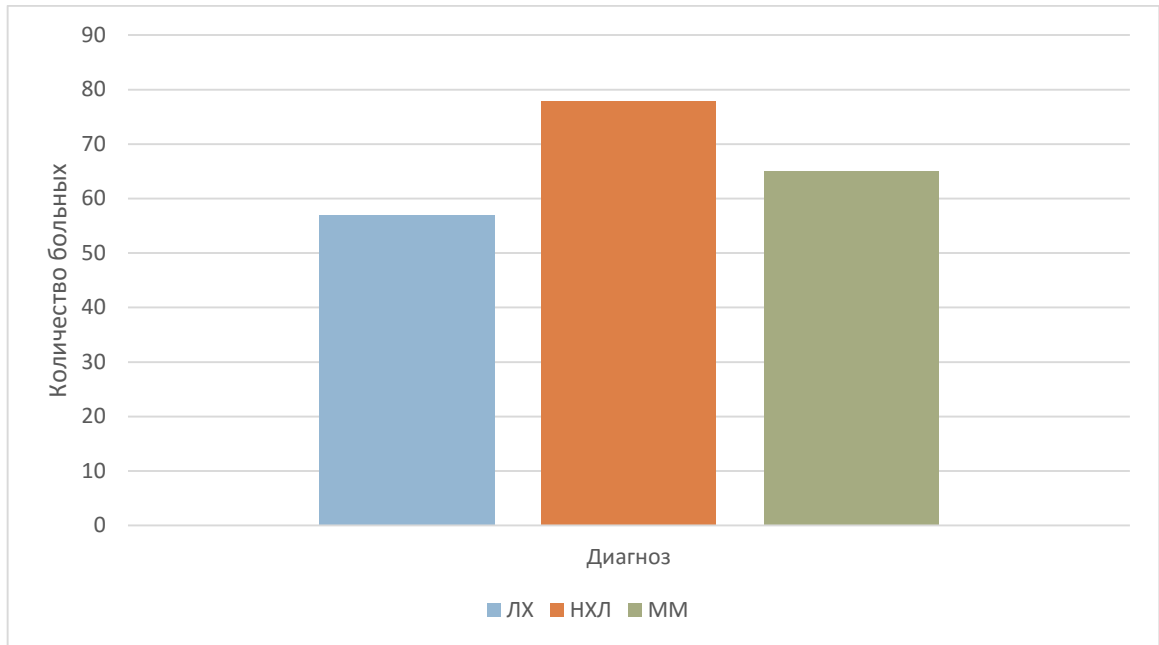


Рисунок 8 – Распределение больных по нозологии

Клиническая стадия лимфомы определялась в зависимости от поражения лимфатических зон и от наличия или отсутствия экстралимфатического поражения согласно классификации Ann Arbor (1971), дополненной Коствольдскими рекомендациями в 1989 (таблица 2).

Таблица 2 – Классификация AnnArbor

Стадия	Проявления болезни
I	Поражение одной группы лимфатических узлов или двух смежных групп или одного экстралимфатического органа
II	Поражение двух или более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы или локализованное вовлечение одного экстралимфатического органа (или ткани) и одной (или более) лимфатических областей по одну сторону диафрагмы
III	Поражение лимфатической системы по обе стороны диафрагмы, которое может сочетаться с локализованным вовлечением одного экстралимфатического органа или ткани, или с вовлечением селезенки, или поражением того и другого

## Продолжение таблицы 2

Стадия	Проявления болезни
IV	Диффузное или диссеминированное поражение одного и более экстралимфатических органов или тканей в сочетании или без вовлечения лимфатических узлов.

Также, к стадии заболевания дополнительно определяли поражение экстралимфатических органов, селезенки и наличие массивного (bulky) опухолевого поражения - очаг более 10 см или медиастинально-торакальный индекс более 1/3 (таблица 3).

Таблица 3 – Приставки, уточняющие классификацию AnnArbor

Стадия	Проявления болезни
E	Поражение экстралимфатического органа (или ткани) при I-III стадиях
S	Поражение селезенки при I-III стадиях
X	Наличие массивного (bulky) опухолевого поражения

У больных ЛХ распределение по стадиям было следующим: II стадия диагностирована у 27 (48,2%), III – у 13 (23,2%) и IV – у 16 (28,6%) больных (рисунок 9).

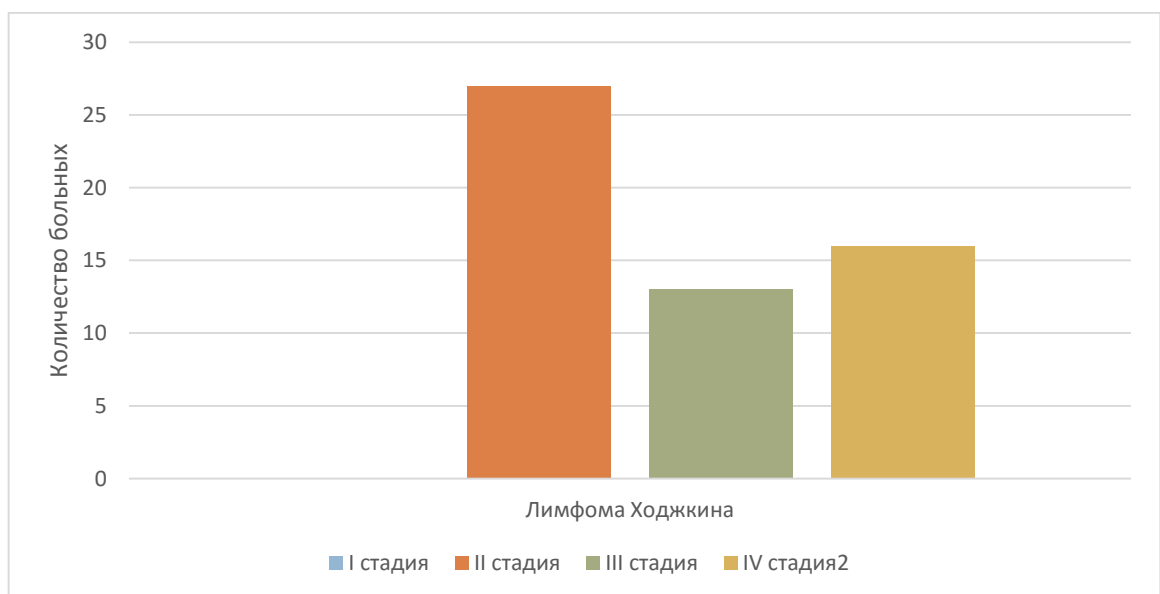


Рисунок 9 – Распределение больных по стадиям при ЛХ

В-симптомы были выявлены в 35 (61,4%) случаев. У 17 (29,8%) отмечено поражение легких. В 4 (7%) наблюдениях имело место массивное (bulky) опухолевое поражение при лимфоме.

I стадия у пациентов с НХЛ диагностирована в 3 (4,1%) случаях, II – в 17 (23%), III – в 6 (8,1%) наблюдений. Наиболее многочисленной оказалась группа больных с IV стадией заболевания, составив 48 (64,9%) человек (рисунок 10).

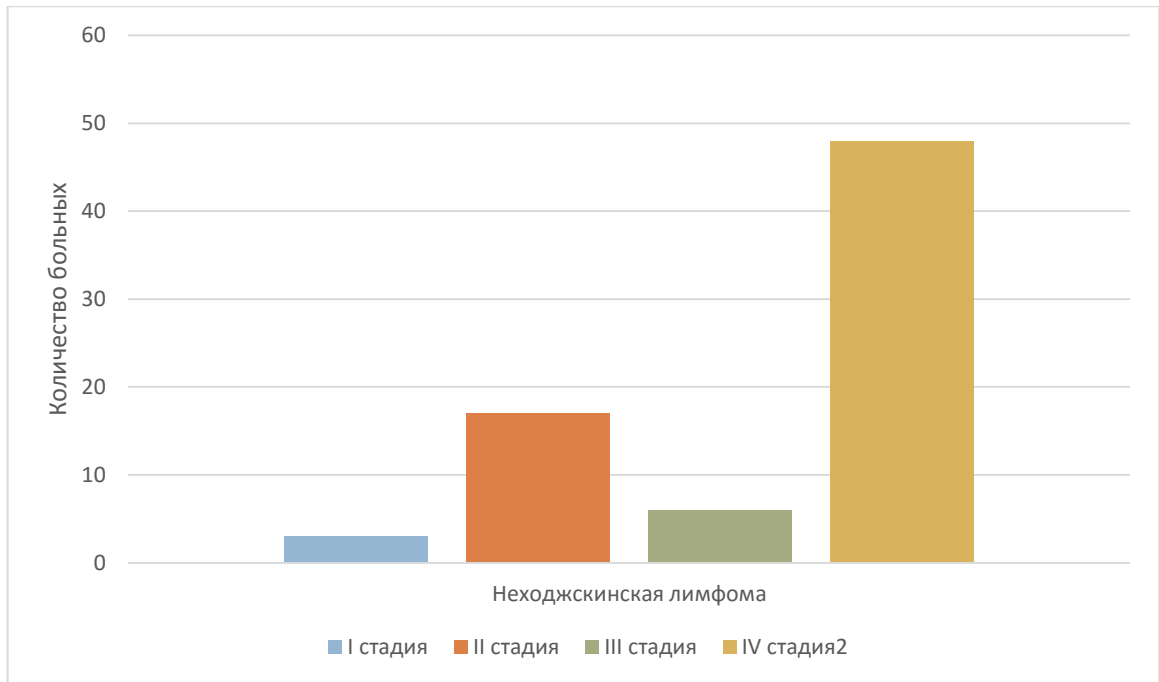


Рисунок 10 – Распределение больных по стадиям при НХЛ

В-симптомы выявлены у 34 (43,6%) больных; массивное (bulky) опухолевое поражение диагностировано в 10 (12,8%) наблюдениях. В 20 (25,6%) случаях было отмечено поражение паренхимы легких, как в случае распространения процесса по контакту из средостения, так и в виде отдельных очагов.

Стадии ММ определялись на основании двух систем – В. Durie и S. Salmon (1975) (таблица 4).

Таблица 4 – Стадии множественной миеломы (по Durie B., Salmon S., 1975)

Стадия	Признаки	Клеточная масса, триллион/м <sup>2</sup>
I	Совокупность следующих признаков: – гемоглобин >100г/л; – нормальный уровень Ca <sup>2+</sup> сыворотки; – Rg: нормальная структура костей или один очаг поражения; – низкий уровень М-протеина: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ig G &lt; 50 г/л;</li> <li>• Ig A &lt; 30 г/л;</li> </ul> – Белок Бенс-Джонса < 4 г/сутки	<0,6 (низкая)
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III	0,6-1,2 (средняя)
III	Один или более признаков: – гемоглобин <85г/л; – уровень Са сыворотки превышает нормальные значения; – Rg: множественные поражения костей (>3 литических очагов); – высокий уровень М-протеина: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ig G &gt; 70 г/л;</li> <li>• Ig A &gt; 50 г/л;</li> </ul> – Белок Бенс-Джонса >12 г/сутки	>1,2 (высокая)

При ММ превалировала III стадия (45 больных или 69,2%), I стадия диагностирована у одного (1,5%) больного, II – у 19 (29,2%) (рисунок 11).

У 14 (21,5%) пациентов отмечалось снижение функции почек (В) (креатинин сыворотки равен или более 177 мкмоль/л или 2 г/дл).

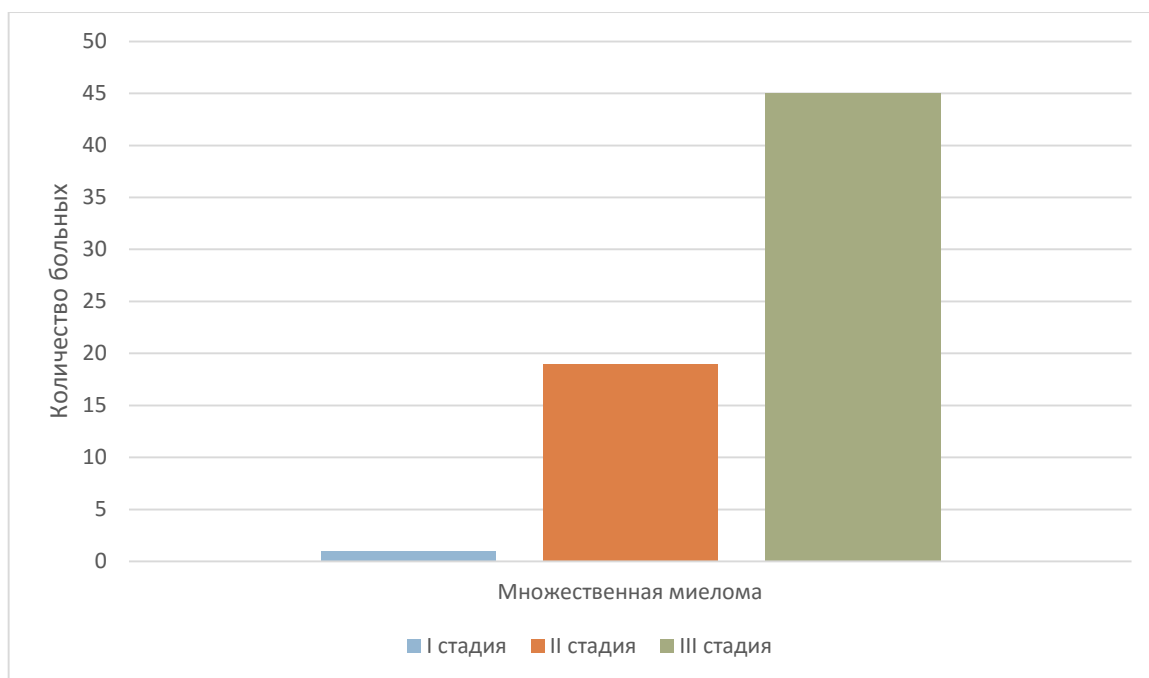


Рисунок 11 – Распределение больных по стадиям при ММ

В целом, характеристика пациентов, включенных в данное диссертационное исследование, представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика пациентов

Параметр	Стадия	Нозология					
		ЛХ		НХЛ		ММ	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Стадия заболевания	I стадия	0	0	3	4,1	1	1,5
	II стадия	27	48,2	17	23,0	19	29,2
	III стадия	13	23,2	6	8,1	45	69,2
	IV стадия	16	28,6	48	64,9	0	0
Наличие Bulky поражения	Нет	53	93	68	87,2	0	0
	Есть	4	7	10	12,8	0	0
В-стадия	Нет	22	38,6	44	56,4	51	78,5
	Есть	35	61,4	34	43,6	14	21,5
Поражение паренхимы легких	Нет	40	70,2	58	74,4	0	0
	Есть	17	29,8	20	25,6	0	0

Таким образом, распределение больных по полу было примерно равным, с небольшим преобладанием женщин. Несколько преобладали пациенты с первичным диагнозом НХЛ, больные с диагнозами ММ и ЛХ составляли приблизительно равные группы.

Как следует из представленных в таблице данных, среди больных с ЛХ чаще была диагностирована II стадия заболевания, реже IV и меньшее количество пациентов имели III стадию болезни. Подавляющему большинству больных НХЛ была установлена IV стадия заболевания, относительно часто встречалась II стадия болезни, I и III стадии были диагностированы значительно реже. Среди больных ММ преобладали пациенты с III стадией, меньшую группу составили больные со II стадией.

Основными критериями включения в данное исследование были следующие:

- морфологически доказанный диагноз лимфомы Ходжкина/неходжкинской лимфомы/множественной миеломы;
- наличие показаний для проведения высокодозной полихимиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеточных клеток:
  - рецидив злокачественного заболевания или «front-line» терапия;
  - первично резистентное течение лимфомы;
  - диагноз ММ;
- возраст пациентов старше 18 и моложе 66 лет;
- добровольно подписанное перед началом курса ХТ информированное согласие стандартной формы, которое свидетельствовало о том, что больные были полностью юридически дееспособны.



## 2.2.2 Обследование в посттрансплантационном периоде

### 2.2.2.1 Характеристика КТ исследования

КТ груди выполнялась на мультidetекторных томографах CT Ingenuity 128 (Philips), Brilliance 64 (Philips) и Siemens Somatom 16 (Siemens).

Сканирование области груди имело следующие параметры: матрица изображения составляла 512×512 элемента, напряжение генерирования рентгеновского излучения 120 кВ, сила тока – от 190 до 450 мА. Толщина среза была 1-2 мм во всех случаях, коллимация рентгеновского пучка 64×0,625, шаг перемещения 0,9-1,48. Технические параметры, которые использовались при КТ, представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Технические параметры компьютерной томографии

Параметры сканирования	Показатели
Толщина среза	1-2 мм
Коллимация	64×0,625
Время вращения	0,5-0,75 секунд
Напряжение	120 кВ
Сила тока	190-450 мА
Матрица изображения	512×512

КТ груди выполнялась всем пациентам с подозрением на инфекционный процесс в первые 48 часов возникновения симптомов. В случае выявления патологических изменений контрольная КТ проводилась через 2-9 дней в зависимости от клинической ситуации.

Данные КТ были проанализированы у 21 (95,5%) из 22 пациентов с пневмонией в период проведения ВДХТ с ауто ТГСК, у которых возбудитель был установлен микробиологическими методами диагностики. Один больной

с инфекцией нижних дыхательных путей исключен из анализа, поскольку была диагностирована сочетанная инфекция (грибковая и бактериальная). Для повышения достоверности рентгенологических данных в анализ были включены результаты КТ дополнительной группы пациентов, состоявшей из 31 больного ЛПЗ с пневмонией установленной этиологии, которые на первом этапе ВДХТ получили курсы химиотерапии по схемам DНАР (дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин), DНАР-R (дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин, ритуксимаб), BeGeV (бендамустин, гемцитабин, винорельбин), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид).

В данной группе мужчин было 21 (32,3%), женщин – 10 (67,7%). Соотношение по полу – 2,1:1. Средний возраст пациентов на момент лечения составил 43 года (от 18 до 67 лет). Медиана возраста – 45 лет. Количество больных НХЛ составило 14 человек (54,8%), пациентов с ЛХ – 17 (45,2%).

Во всех случаях в вышеописанной группе больных инфекция нижних дыхательных путей развилась на фоне агранулоцитоза.

Таким образом, были оценены данные 52 больных с пневмониями, среди которых мужчин было 31 (59,6%), женщин – 21 (40,4%). Средний возраст пациентов составил 41 год (от 18 до 67 лет), медиана возраста – 43 года.

Для выявления наиболее часто встречаемых рентгенологических признаков поражения легких в зависимости от этиологического агента, все пациенты были разделены на три исследуемых группы: больные с бактериальной, вирусной и грибковой пневмониями.

При оценке рентгенологических изменений первым этапом было определение качества полученных изображений. При обнаружении дыхательных или двигательных артефактов данные не включались в анализ. При выявлении патологических изменений изображения сравнивались с данными КТ исследования, проведенного на этапе обследования, для исключения неправильной интерпретации проявлений основного заболевания, предшествующих воспалительных процессов или проявлений коморбидных заболеваний.

Все впервые выявленные КТ признаки были классифицированы в соответствии с терминологией Флейшнеровского сообщества (The Fleischner Society, 2008), рекомендуемой к использованию при описании рентгенографических и КТ исследований грудной клетки.

При анализе КТ-данных оценивалось наличие или отсутствие 16 признаков, таких как консолидация легкого, симптом «воздушной бронхографии», участки уплотнения паренхимы легкого по типу «матового стекла», смешанный тип инфильтрации, образование полостей, симптом гало и симптом обратного гало, утолщение внутри- и междольковых перегородок, утолщение перибронхиального интерстиция, симптом «булыжной мостовой», ретикулонодулярный рисунок, симптом «дерево в почках», очаги. При выявлении любого из выше перечисленных признаков отмечалось наличие гидроторакса и гидроперикарда, а также объем и характер распределения последнего.

Очаговые изменения характеризовались по локализации: центрилобулярные, перилимфатические и рассеянные; по структуре: солидные, частично солидные и очаги по типу «матового стекла»; по количеству: единичные (до 3), немногочисленные (3-10) и многочисленные (более 10); по размеру: от 1 до 30 мм.

При выявлении гидроторакса измерялся объем жидкости при помощи специальной функции используемой программы просмотра изображений (Philips IntelliSpace Portal). По объему жидкости выделялся гидроторакс малого объема – 500 мл и менее и гидроторакс объемом более 500 мл.

Гидроперикард оценивался как отсутствие или наличие без учета объема жидкости.

Все выявленные изменения были оценены по локализации как одно- или двусторонние. Для характеристики признаков в легком были выделены верхние, средние и нижние отделы, а также прикорневая, центральная и субкортикальная зоны.

Кроме того, фиксировалась дата регресса рентгенологических проявлений воспалительного процесса в случае благоприятного исхода пневмонии и при отсутствии хирургического лечения.

В случае выявления при КТ изменений, подозрительных на воспалительный процесс, пациентам проводилась бронхоскопия с микробиологическим исследованием полученной мокроты и смывов.

#### *2.2.2.2 Специфические тесты*

При подозрении на инвазивный аспергиллез обследование включало определение галактоманнана в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), в плевральной жидкости, сыворотке крови двойным иммуноферментным методом с использованием тест-системы Platelia® Aspergillus (Bio-Rad Laboratories).

При подозрении на вирусную инфекцию больным назначались – серологическое исследование крови, слюны для определения ЦМВ, вируса простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа, вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), вируса герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8), вируса ветряной оспы (VZV) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для выявления ВГЧ-6 и ВГЧ-8 также проводится исследование БАЛ и плевральной жидкости. Для определения вирусов гриппа и ОРВИ (респираторно-синтициальный вирус, вирус парагриппа 1/3, вирус парагриппа 2/4 тип, коронавирус, риновирус, аденовирус (групп в, с и е), бокавирус, метапневмовирус назначался мазок из полости носа.

В случае микробиологической или серологической верификации возбудителя инфекции анализировались данные общего осмотра, физикального обследования, клинического и биохимического анализа крови и данные о фоновых состояниях и коморбидных заболеваниях.

Таким образом, всем пациентам с подозрением на инфекционный процесс была выполнена КТ груди, и в случае выявления патологических изменений рентгенологическая картина была проанализирована в соответствии с общепринятой терминологией. Помимо установления факта наличия или отсутствия признака, отмечалась локализация и характер распределения КТ-признаков.

При выявлении изменений, характерных для инфекционного поражения, всем больным были выполнены специфические тесты, направленные на верификацию возбудителя. Кроме того, фиксировались клинико-лабораторные данные для каждого пациента с подозрением на инфекцию дыхательных путей (возраст, пол, инициальный диагноз, режим кондиционирования, коморбидность, ЛТ в анамнезе, жалобы, данные осмотра, данные клинического и биохимического анализов крови).

### 2.3 Лечение

При рецидиве лимфопролиферативного заболевания, первично резистентных формах лимфомы и при наличии первичного диагноза ММ пациенты имели абсолютные показания для проведения высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

При ЛХ и НХЛ показаниями для проведения ВДХТ с ауто-ТГСК являлись рецидив заболевания и первично-рефрактерное течение. В основном используются режимы BEAM, CBV, BEAC и др.

При ММ ауто-ТГСК показана всем больным моложе 65 лет, а также пациентам старше 65 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний с хорошим и очень хорошим ответом после проведения индукционного лечения и лейкафереза со сбором достаточного количества периферических стволовых клеток. При этом, как правило, в случае отсутствия полной или очень хорошей частичной ремиссии после первой ауто-ТГСК проводится тандемная трансплантация мелфаланом.

В таблице 7 представлены режимы кондиционирования ВДХТ.

Таблица 7 – Режимы кондиционирования

Режимы	Количество пациентов	
	абс.	%
ВЕАМ (Ломустин 200 мг/м <sup>2</sup> , внутрь Д-6, Цитарабин 200 мг/м <sup>2</sup> , в/в 2/день, Д-2-Д-5, Этопозид 200 мг/м <sup>2</sup> , в/в Д-2-Д-5, Мелфалан 140 мг/м <sup>2</sup> , в/в Д-1 день)	128	64
Мелфалан (Мелфалан 200 мг/м <sup>2</sup> в Д -3, Д-2)	65	32,5
Другие	7	3,5
ВСЕГО	200	100

Как видно из таблицы, наиболее часто проводился режим кондиционирования с ВЕАМ и мелфаланом, другие схемы применялись в единичных случаях.

## 2.4 Статистические методы обработки материала

Все необходимые данные были внесены в базу Microsoft Exell, далее анализ проводился с использованием пакета программ Statistica Version 10 (StatSoft, USA).

Для качественных параметров (пол, диагноз, стадия заболевания, наличие рецидива, сопутствующие заболевания и т.п.) определяли абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачам исследования группах. Сравнение их частотных характеристик проводилось с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса, критерия Фишера, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Для описания количественных показателей (возраст, длительность пневмонии, АД, ЧСС, ЧД, размеры очагов, и др.) применены средние значения; среднее квадратическое отклонение и ошибки; минимум и максимум; медианы и квартили. Их сравнение в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA [8, 9].

Анализ общей выживаемости и безрецидивной пациентов с ЛПЗ произведен на основе подходов к оценке функции выживания, предложенной Капланом и Мейером [1].

Результаты исследования были представлены графическими изображениями с использованием пакетов Microsoft Exell, Statistica Version 10 и Microsoft® PowerPoint 2016 и Medcalc», версия 12.2.1.0 (Zweig М.Н., 1993).

Подводя итог главы, следует резюмировать, что большинство пациентов, включенных в исследование, были молодого и среднего возраста с незначительным преобладанием женщин. У больных были диагностированы ЛХ, НХЛ и ММ. При распределении больных по нозологии, было отмечено небольшое преобладание пациентов с НХЛ. Согласно соответствующим общепринятым классификациям определялась стадия болезни с последующим анализом распределения по стадиям для каждого заболевания.

Методы обследования пациентов с подозрением на инфекционные лёгочные осложнения включали КТ груди, специфические тесты, клинические и лабораторные данные. При анализе данных КТ фиксировалось наличие или отсутствие рентгенологического признака, его локализация и дата регресса.

Специфические тесты включали микробиологические и серологические методы, направленные на установление возбудителя инфекции.

Исследуемые пациенты с лимфомой имели такие показания для проведения ВДХТ с ауто-ТГСК, как рецидив и первично-резистентная форма заболевания. Для больных ММ ВДХТ с ауто-ТГСК была показана после первой линии терапии.

Все полученные данные были внесены в базу Microsoft Exell с последующим анализом в программе Statistica Version 10 (StatSoft, USA).

## Глава 3

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ ПНЕВМОНИЙ У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

### 3.1 Клинические особенности течения пневмонии

У 52 (26,%) больных после проведения ВДХТ с ауто-ТГСК была диагностирована пневмония.

В целом, общая характеристика пациентов представлена в таблица 8.

Таблица 8 – Характеристика пациентов с пневмонией после ВДХТ с ауто-ТГСК

Характеристика пациентов	Абс. число	%
Возраст на момент лечения		
Средний возраст $\pm$ среднее квадратичное отклонение	40 $\pm$ 9	
Медиана [интерквартильный размах]	42 [18; 63]	
Пол		
Мужчины	24	46,2
Женщины	28	53,8
Инициальный диагноз		
ЛХ	18	34,6
НХЛ	14	26,9
ММ	20	38,5
Режим кондиционирования		
ВЕАМ	32	61,5
Мелфалан	20	38,5
Коморбидность		
Курение	3	5,8
ХОБЛ	5	9,6
БА	1	1,9
СД	1	1,9



## Продолжение таблицы 8

Характеристика пациентов	Абс. число	%
СН	5	9,6
Грибковые инфекции	2	3,8
Пневмония	9	17,3
ЛТ в анамнезе		
Легкие	–	–
Средостение	14	34,1

Мужчин было 24 (46,2 %), женщин – 28 (53,8 %). Соотношение по полу – 1:1,2.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 40 лет (от 18 до 63). Медиана возраста – 42 года (рисунок 12).

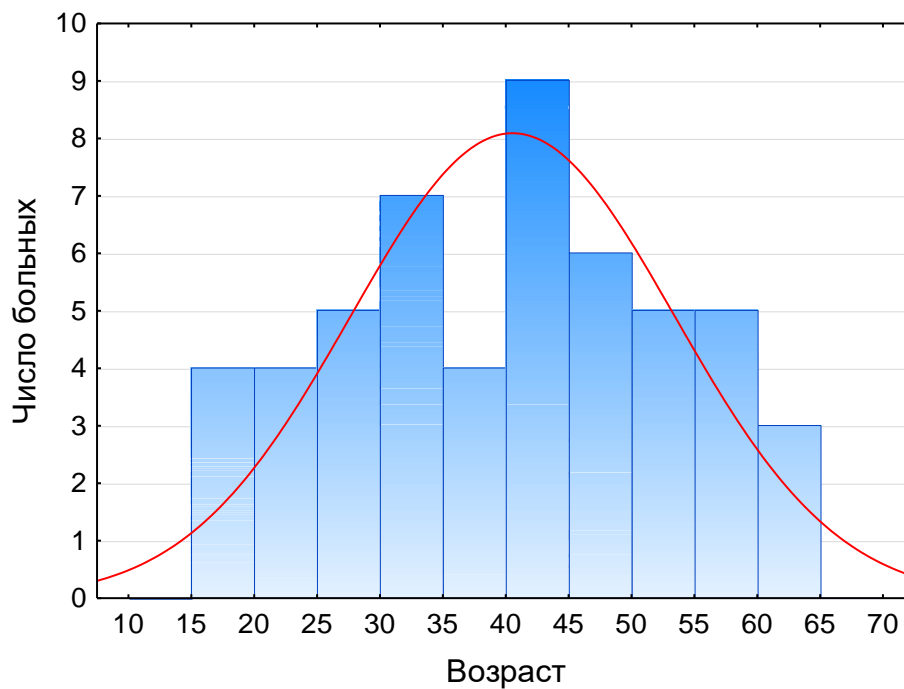


Рисунок 12 – Распределение иммунокомпромитированных больных с пневмонией по возрасту

Наиболее часто диагноз пневмонии был установлен у больных ММ (20 или 38,5%), несколько реже – у пациентов с ЛХ (18 или 34,6%), диагноз НХЛ имели 14 (26,9%) человек (рисунок 13).

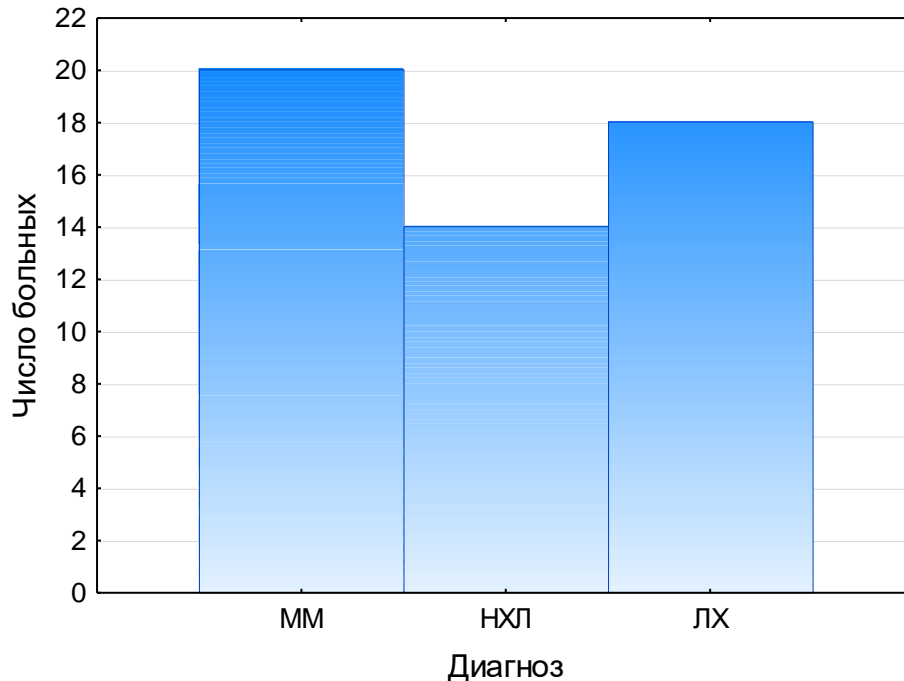


Рисунок 13 – Распределение больных с пневмонией по нозологии

В основном, режим кондиционирования был представлен схемой ВЕАМ (32 человек или 61,5%), 20 (38,5%) пациента получали в схеме мелфалан.

Трое (5,8%) из заболевших пневмонией курили. Пятеро (9,6%) имели хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), один (1,9%) из них – бронхиальную астму (БА). У 2 (3,8%) пациентов в анамнезе были грибковые инфекции. Девять (17,3%) больных уже переносили пневмонию. Пятеро (9,6%) мужчин имели сердечную недостаточность (СН). Сахарный диабет (СД) был диагностирован у одного (1,9%) больного.

У 14 (26,9%) в анамнезе было проведено облучение средостения в суммарных очаговых дозах от 16 до 40 Гр.

В клинической картине пневмонии у пациентов с ЛПЗ преобладали слабость, быстрая утомляемость – в 26 (50,1%) случаях. Часто встречались жалобы на боль в грудной клетке – в 15 (28,8%) наблюдениях. Реже у больных отмечался кашель и

снижение аппетита – по 9 (17,3%) случаев. Также пациентов беспокоили озноб и катаральные явления – по 7 (13,5%); одышку больные ощущали в 6 (11,5%) случаях.

В 5 (9,6%) наблюдениях инфекция нижних дыхательных путей не сопровождалась повышением температуры тела, а в 3 (1,2%) случаях носила бессимптомный характер.

При физикальном осмотре в 23 (46%) наблюдениях выслушивались жесткое или ослабленное дыхание, и только в 2 (3,8%) – хрипы.

ЧСС варьировала от 70 до 120 уд в мин, среднее значение  $93 \pm 13$  уд в мин, медиана – 90 уд в мин.

Среднее значение ЧД составило  $17 \pm 8$  в мин (размах от 12 – до 28), медиана – 17 в мин.

Систолическое давление не превышало 135 мм рт. ст. (от 95 до 135 мм рт. ст.), среднее значение –  $116 \pm 10$  мм рт. ст., медиана значения – 120 мм рт. ст. Среднее значение диастолического давления составило  $72 \pm 8$  мм рт. ст. (размах от 60 до 92 мм рт. ст.), медиана – 70 мм рт. ст. (рисунок 14).

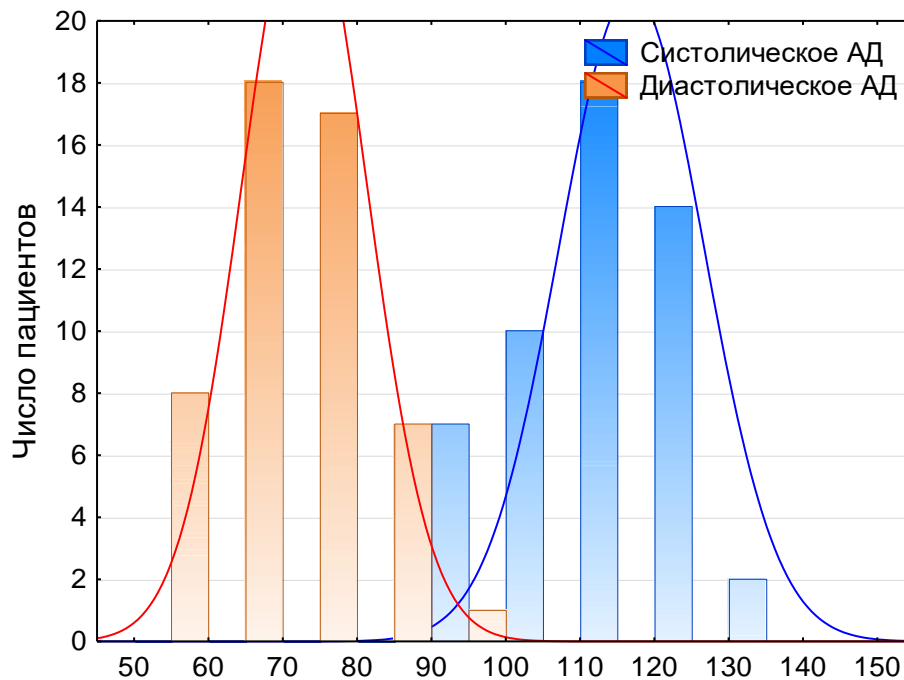


Рисунок 14 – Показатели АД у пациентов с пневмонией

Температура пациентов колебалась от 36,6 °С до 39,5 °С, среднее значение  $38 \pm 0,5$  °С, медиана – 38,2 °С. Лихорадка возникла на протяжении 37 дней посттрансплантационного периода, в среднем на 8 день (от Д1 до Д37, медиана 7 дней) (рисунок 15).

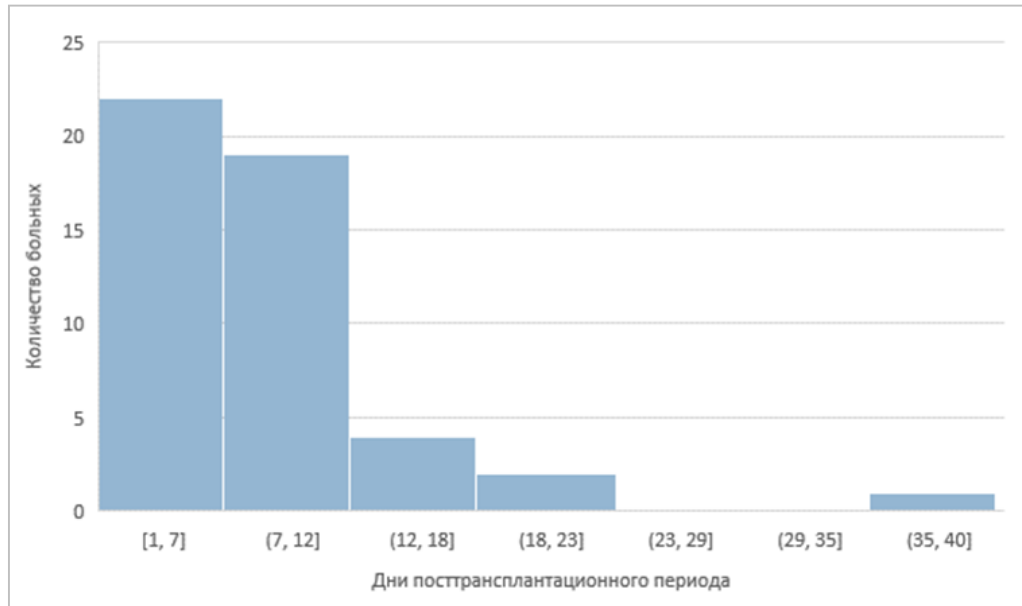


Рисунок 15 – Время наступления лихорадки у пациентов с пневмонией

Пневмония, в среднем, была диагностирована на Д+9 (от Д-4 до Д+37) (рисунок 16).

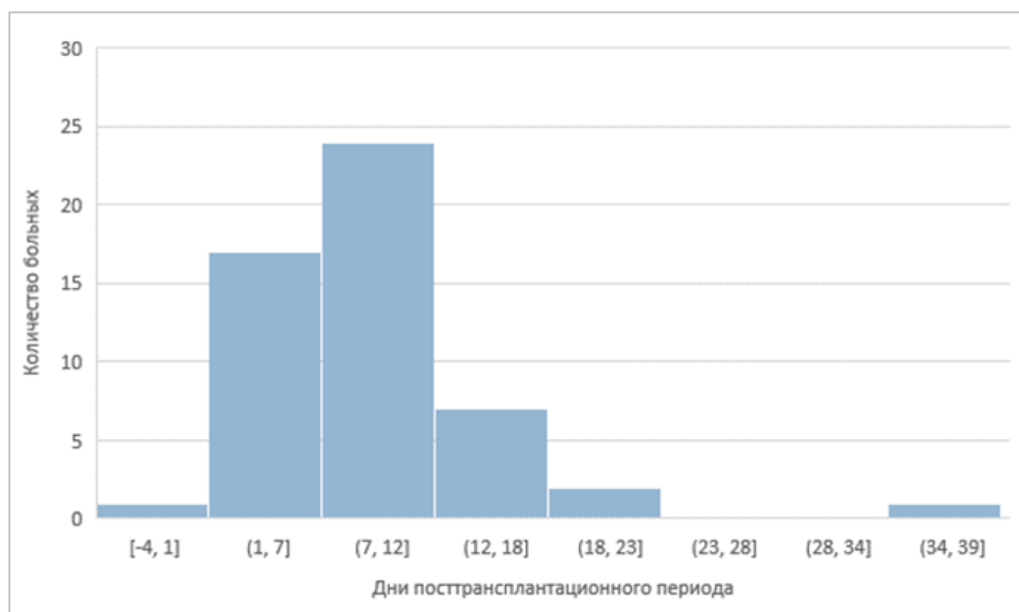


Рисунок 16 – Время диагностирования пневмонии

В среднем, воспаление легких продолжалось  $16 \pm 7$  дней (от 2 – до 40 дней), медиана – 15 дней (рисунок 17, таблица 9).

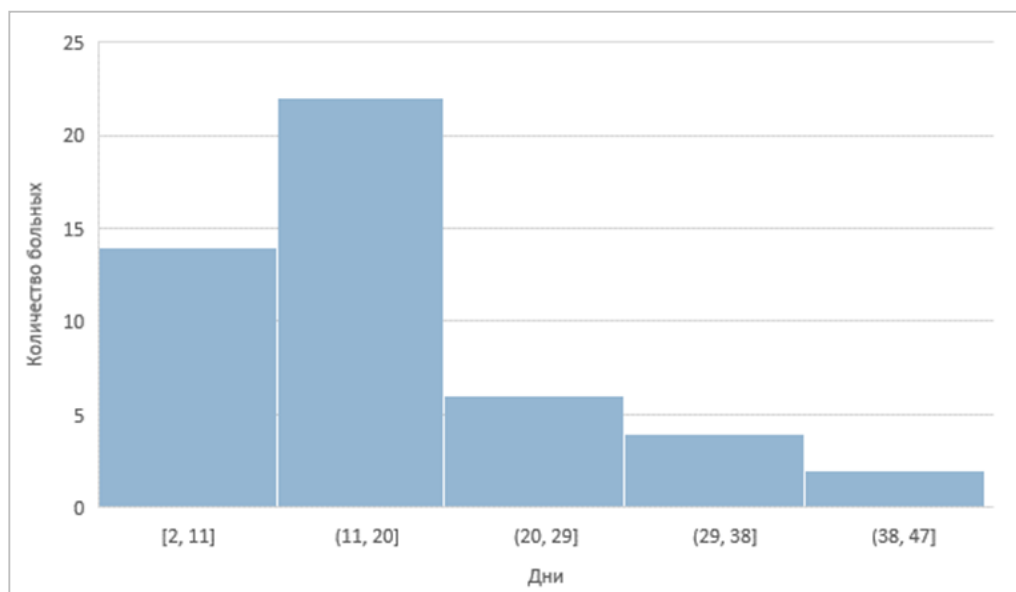


Рисунок 17 – Сроки разрешения пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов

Таблица 9 – Данные физикального обследования у иммунокомпрометированных больных с пневмонией

Характеристика пациентов	Абс. число	%
Жалобы		
Слабость, повышенная утомляемость	26	50,1
Боль в грудной клетке	15	28,8
Снижение аппетита	9	17,3
Кашель	9	17,3
Озноб	7	13,5
Катаральные симптомы	7	13,5
Одышка	6	11,5
Отсутствие жалоб (бессимптомное течение)	3	5,8
Данные осмотра		
Повышение температуры тела ( $>37$ °С)	47	90,4
Жесткое дыхание, ослабление дыхания	23	46

## Продолжение таблицы 9

Характеристика пациентов	Абс. число	%
Отсутствие повышения температуры тела	5	9,6
Хрипы	2	3,8
ЧСС, уд в мин Среднее значение $\pm$ среднее квадратичное отклонение Медиана [интерквартильный размах]	93 $\pm$ 13 90 [70; 120]	
ЧД, в мин Среднее значение $\pm$ среднее квадратичное отклонение Медиана [интерквартильный размах]	17 $\pm$ 2 17 [12; 28]	
Систолическое АД, мм рт. ст. Среднее значение $\pm$ среднее квадратичное отклонение Медиана [интерквартильный размах]	116 $\pm$ 10 119 [95; 135]	
Диастолическое АД, мм рт. ст. Среднее значение $\pm$ среднее квадратичное отклонение Медиана [интерквартильный размах]	72 $\pm$ 8 70 [60; 92]	
Температура, °С Среднее значение $\pm$ среднее квадратичное отклонение Медиана [интерквартильный размах]	38 $\pm$ 0,5 38,2 [36,6; 39,5]	
День возникновения пневмонии Среднее значение $\pm$ среднее квадратичное отклонение Медиана [интерквартильный размах]	9 $\pm$ 3 4 [-4; 37]	
Длительность воспаления Среднее значение $\pm$ среднее квадратичное отклонение Медиана [интерквартильный размах]	16 $\pm$ 9 15 [2; 40]	

Таким образом, в клинической картине пневмонии у больных с ЛПЗ после ВДХТ с ауто-ТГСК преобладали неспецифические жалобы на общую слабость и утомляемость, несколько реже больных беспокоила боль в грудной клетке. Однако, бессимптомное течение воспалительного процесса в нижних дыхательных путях наблюдалось крайне редко. При осмотре пациентов почти во всех случаях определялось повышение температуры тела выше 37 °С

и практически в половине наблюдений выслушивалось жесткое или ослабленное дыхание. Обращает на себя внимание, что такой специфический для пневмонии аускультативный признак, как хрипы, выявлялся только у двух больных. При измерении ЧСС и АД значимых отклонений от нормы выявлено не было, средние значения ЧД, также находилось в пределах нормальных величин. У большинства пациентов отмечена фебрильная температура тела. Пневмония в среднем возникала на 9 день после ТГСК и длилась около 16 дней.

### **3.2 Лабораторные особенности пневмонии у иммунокомпромитированных пациентов**

Число лейкоцитов (лей) варьировало от  $0 \times 10^6/\text{л}$  до  $10,9 \times 10^6/\text{л}$ , среднее значение  $1,25 \pm 1 \times 10^6/\text{л}$ , медиана –  $0,1 \times 10^6/\text{л}$  (рисунок 18). Уровень нейтрофилов (нф) составил  $0,8 \pm 0,1 \times 10^6/\text{л}$  (размах от 0 до  $8,9 \times 10^6/\text{л}$ ), медиана –  $0,1 \times 10^6/\text{л}$  (рисунок 19). Число эритроцитов составило  $2,6 \pm 0,5 \times 10^{12}/\text{л}$  (от  $1,1 \times 10^{12}/\text{л}$  до  $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$ ), медиана значения –  $2,6 \times 10^{12}/\text{л}$  (рисунок 20). Уровень гемоглобина колебался от 38 г/л до 123 г/л, среднее значения –  $82 \pm 12$  г/л, медиана – 80 г/л (рисунок 21). Значение гематокрита колебалось от 17 до 34%, среднее значение составило 23,8 %.

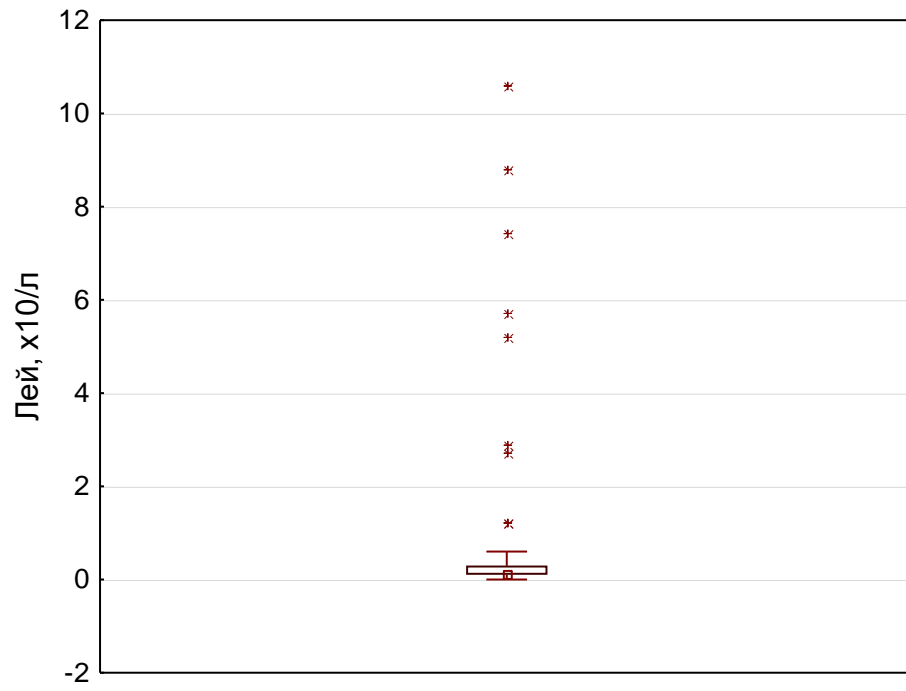


Рисунок 18 – Уровень лейкоцитов у пациентов с пневмонией

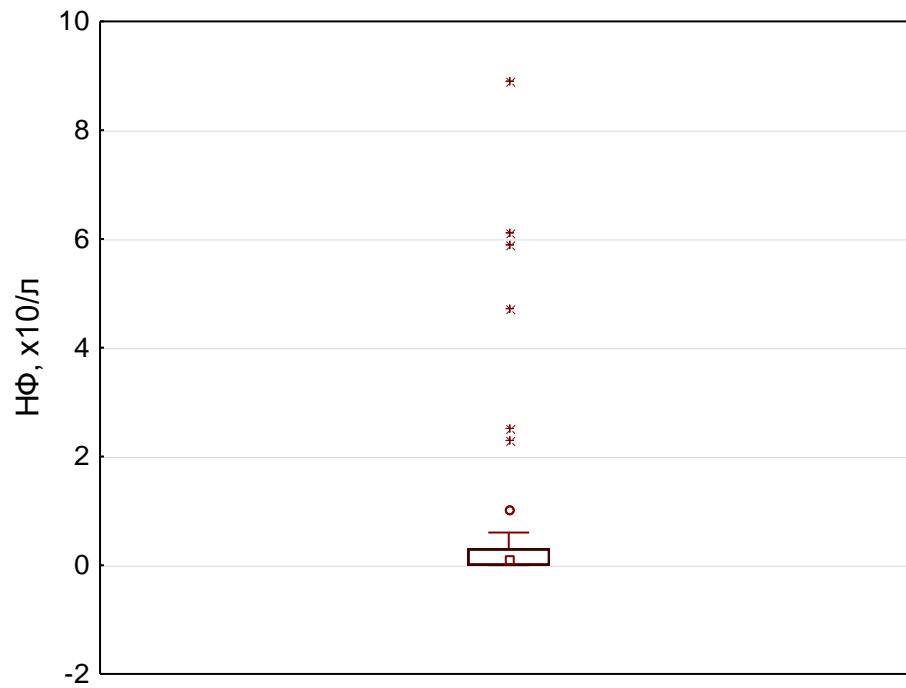


Рисунок 19 – Уровень нейтрофилов у пациентов с пневмонией



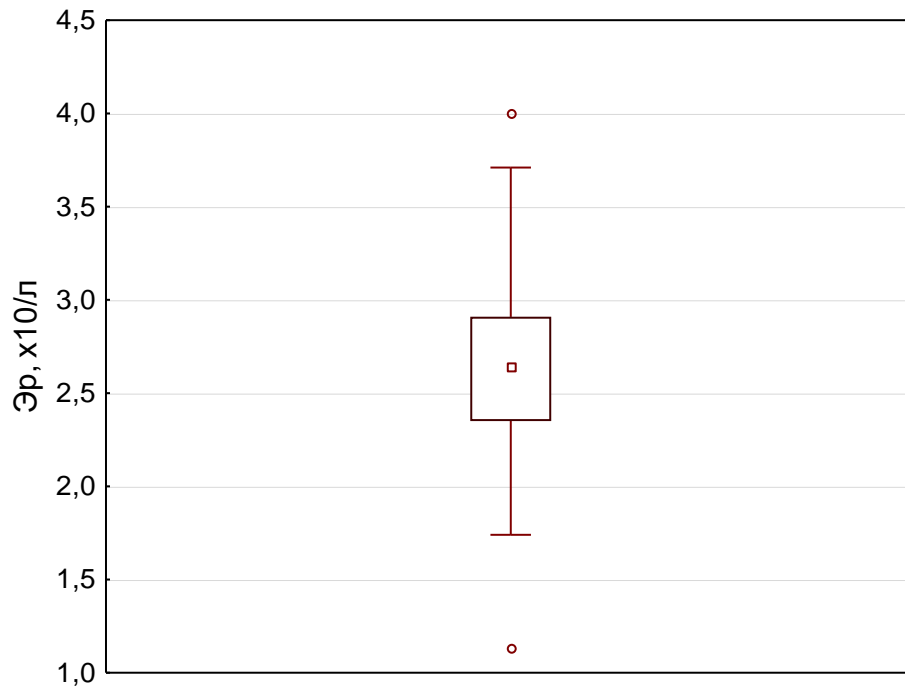


Рисунок 20 – Уровень эритроцитов у пациентов с пневмонией

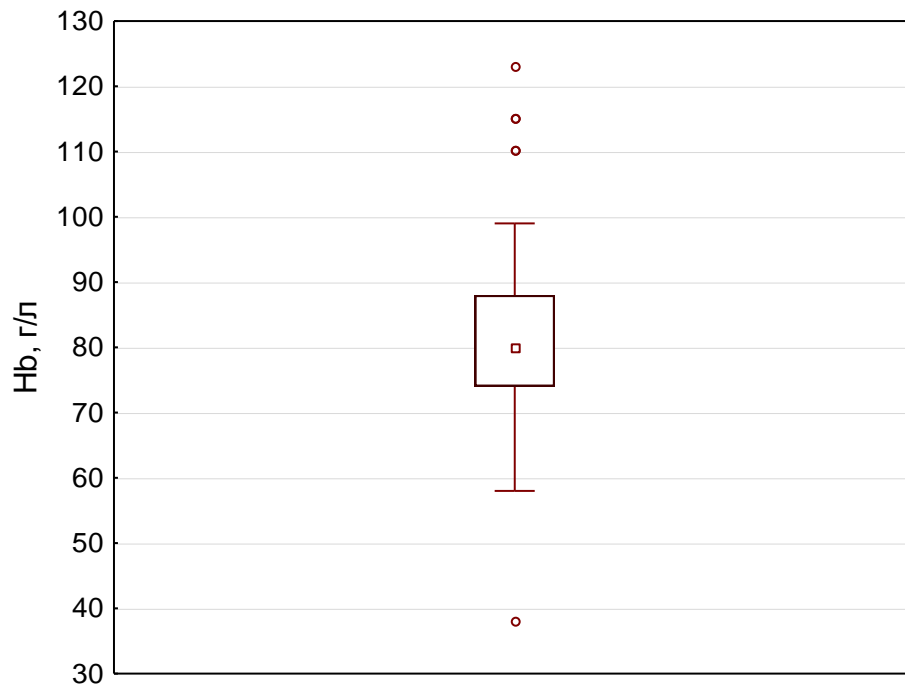


Рисунок 21 – Уровень гемоглобина у пациентов с пневмонией

Средний уровень тромбоцитов составил  $29,9 \pm 19 \times 10^6/\text{л}$  (от  $6 \times 10^6/\text{л}$  до  $115 \times 10^6/\text{л}$ ), медиана –  $36,9 \times 10^6/\text{л}$  (рисунок 22).

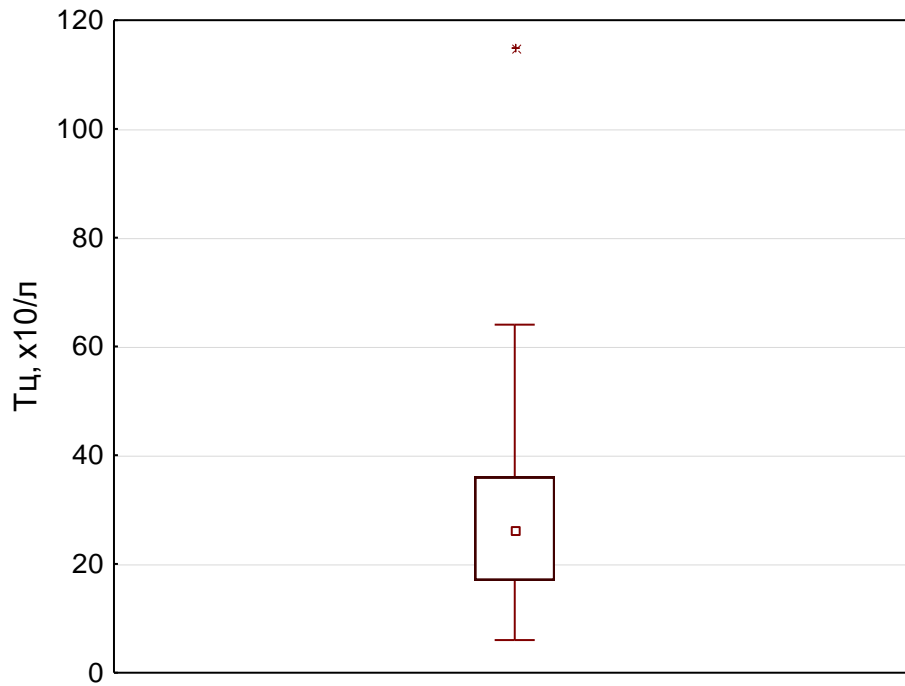


Рисунок 22 – Уровень тромбоцитов у пациентов с пневмонией

Уровень альбумина был в пределах 28,6-46,7 г/л, среднее значение –  $36,6 \pm 4$  г/л, медиана – 36,9 г/л (рисунок 23).

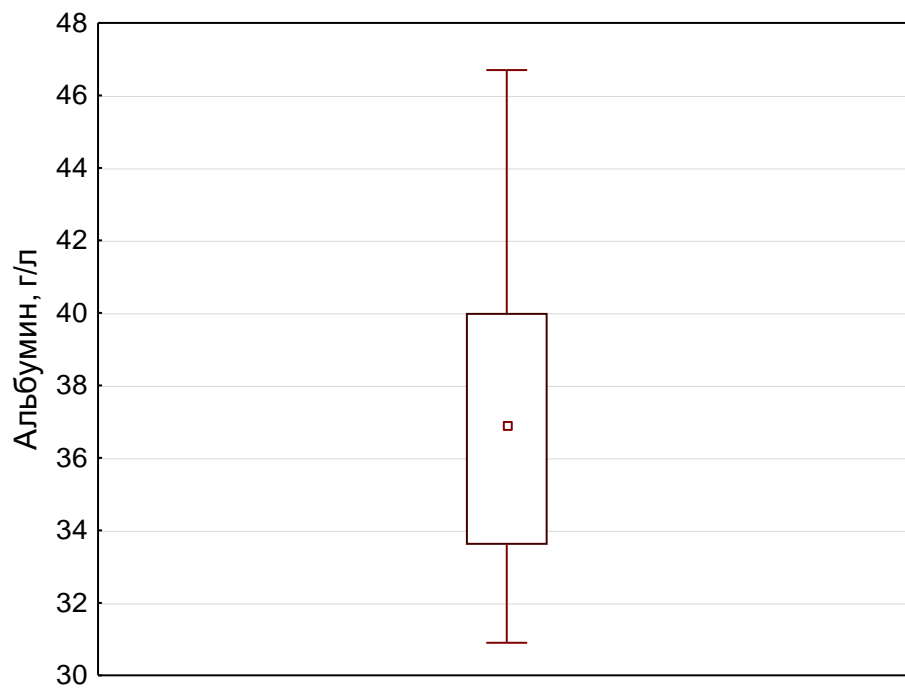


Рисунок 23 – Уровень альбумина у пациентов с пневмонией

Значения билирубина были в диапазоне от 47 до 73 ммоль/л, среднее значение –  $55 \pm 6$  ммоль/л, медиана – 53 ммоль/л (рисунок 24).

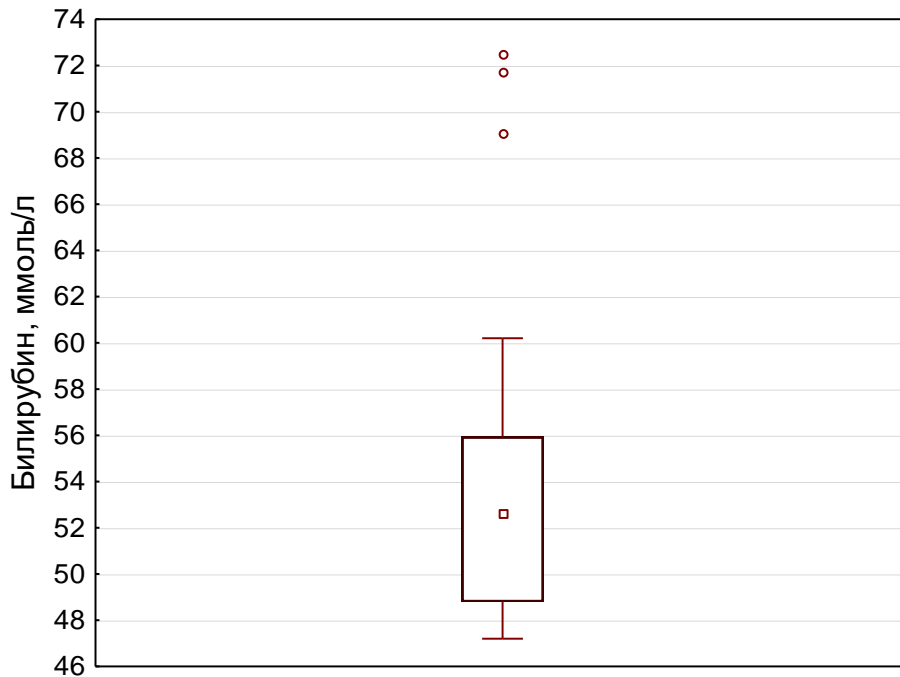


Рисунок 24 – Уровень билирубина у пациентов с пневмонией

Значения аланинаминотрансферазы (АсАТ) колебались от 1,7 до 163 Ед/л, среднее значение –  $26,1 \pm 12,5$  Ед/л, медиана – 16,3 Ед/л (рисунок 25).

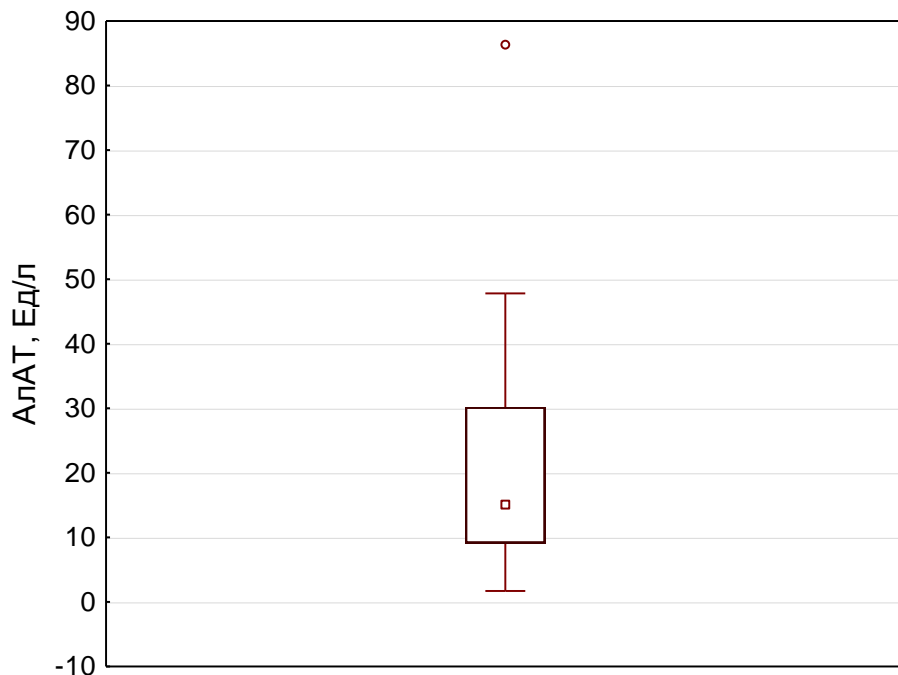


Рисунок 25 – Уровень АлАТ у пациентов с пневмонией

Показатель аспаратаминотрансферазы (АсАТ) составил  $25 \pm 9$  Ед/л (размах от 8,4 до 171,1 Ед/л), медиана значения – 18,6 Ед/л (рисунок 26).

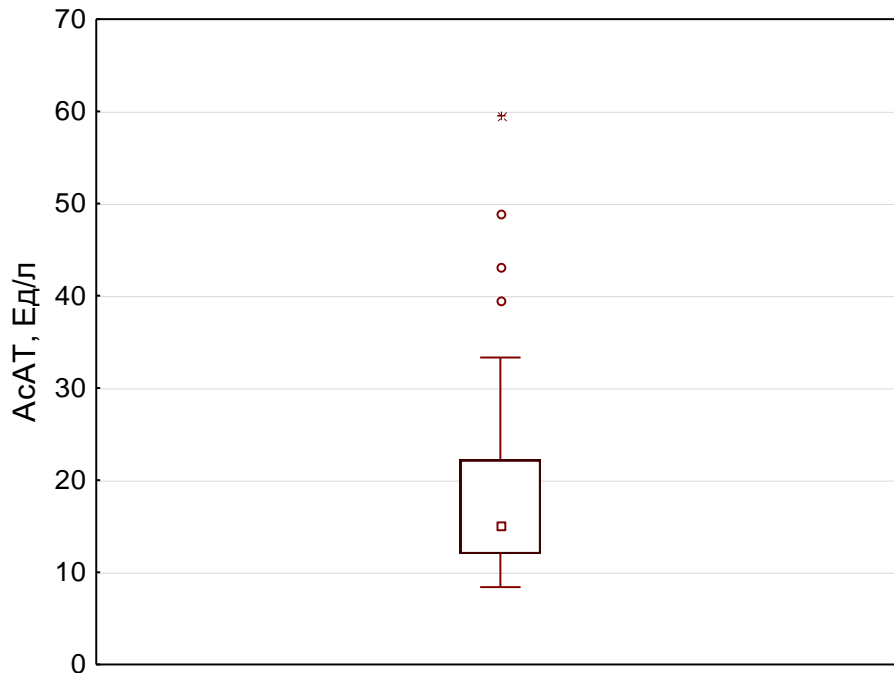


Рисунок 26 – Уровень АсАТ у пациентов с пневмонией

Средний показатель уровня глюкозы составил  $5,7 \pm 0,9$  ммоль/л (от 3,1 до 7,9 ммоль/л), медиана – 5,6 ммоль/л (рисунок 27).

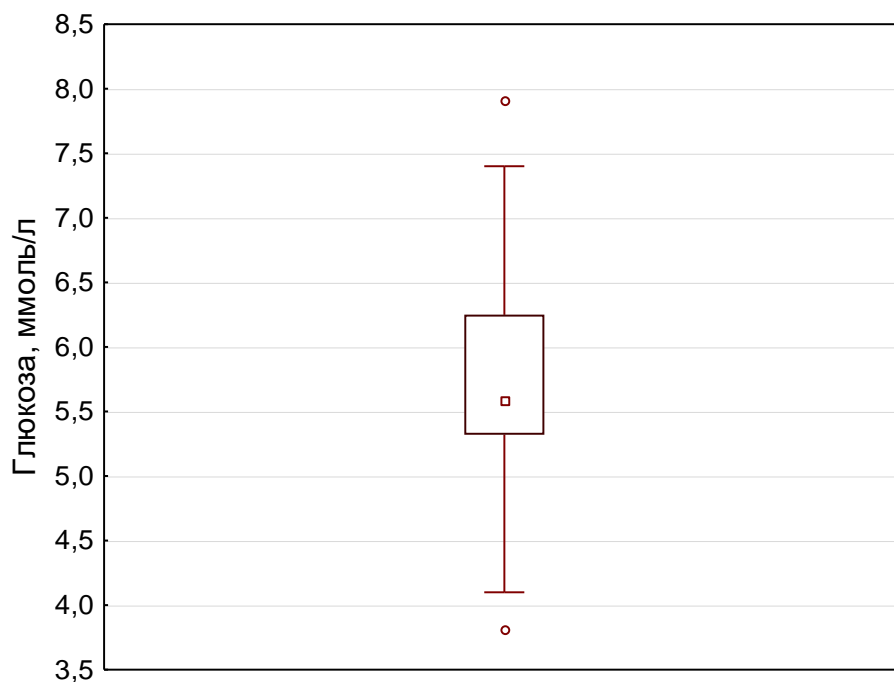


Рисунок 27 – Уровень глюкозы у пациентов с пневмонией

Значения мочевины варьировали от 1 до 10,8 ммоль/л, среднее значение составило  $4,0 \pm 2$  ммоль/л, медиана – 3,5 ммоль/л (рисунок 28).

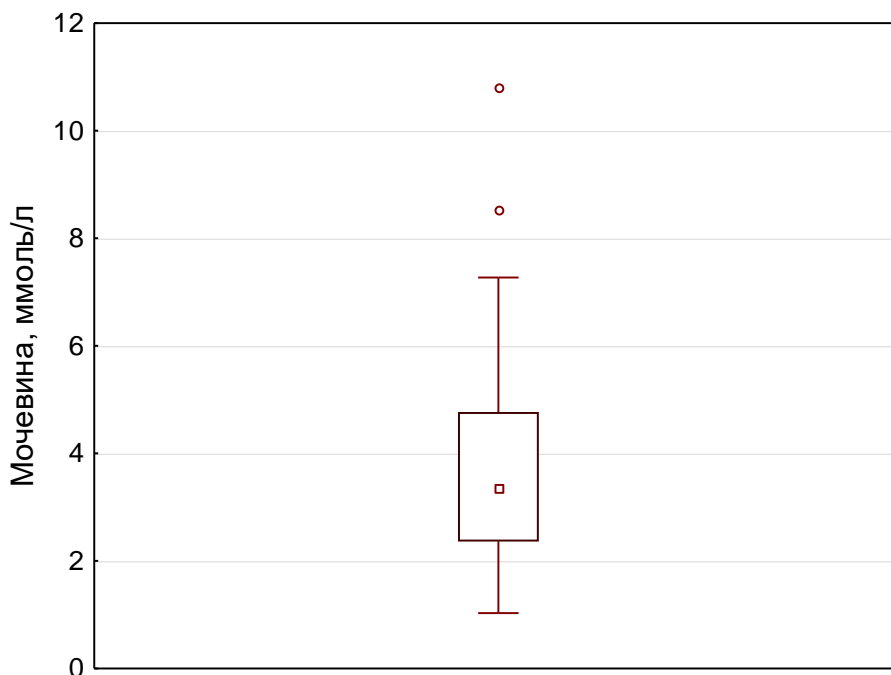


Рисунок 28 – Уровень мочевины у пациентов с пневмонией

Среднее значение креатинина составило  $77,6 \pm 23$  мкмоль/л (от 46 до 153 мкмоль/л), медиана – 71,5 мкмоль/л (рисунок 29).

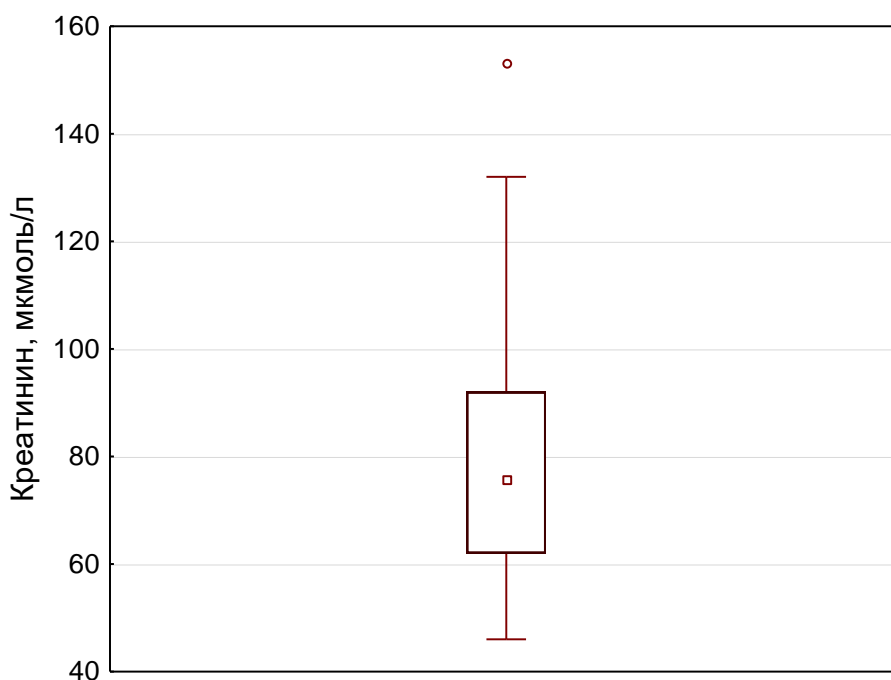


Рисунок 29 – Уровень креатинина у пациентов с пневмонией

Уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) был в пределах 26-149 Ед/л, среднее значение составляло  $66 \pm 36$  Ед/л, медиана – 56 Ед/л (рисунок 30).

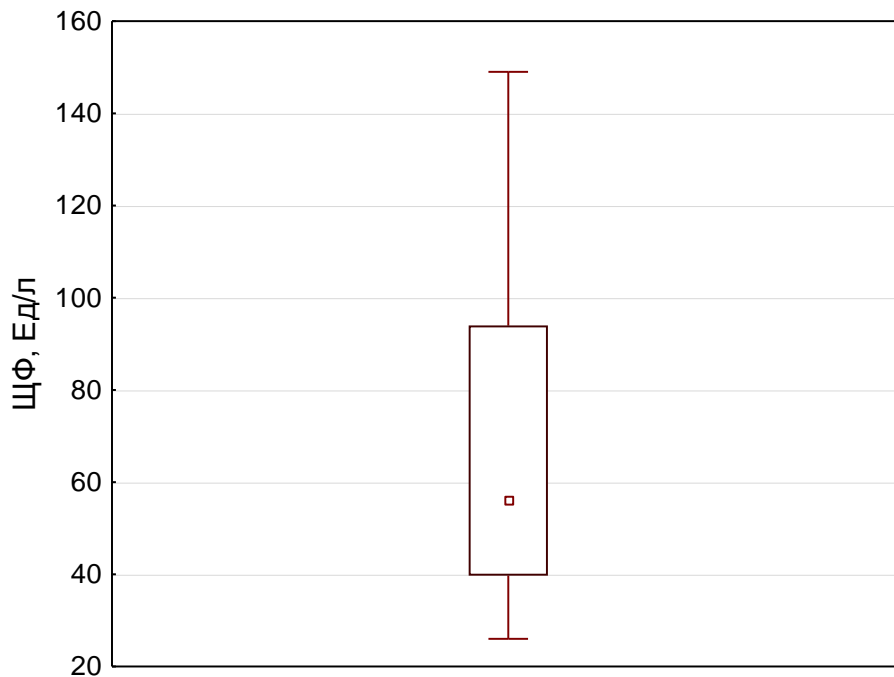


Рисунок 30 – Уровень ЩФ у пациентов с пневмонией

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) была в пределах 100-385 Ед/л, среднее значение –  $184,8 \pm 72$  Ед/л, медиана – 167 Ед/л (рисунок 31).

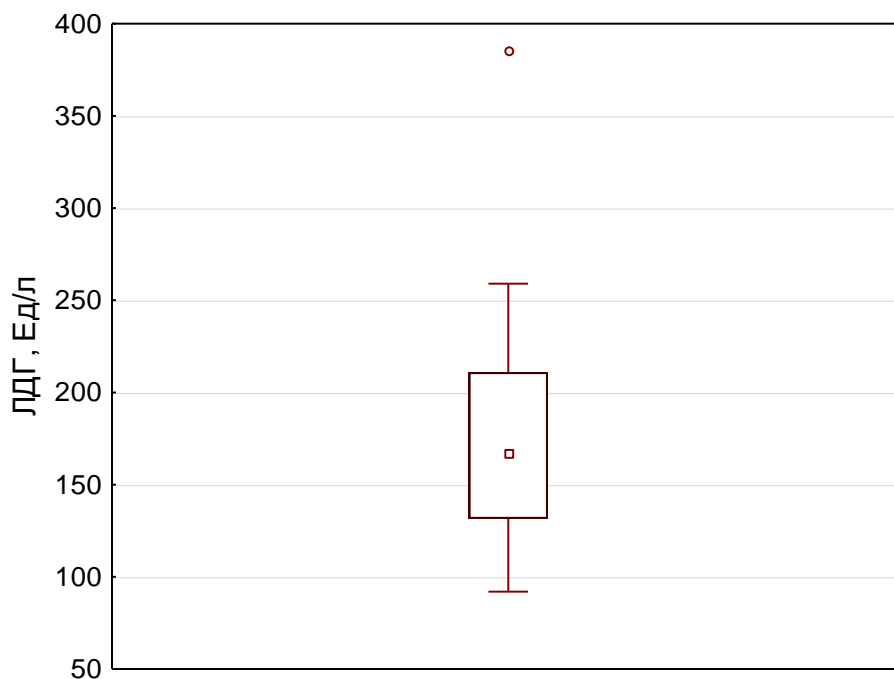


Рисунок 31 – Уровень ЛДГ у пациентов с пневмонией

Среднее значение  $\alpha$ -амилазы было  $50 \pm 37$  Ед/л (от 11 до 164 Ед/л), медиана – 47 Ед/л (рисунок 32).

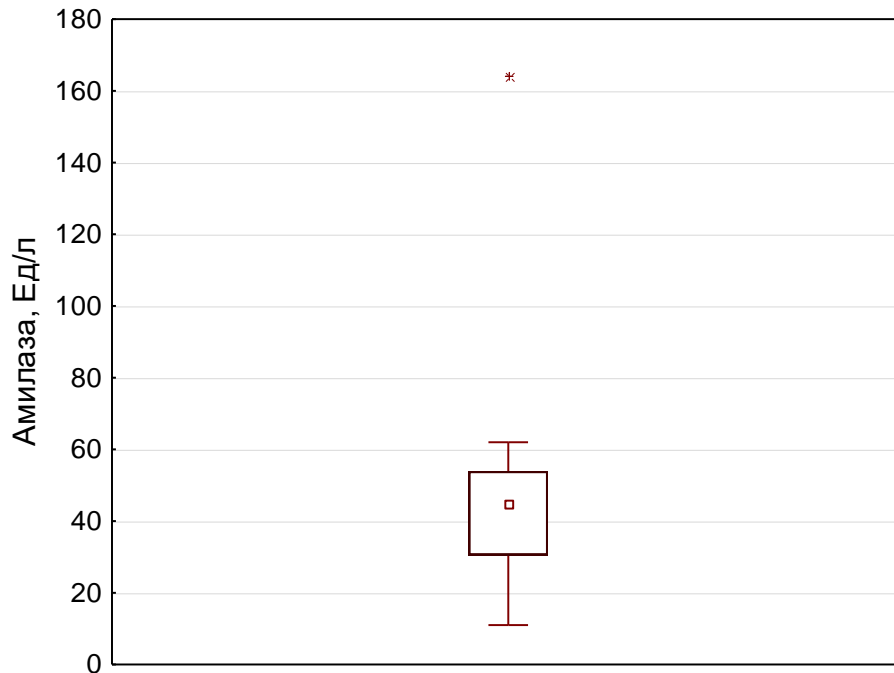


Рисунок 32 – Уровень  $\alpha$ -амилазы у пациентов с пневмонией

С-реактивный белок (СРБ) составил  $96,6 \pm 84$  г/л (от 5,5 до 329,5 г/л), медиана значения – 76,6 г/л (рисунок 33).

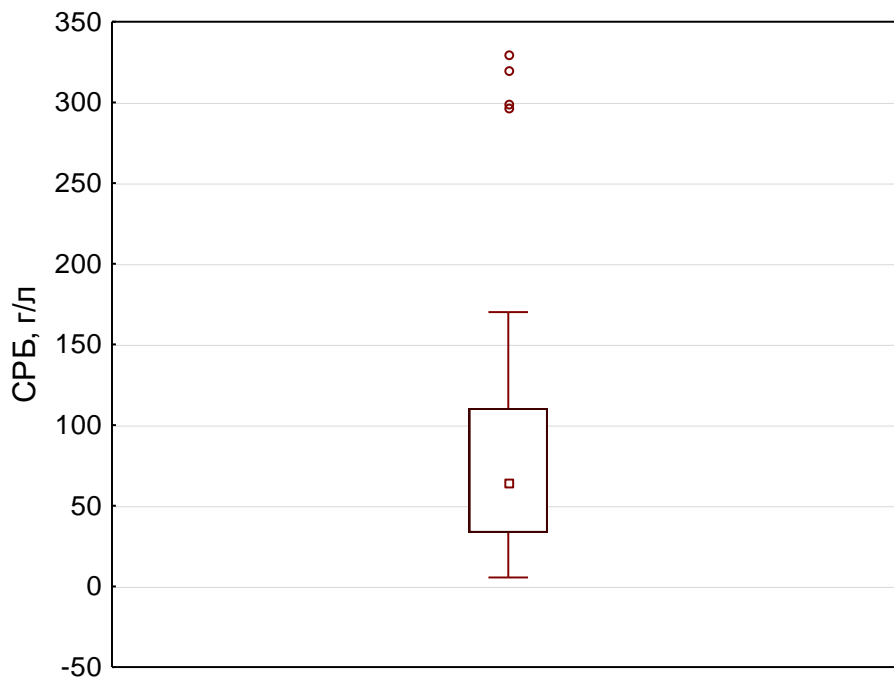


Рисунок 33 – Уровень СРБ у пациентов с пневмонией

Уровень  $\text{Na}^+$  варьировал от 126 до 146,7 ммоль/л, среднее значение составляло  $139 \pm 2$ , ммоль/л, медиана – 139,6 ммоль/л (рисунок 34).

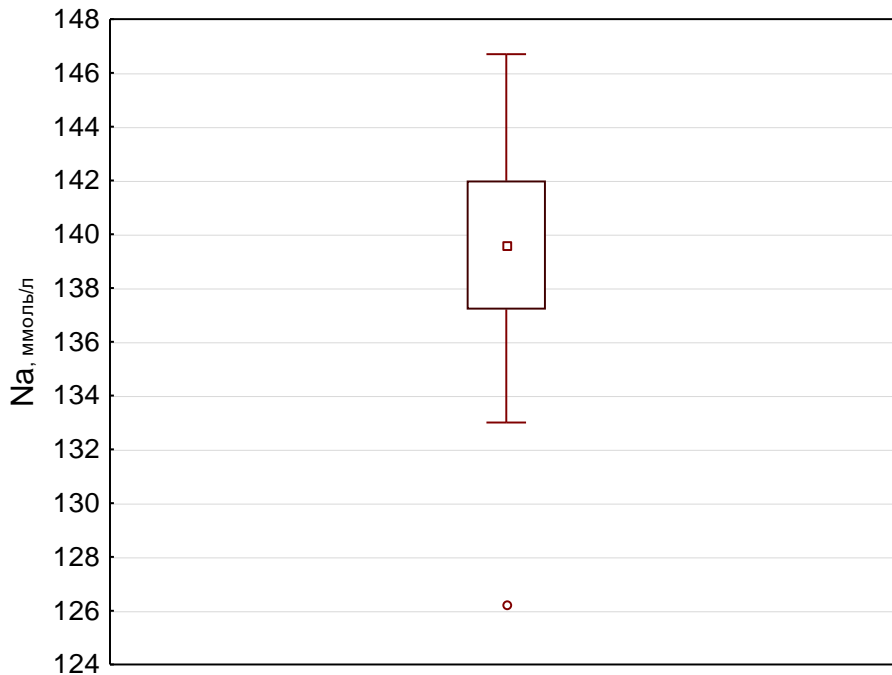


Рисунок 34 – Уровень  $\text{Na}^+$  у пациентов с пневмонией

Диапазон  $\text{K}^+$  был от 1,9 до 4,8 ммоль/л, среднее значение –  $3,6 \pm 0,7$  ммоль/л, медиана – 3,7 ммоль/л (рисунок 35).

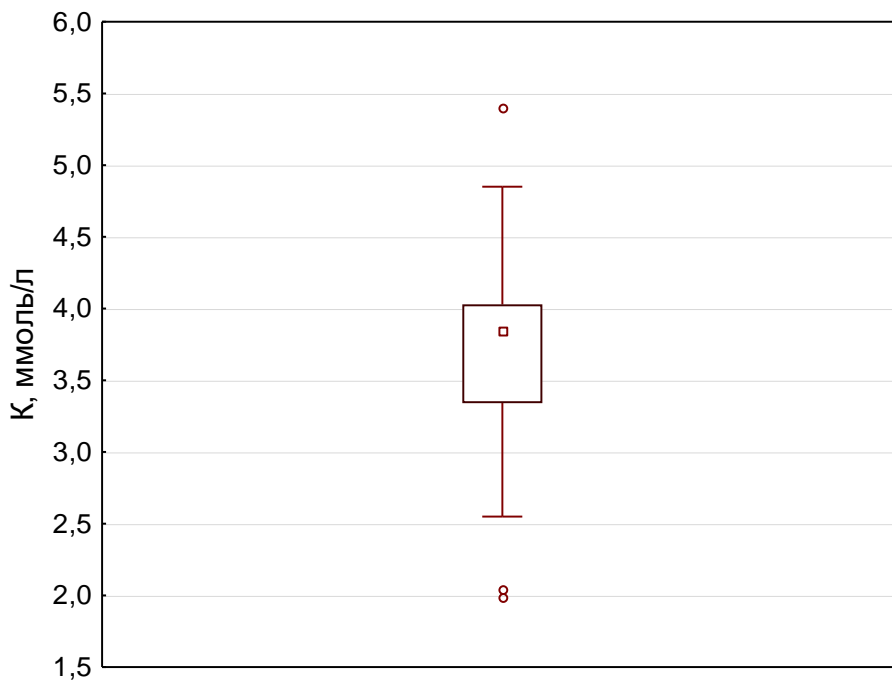


Рисунок 35 – Уровень  $\text{K}^+$  у пациентов с пневмонией



Среднее значение  $\text{Cl}^-$  составило  $103,9 \pm 4$  ммоль/л (от 96,1 до 114,2 ммоль/л), медиана – 103,4 ммоль/л (рисунок 36).

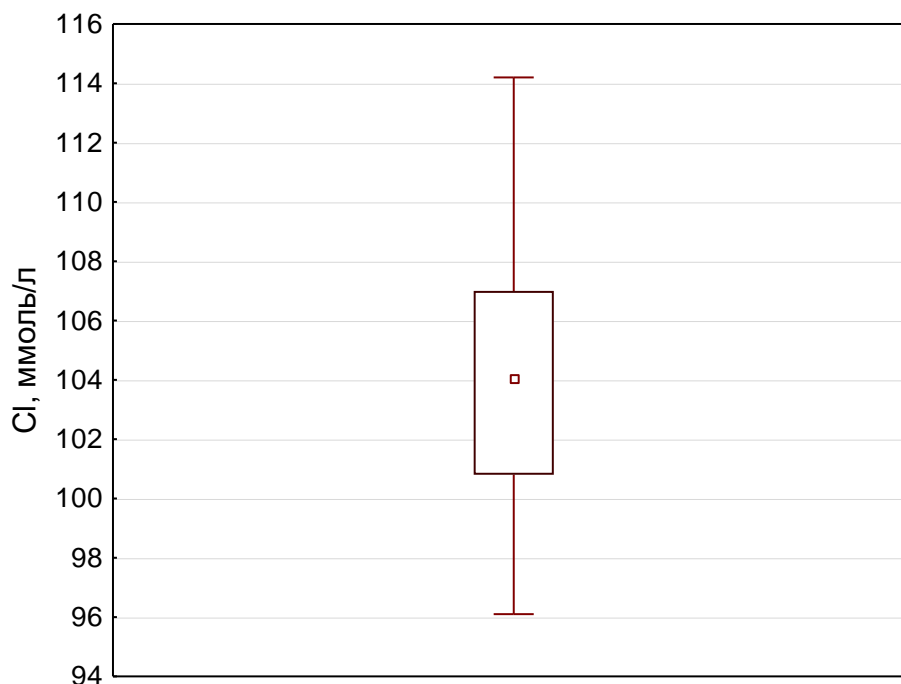


Рисунок 36 – Уровень  $\text{Cl}^-$  у пациентов с пневмонией

Данные о выше перечисленных показателях представлены в сводной таблице 10.

Таблица 10 – Показатели клинического и биохимического анализов крови у больных пневмонией после высокодозной химиотерапии

Показатель	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Единицы измерения
Лейкоциты	1,25	0,00	10,90	$10^6/\text{л}$
Нейтрофилы	0,78	0,00	8,90	$10^6/\text{л}$
Лтмфоциты	0,08	0,00	1,00	$10^6/\text{л}$
Эритроциты	2,66	1,13	4,00	$10^{12}/\text{л}$
Гемоглобин	81,60	17,00	123,00	г/л
Гематокрит	23,79	17,00	34,00	$10^{12}/\text{л}$
Тромбоциты	29.98	6,00	115,00	$10^6/\text{л}$

## Продолжение таблицы 10

Показатель	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Единицы измерения
АсАТ	25,02	8,40	171,10	ед/л
АлАТ	26,14	1,70	163,00	ед/л
Глюкоза	5,70	3,09	7,90	моль/л
Альбумин	36,60	28,60	46,70	г/л
Билирубин	12,75	4,99	31,40	моль/л
Белок	54,33	43,30	72,50	г/л
Мочевина	4,01	1,03	10,80	моль/л
Креатинин	77,66	46,00	153,00	мкмоль/л
ЩФ	66,79	26,00	149,00	ед/л
ЛДГ	184,85	100,00	385,00	ед/л
А-амилаза	50,32	11,00	164,00	ед/л
Na	139,37	126,20	146,70	моль/л
K	3,64	1,98	4,85	моль/л
Cl	103,79	96,10	114,20	моль/л
Мочевая кислота	181,18	49,50	361,00	моль/л
СРБ	96,60	5,55	329,48	г/л

Таким образом, при анализе лабораторных показателей у пациентов с наличием очага инфекции в легких можно отметить, что в большинстве случаев пневмония протекала в период глубокой нейтропении до приживления трансплантата. Однако, в некоторых случаях инфекционной поражение нижних дыхательных путей возникло до снижения числа лейкоцитов и после восстановления клеточного состава крови, что в последнем случае сопровождалось лейкоцитозом. Также, в большинстве наблюдений пневмония развивалась на фоне анемии и тромбоцитопении. Критическое снижение числа тромбоцитов является противопоказанием для проведения бронхоскопии со взятием материала для микробиологического исследования, что потенциально приводило к ограничению

возможности верификации возбудителя и последующей направленной этиотропной терапии.

Среди биохимических показателей обращает на себя внимание повышение уровня СРБ, который относится к белкам острой фазы и является индикатором воспаления. СРБ играет защитную роль, участвуя в элиминации лизофосфолипидов и жирных кислот, которые образуются при повреждении собственных клеточных мембран. Этот показатель является широко используемым маркером бактериемии. При оценке лабораторных показателей у пациентов рассматривались данные анализов крови, выполненных в первые двое суток повышения температуры или появления других симптомов инфекционного осложнения. Таким образом, повышение уровня СРБ предшествовало появлению развернутой клинической картины пневмонии, что вероятно обусловлено предсуществующей бактериемией.

### **3.3 КТ-картина и этиологическая структура инфекционных легочных осложнений у больных лимфопролиферативными заболеваниями**

КТ груди выполнялась всем пациентам с подозрением на поражение легких в первые 48 ч появления симптомов. При выявлении КТ-признаков, характерных для пневмонии, контрольная КТ была произведена через 2-9 дней от начала заболевания в зависимости от клинического течения.

Были оценены данные 52 больных ЛПЗ с пневмониями, среди которых мужчин было 31 (59,6%), женщин – 21 (40,4%). Средний возраст пациентов составил 41 год (от 18 до 67 лет), медиана возраста – 43 года.

Бактериальная природа инфекции была установлена в 23 (44,2%) случаях, грибковая – в 14 (26,9%), вирусная – в 15 (28,8%) наблюдениях.

Этиологическая структура инфекционных поражений легких, выявленных у пациентов исследуемой группы, представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Этиологическая структура пневмоний

Этиотропный фактор	Абс. число	%
<b>Бактериальная инфекция</b>		
Acinetobacter		
A. baumannii/haemoliticus	2	3,8
A. Iwoffii		
Burkholderia cepacia	1	1,9
Chryseobacterium meningosepticum	1	1,9
Enterococcus		
E. faecium	2	3,8
E. avium		
Enterobacter aerogenes	1	1,9
Klebsiella pneumonia	6	11,5
Pseudomonas aerogenosa	3	5,7
Staphylococcus (S. haemolyticus, S. subspecies schleiferi, S. simulans)	6	11,5
Streptococcus (S.anginosus group)	1	1,9
Всего	23	44,2
<b>Микотическая инфекция</b>		
ИАЛ вероятный	12	23,1
ИАЛ доказанный	1	1,9
Lichtheimia corymbifera (сем. Mucoraceae)	1	1,9
Всего	14	26,9
<b>Вирусная инфекция</b>		
Цитомегаловирус (ЦМВ)	1	1,9
Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ)	2	3,8
Вирус гриппа А Н1N1	4	7,7
Герпесвирус человека 6 типа (ВГЧ-6)	6	11,5
Метапневмовирус	1	1,9
Вирус парагриппа 1/3 тип	1	1,9
Всего	15	28,8

По данным представленной таблицы, можно сделать вывод, что среди бактерий, являющихся этиотропным фактором, преобладали стафилококки, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aerogenosa*. Наряду с этиологически значимыми возбудителями в 4 (7,7%) случаях в материале обнаруживались возбудители, для которых нехарактерно развитие бронхолегочного воспаления, их выделение, вероятно, свидетельствует о контаминации материала флорой верхних дыхательных путей (например, *S. Salivarius*, *S. mitis/oralis*, *S. Epidermidis*).

Среди грибковой пневмонии преобладал ИАЛ, при этом в подавляющем большинстве случаев был установлен диагноз вероятного микоза (выявлены предрасполагающие факторы, клинические проявления, данные КТ и положительные результаты микробиологических исследований).

В структуре вирусной пневмонии было определено примерно равное количество возбудителей респираторной инфекции и вирусов, для которых характерна реактивация инфекционного процесса (ВГЧ-6, ЦМВ).

Анализ легочного воспалительного поражения проводился по нескольким градациям: по характеру структурных изменений (инфильтративные, ретикулярные и очаговые изменения), по локализации и распределению, а также определялось наличие и объем гидроторакса и гидроперикарда.

#### *Симптом матового стекла (СМС)*

Как правило, СМС появляется при умеренно выраженном уплотнении паренхимы легочной ткани (рисунок 37). Данный симптом был представлен у 20 (38,5%) пациентов. При данном симптоме прослеживаются сосуды и стенки бронхов. Причиной появления его могут быть утолщения межальвеолярных перегородок, частичное заполнение альвеол экссудатом, гиповентиляция и гиперперфузия легкого.

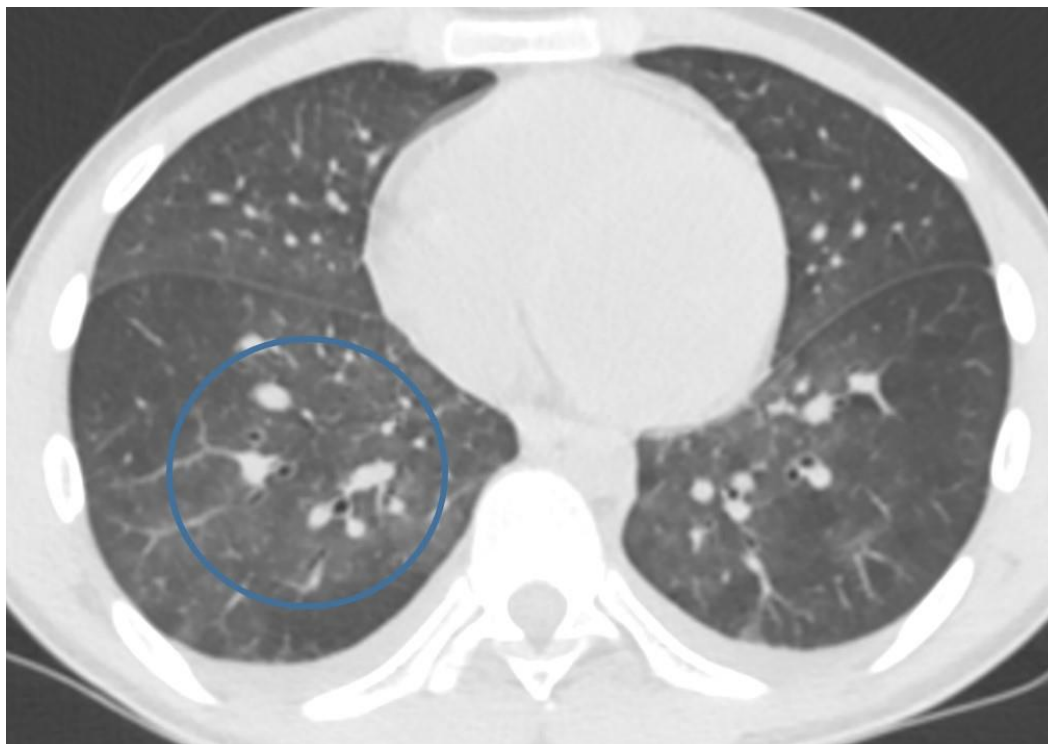


Рисунок 37 – КТ груди, аксиальный срез. Больной вирусной пневмонией, в легких выявляется диффузное уплотнение паренхимы по типу «матового стекла» (окружность)

СМС при первичной КТ выявлялся в 20 (38,5%) случаях и достоверно чаще встречался у пациентов с вирусной пневмонией – в 9 случаях из 15 (60%), чем в случаях бактериальной инфекции в 9 из 23 случаев (39,1%), а у больных грибковой пневмонией этот симптом диагностирован только в 2 из 14 наблюдений (14,3%) ( $p < 0,05$ ).

При контрольной КТ выявленная закономерность усиливалась: так, СМС определялся у 14 больных вирусной пневмонией (93,3%), у 8 (34,8%) пациентов с бактериальной инфекцией и только в 2 (14,3%) случаях микоза легких ( $p < 0,001$ ).

#### *Консолидация паренхимы легких*

Консолидация проявляется как однородное повышение плотности легочной паренхимы, при котором стенки сосудов и бронхов становятся невидимыми. Симптом отражает замещение воздуха в альвеолах экссудатом или другим содержимым (рисунок 38).

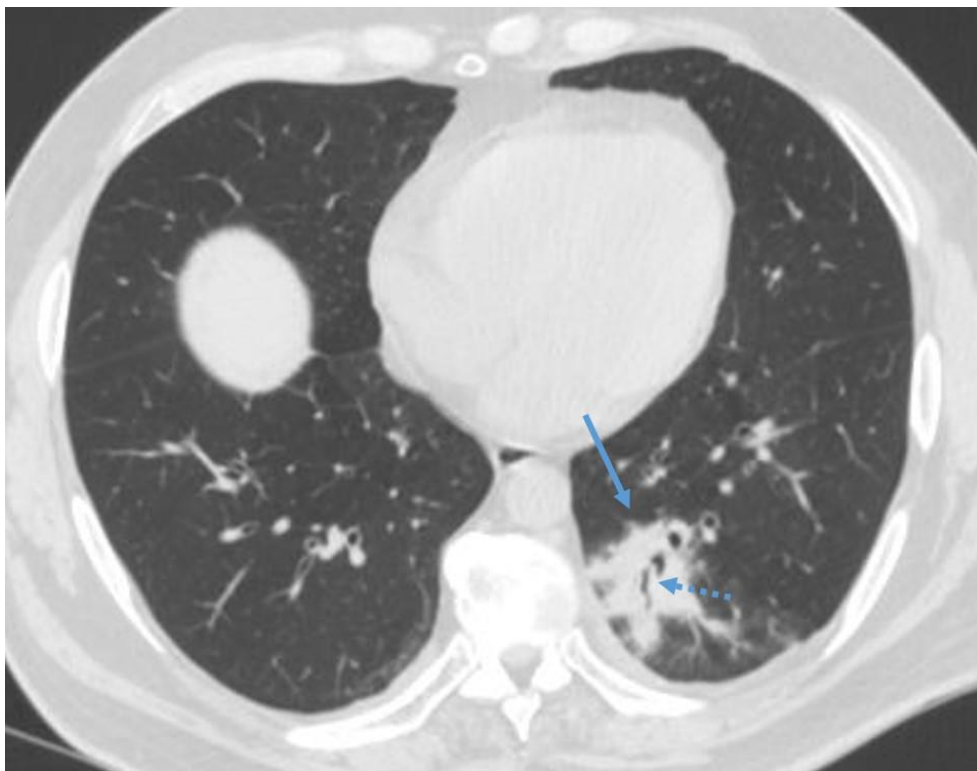


Рисунок 38 – КТ груди, аксиальный срез. Больной бактериальной пневмонией, в нижней доле левого легкого участок консолидации (сплошная стрелка) с симптомом воздушной бронхографии (пунктирная стрелка)

Консолидация паренхимы при первичной КТ была представлена в 12 (23,1%) случаях без достоверной разницы в частоте встречаемости для пневмоний разной этиологии. Так, у пациентов с бактериальной инфекцией симптом отмечался у 8 (34,8%) больных, с вирусной и грибковой были по 2 больных (13,3% и 14,3% соответственно).

При контрольном исследовании была отмечена тенденция к более частому выявлению консолидации у больных бактериальной (в 14 случаях (60,9%)) и вирусной пневмониями (в 8 случаях (53,3%)), чем при грибковой (2 случая (21,4%)) ( $p < 0,06$ ).

#### *Симптом воздушной бронхографии*

Признак обусловлен просветами бронхов, заполненными воздухом, которые становятся видимыми благодаря уплотнению окружающих альвеол (рисунок 38). Этот симптом почти всегда вызван патологическим процессом в альвеолах

(при консолидации, отеке легких, необструктивном ателектазе, лимфоме, инфаркте легкого, кровотечении и др.). Воздушная бронхограмма будет отсутствовать, если сами бронхи заполнены содержимым, например, жидкостью.

Симптом воздушной бронхографии был выявлен в 5 (9,6%) случаях, у 4 (17,4%) пациентов с бактериальной пневмонией и у одного (6,7%) больного с вирусной инфекцией. При контрольной КТ симптом определялся у 6 (26%) больных бактериальной инфекцией и у 3 (20%) вирусной. Признак не был выявлен у пациентов с микозом.

#### *Неоднородное уплотнение паренхимы*

Симптом характеризуется неравномерной плотностью легочной ткани в виде чередования участков консолидации и СМС (рисунок 39).

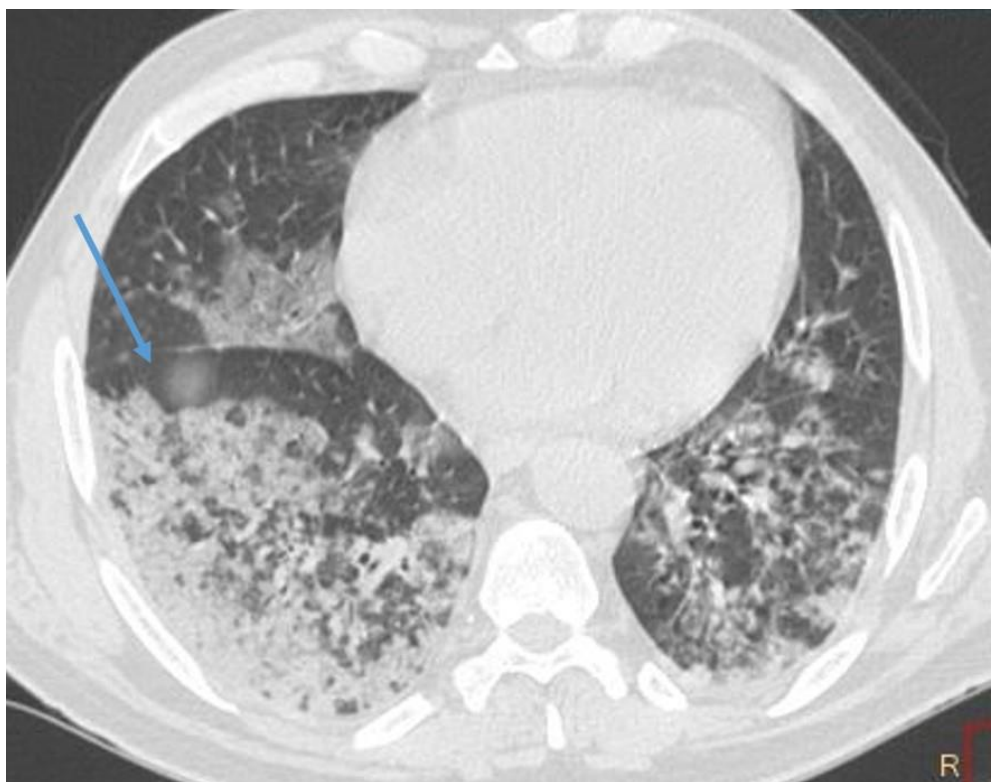


Рисунок 39 – КТ груди, аксиальный срез. Пациент с вирусной пневмонией. Отмечается неоднородное уплотнение паренхимы легких с чередованием участков консолидации и уплотнений по типу «матового стекла»



При первой КТ неоднородное уплотнение паренхимы отмечено в 5 (9,6%) наблюдениях: в 4 (17,4%) случаях бактериальной пневмонии и у одного (6,7%) пациента с вирусной инфекцией.

Однако, при повторной КТ признак определялся у 11 (47,8%) больных бактериальной пневмонией и у 8 (53,3%) пациентов с вирусной инфекцией, а при микозе легких только в 3 (14,3%) случаях ( $p < 0,06$ ).

#### *Симптом «обратного гало»*

Симптом определяется в виде участка матового стекла, окруженного по периферии серповидной или кольцевидной каймой плотной консолидации (рисунок 40).

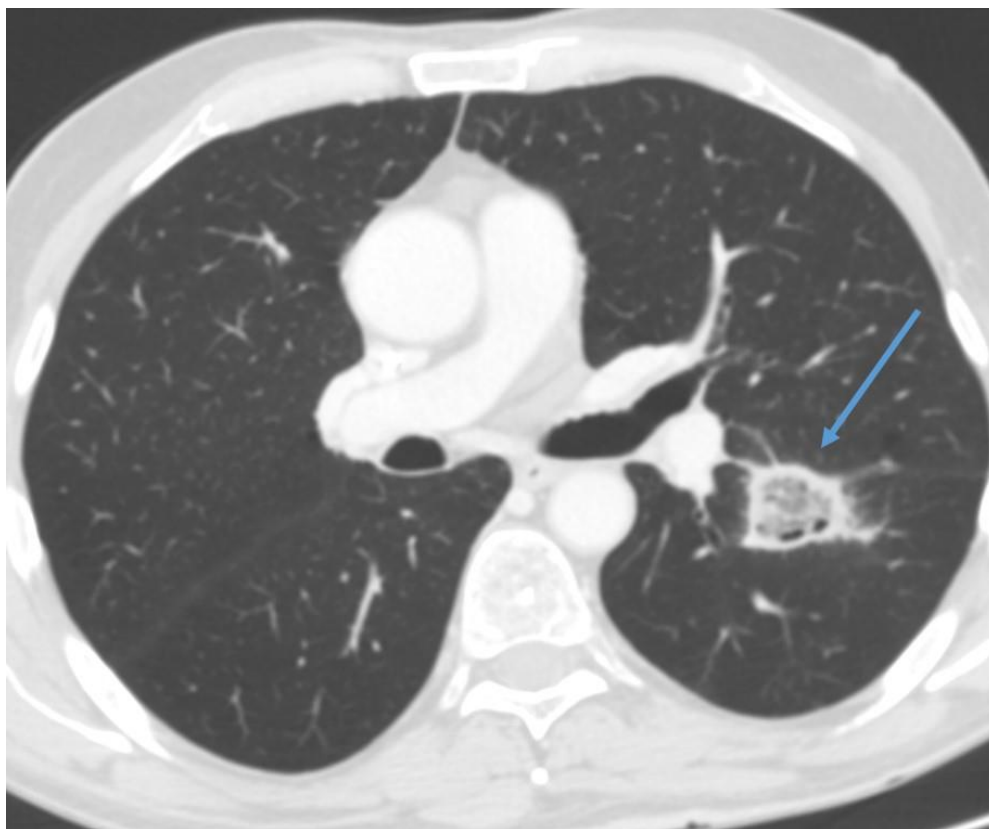


Рисунок 40 – КТ груди, аксиальный срез. Больной микозом легких. В S6 левого легкого выявляется симптом «обратного гало» (стрелка)

Симптом «обратного гало» был идентифицирован при обследовании у 2 (3,8%) пациентов, у одного пациента с бактериальной пневмонией и у одного

пациента с грибковой пневмонией (4,4 и 7,1% соответственно). При повторной КТ признак выявлялся у 3 (5,8%) пациентов: у 2 больных микозом (14,3%) и у одного пациента с бактериальной природой пневмонии (4,3%).

Образование полостей не встретились ни в одном случае пневмонии.

#### *Утолщение междольковых перегородок*

Признак обусловлен тем, что при поражении внутрилегочного интерстиция перегородки между дольками становятся видимыми и создают сетчатый рисунок (рисунок 41).

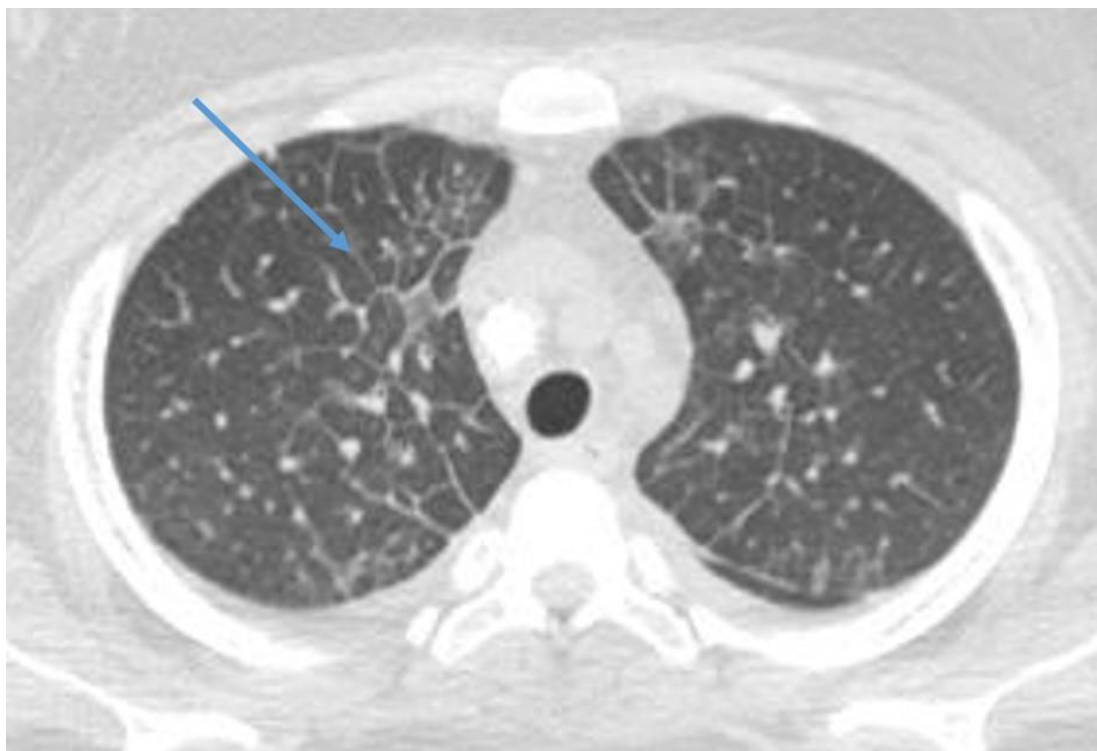


Рисунок 41 – КТ груди, аксиальный срез. Больной с вирусной инфекцией.

В центральных отделах легких определяется утолщение междольковых перегородок (стрелка)

При первичной КТ утолщение междольковых перегородок отмечено в 10 (19,2%) случаях: у больных вирусной пневмонией в 7 (46,7%) наблюдениях, при бактериальной только в 3 (13%) случаях. Симптом не выявлялся при микозе легких ( $p < 0,01$ ).

При повторном исследовании тенденция ослабевает – симптом имелся у 7 больных, из них у пациентов с вирусной пневмонией в 5 случаях (71,4%), при бактериальной в 2 (28,6%) наблюдениях ( $p < 0,05$ ).

#### *Утолщение внутридольковых перегородок*

Симптом проявляется в виде тонких линейных уплотнений внутри легочной доли (рисунок 42). Утолщение внутридольковых перегородок было выявлено у 8 (15,4%) больных, 5 (33,3%) из которых имели вирусную пневмонию и 3 (13%) бактериальную. Признак не выявлялся при микозе легких ( $p < 0,05$ ).

При повторной КТ утолщение внутридольковых перегородок определялось в 7 (13,5%) случаях только у больных вирусной пневмонией ( $p < 0,001$ ).

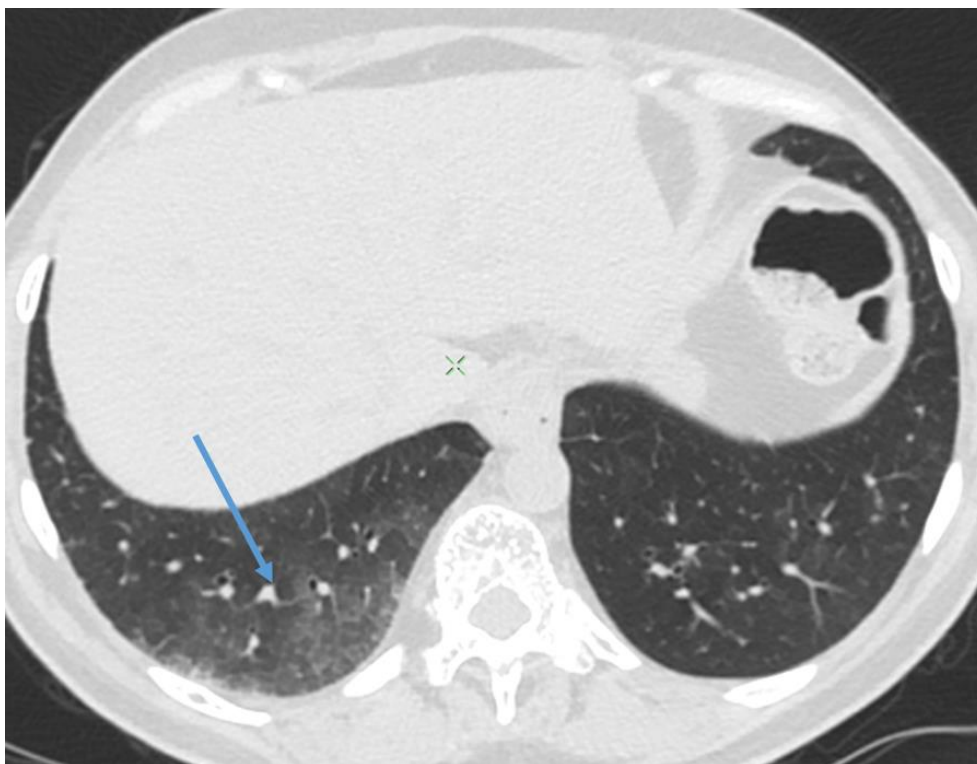


Рисунок 42 – КТ груди, аксиальный срез.

Пациент с вирусной пневмонией. В нижних долях легких отмечается утолщение внутридольковых перегородок (стрелка)

#### *Утолщение перибронхиального интерстиция*

Утолщение перибронхиального интерстиция определяется как утолщение интерстиция вокруг бронхов, а также легочных артерий и простирается от корней легких к периферии (рисунок 43).

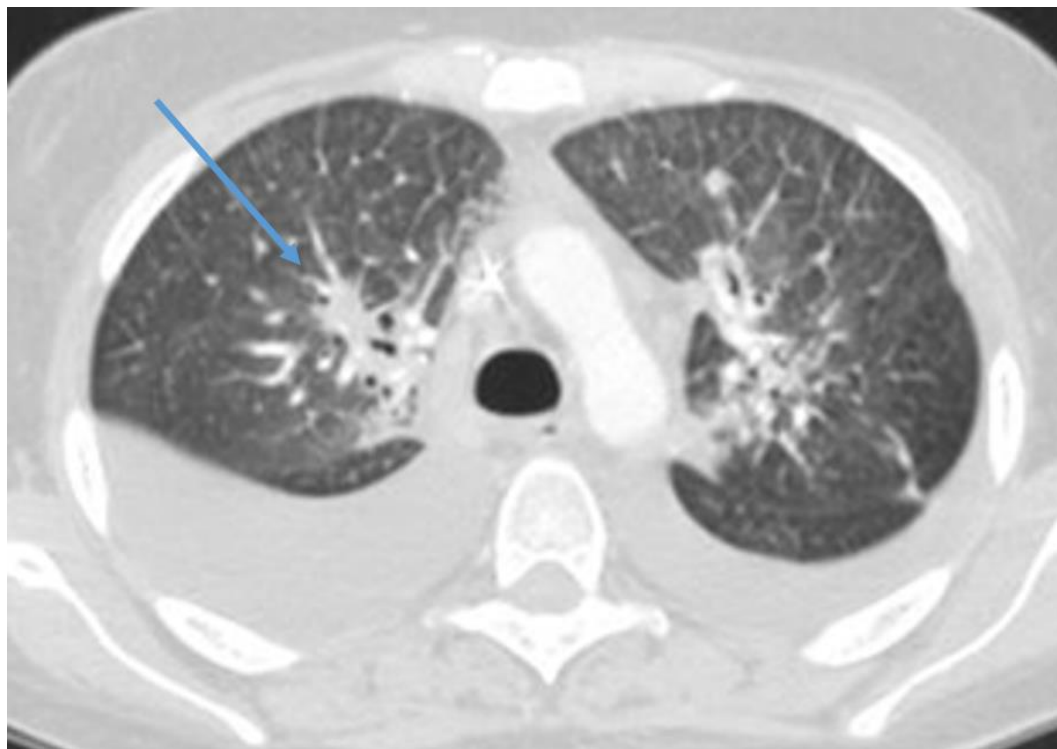


Рисунок 43 – КТ груди, аксиальный срез. Больной с вирусной пневмонией.

В прикорневых отделах легких определяется утолщение перибронхиальной интерстиция (стрелка)

При первичной КТ признак визуализировался у 12 (23,1%) пациентов, симптом преобладал у больных вирусной пневмонией (8 (53,3%)) по сравнению с пациентами с бактериальной инфекцией (4 (17,4%)). Симптом не выявлялся при микозе легких ( $p < 0,01$ ).

Однако при повторной КТ закономерность не сохранялась, всего признак выявлен в 11 (21,1%) случаях, из них у 5 (45,5%) пациентов с вирусной пневмонией, у 4 (36,4%) – с бактериальной и у 2 (18,2%) – с грибковой.

#### *Симптом «булыжной мостовой»*

Симптом «булыжной мостовой» представляет собой сочетание СМС с утолщением внутри- и междольковых перегородок (рисунок 44). Он был выявлен только у больных вирусной пневмонией: при первичной КТ у одного (6,7%) пациента и при контрольном исследовании – у 7 (46,7%) больных ( $p < 0,001$ ).

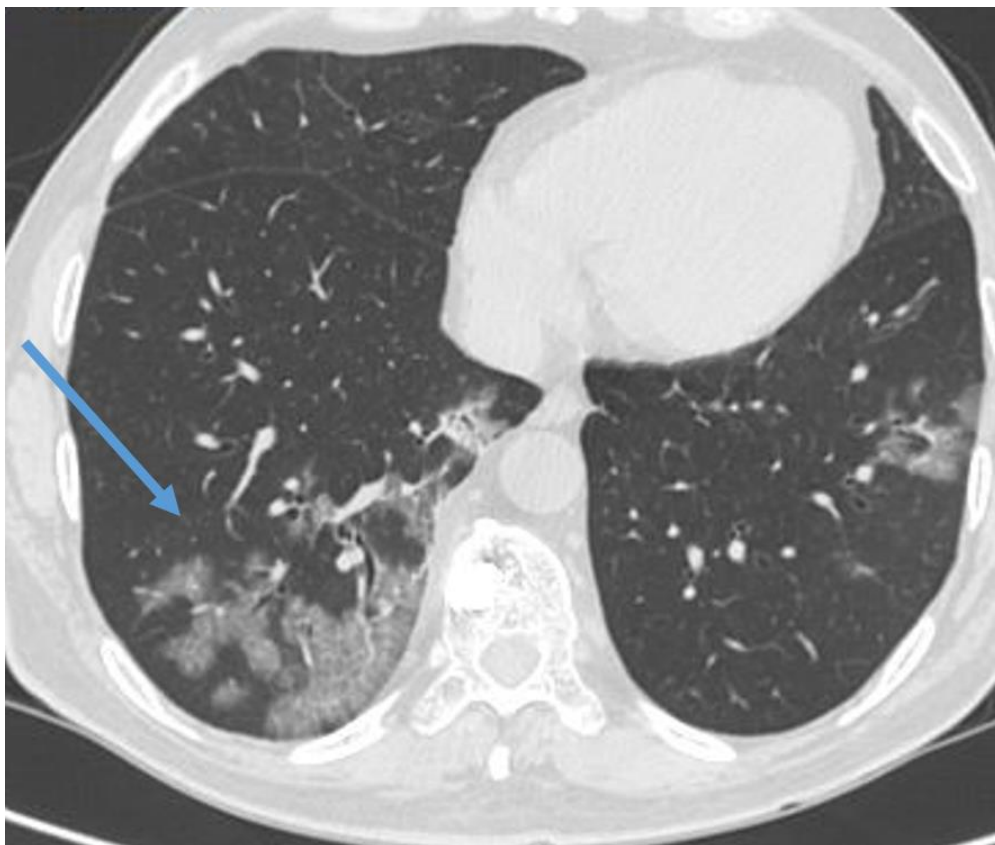


Рисунок 44 – КТ груди, аксиальный срез. Пациент с вирусной пневмонией. В нижних долях легких отмечается симптом «булыжной мостовой» (стрелка)

*Ретикулонодулярный рисунок*

Представляет собой сочетание ретикулярных интерстициальных изменений и мелких очагов (рисунок 45). Признак также отмечался только у больных вирусной инфекцией: при первичной КТ у 2 (13,3%) больных и при контрольном исследовании у 3 (20%) ( $p < 0,05$ ).



Рисунок 45 – КТ груди, аксиальный срез. Больной с вирусной пневмонией. Утолщение междольковых перегородок (сплошная стрелка) и очаги в легких (пунктирная стрелка) формируют ретикулонодулярный рисунок

*Симптом «дерево в почках»*

Симптом «дерево в почках» визуализируется как центрилобулярные ветвящиеся структуры, которые напоминают дерево. Он отображает расширенные и заполненные патологическим содержимым бронхиолы при бронхогенном распространении инфекционного процесса (рисунок 46).

При первичном обследовании симптом был выявлен у 6 (11,5%) больных, и чаще наблюдался при вирусной пневмонии (4 (26,7%) наблюдения), чем при бактериальной (2 (8,7%) случая). Симптом «дерево в почках» при повторной КТ отмечался у одного (6,7%) пациента с вирусной пневмонией.



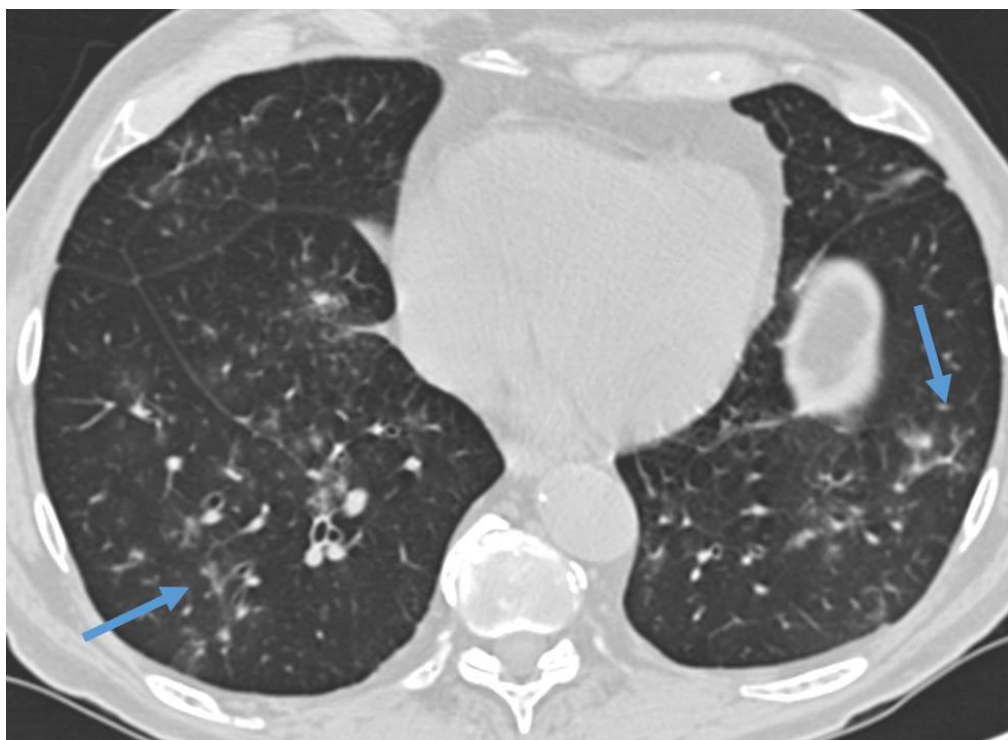


Рисунок 46 – КТ груди, аксиальный срез.

Симптом «дерево в почках» в нижних долях легких (стрелка)

#### *Очаговые изменения*

Очаговые изменения были выявлены у 38 (73,1%) пациентов, при первичной КТ единичные очаги (1-4 очага в одном легком) отмечались у 7 (13,5%) больных, немногочисленные (5-10 очагов) – у 20 (38,5 %) и многочисленные (более 10 очагов) – у 11 (21,1%) человек.

Единичные очаги определялись с приблизительно равной частотой во всех исследуемых группах. Немногочисленные очаги чаще встречались при бактериальной и грибковой пневмонии – в 10 (43,5%) и в 6 (42,9%) наблюдениях соответственно по сравнению с больными вирусной инфекцией – 4 (26,7%) случая. Многочисленные очаги чаще выявлялись среди больных вирусной пневмонией – 7 (46,7%) наблюдений по сравнению с группой больных бактериальной – один (4,4%) и грибковой инфекцией – 3 (21,4%) ( $p < 0,09$ ).

При повторном исследовании единичные очаги выявлены у 8 (15,4%) пациентов, немногочисленные – у 18 (34,6%), а многочисленные – у 12 (23,1%). Достоверной разницы в количестве очагов в зависимости от этиологии выявлено не было.

### *Тип распределения очагов*

Центрилобулярные очаги определялись у 26 (50%) пациентов: у 12 (52,2%) пациентов с бактериальной пневмонией, у 9 (60%) с вирусной пневмонией и у 5 (35,7%) больных с микозом легких (рисунок 47).

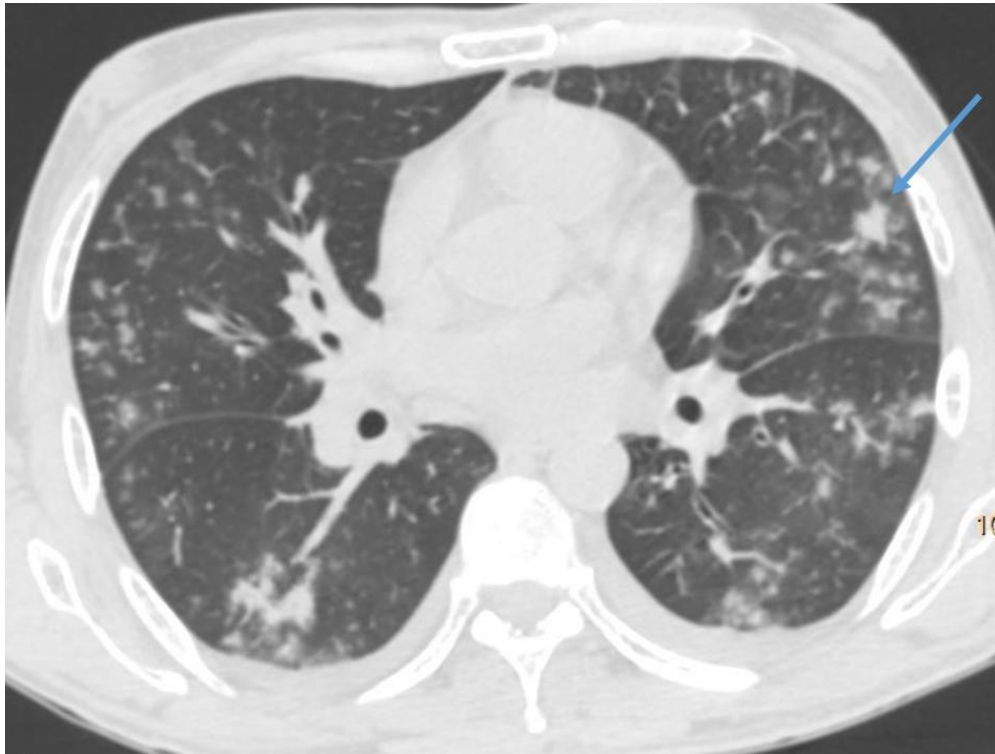


Рисунок 47 – КТ груди, аксиальный срез. Больной с бактериальной пневмонией.

Выявляются многочисленные центрилобулярные очаги  
в субкортикальных отделах легких (стрелка)

При повторном исследовании общая частота выявления центрилобулярных очагов сохранялась прежней (26 (50%) случаев) с приблизительно равным распределением в зависимости от этиологии: при бактериальной инфекции в 12 (52,2%) наблюдениях, при вирусной и грибковой – в 7 (46,7 и 50% соответственно) случаях.

Хаотичное распределение очагов наблюдалось в 5 (9,6%) случаях как при первичной, так и при контрольной КТ, в 4 (28,6%) наблюдениях – при грибковой инфекции и в одном (4,4%) – при бактериальной ( $p < 0,05$ ). Признак не встречался при вирусной пневмонии.



### *Тип очагов*

Очаги по типу матового стекла при первой КТ отмечались в 9 (17,3%) случаях и чаще встречались при вирусной пневмонии – 6 из 9 (40%) случаев, чем при бактериальной – 3 (13%) наблюдения; они не выявлялись при микозе ( $p < 0,05$ ). При повторном исследовании закономерность сохранялась: симптом визуализировался только при вирусной пневмонии – 3 (20%) случая ( $p < 0,05$ ).

Частично солидные очаги выявлены в 10 (15,4%) наблюдениях, они были более характерны для вирусной пневмонии (6 из 15 (40%) случаев), чем для бактериальной (всего 2 (8,7%) пациента) ( $p < 0,01$ ). При контрольной КТ закономерность сохранялась: частично солидные очаги выявлены у 5 (9,6%) больных, у 4 (26,7%) с вирусной пневмонией и одного (4,4%) с бактериальной ( $p < 0,05$ ).

Солидные очаги при первичном исследовании выявлялись у 10 (19,2%) пациентов, они встречались значительно чаще при вирусной пневмонии (6 (40%) из 10 случаев), чем при грибковой (4 (28,6%) наблюдений) ( $p < 0,01$ ). При повторной КТ солидные очаги были визуализированы в 8 (15,4%) случаях, они чаще встречались при грибковой инфекции (5 из 8 (35,7%) наблюдений), чем при вирусной (3 (20%) случая).

### *Размер очагов*

При первичной КТ размер очагов при бактериальной пневмонии колебался от 3 до 12 мм, средний размер составил 5,4 мм (медиана – 5 мм), при грибковой пневмонии наблюдались очаги от 3 до 27 мм, средний очаг был 7,9 мм (медиана – 6 мм), при вирусной инфекции размер очагов был в диапазоне от 2 до 8 мм, а размер среднего очага – 4,7 мм (медиана – 5 мм). При контрольном исследовании средний размер очага при бактериальной пневмонии составил 5,8 мм (от 3 до 10 мм, медиана – 5 мм), при грибковой – 8,7 мм (от 3 до 30 мм, медиана – 8 мм), при вирусной – 7,1 мм (от 2 до 10 мм, медиана – 8 мм). Однако достоверной зависимости между размерами очагов и этиологией пневмонии выявлено не было.

### *Симптом гало*

Симптом гало представляет собой зону матового стекла вокруг очага или инфильтрата и отражает область геморрагического инфаркта (рисунок 48).

Симптом выявлялся и при первичной, и при контрольной КТ у 6 (11,5%) пациентов, признак достоверно чаще встречался при микозе легких (5 (35,7%)), чем при вирусной пневмонии (один (6,7%) случай) ( $p < 0,01$ ).

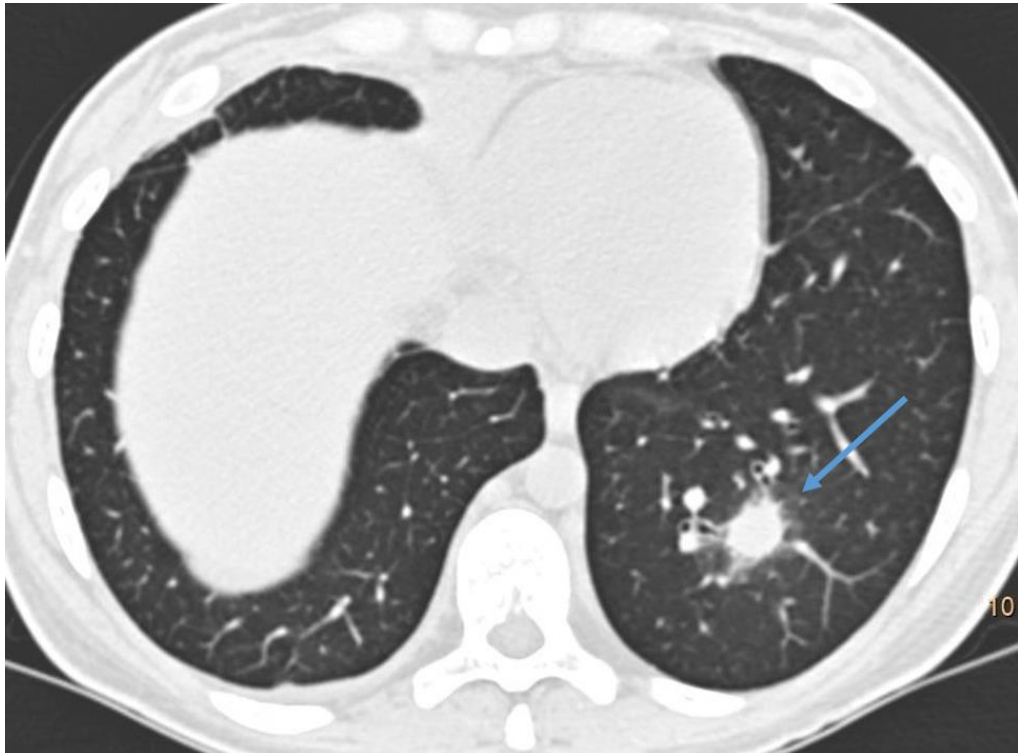


Рисунок 48 – КТ груди, аксиальный срез.

Пациент с ИАЛ. В S9-S10 левого легкого очаг с симптом гало (стрелка)

### *Гидроторакс*

Жидкость в одной и/или двух плевральных полостях при первичной КТ отмечалась у 14 (26,9%) пациентов, при контрольной – у 25 (48,1%) больных. Гидроторакс носил двусторонний характер почти во всех случаях: при первичной КТ у 13 (92,8%) пациентов, при повторной – у 22 (88%).

В большинстве случаев объем плеврального выпота составлял 500 мл и менее: при первой КТ у 11 (21,2%) пациентов и при контрольной КТ у 21 (40,4%). Гидроторакс малого объема встречался приблизительно в равном соотношении при

первичной и контрольной КТ: при бактериальной инфекции у 5 и 10 (21,7% и 43,5% соответственно) случаев, при вирусной у 5 и 9 (33,3% и 69% соответственно) наблюдений, при грибковой в одном и 2 (7,1% и 14,3% соответственно) случаях.

При анализе первичной КТ было отмечено, что гидроторакс в объеме 500 мл и более в одной и/или двух плевральных полостях встречался в 2 (13,3%) случаях вирусной пневмонии и в одном (4,4%) с бактериальной инфекцией. При КТ через 2-9 дней гидроторакс такого объема определялся в 2 (13,3%) случаях вирусной пневмонии и в 2 (8,7%) бактериальной ( $p < 0,05$ ). Таким образом, плевральный выпот объемом более 500 мл более характерен для вирусной инфекции (рисунок 49).

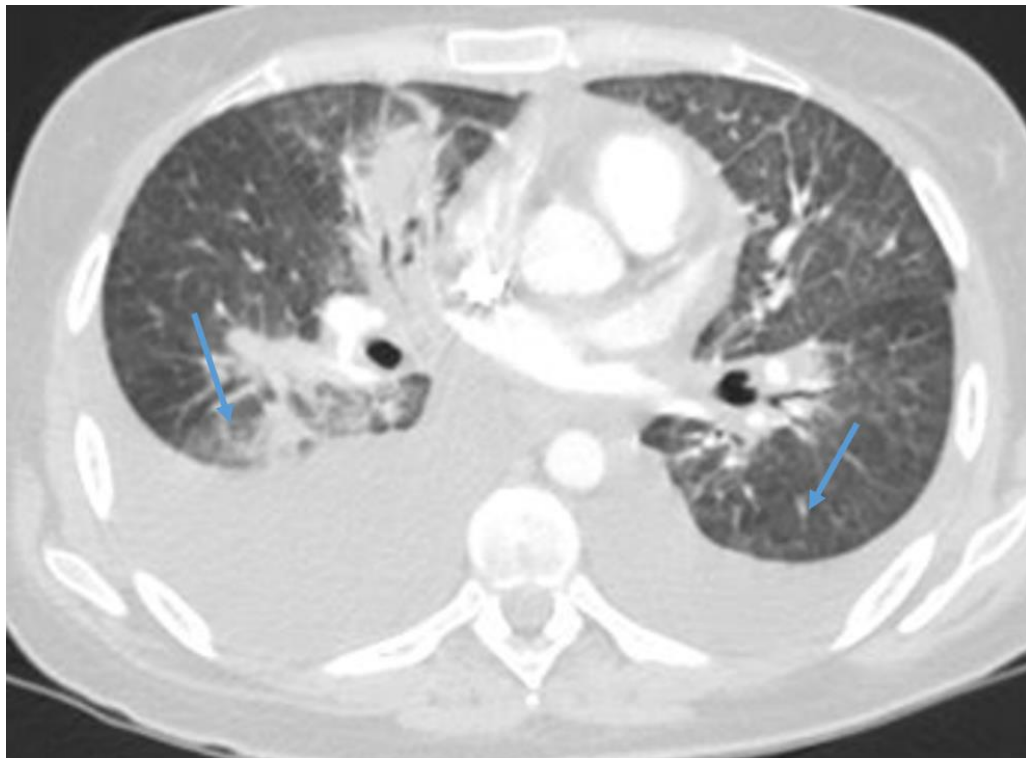


Рисунок 49 – КТ груди, аксиальный срез.

Двусторонний гидроторакс у больного вирусной пневмонией (стрелки)

#### *Гидроперикард*

Скопление жидкости в полости перикарда (рисунок 50) при КТ, выполненной в первые 48 часов было выявлено у 7 (13,5%) пациентов, у 6 (40%) из них была

установлена пневмония вирусной этиологии и у одного (4,4%) пациента – бактериальная ( $p<0,01$ ).

При анализе контрольной КТ гидроперикард встречался у 16 (30,8%) пациентов. Также отмечалась большая частота выявления скопления жидкости в полости перикарда у пациентов с вирусной пневмонией (10 (66,7%) случаев), чем при бактериальной инфекции (у 6 (26,1%) пациентов) ( $p<0,001$ ). При грибковой пневмонии гидроперикард не выявлялся.

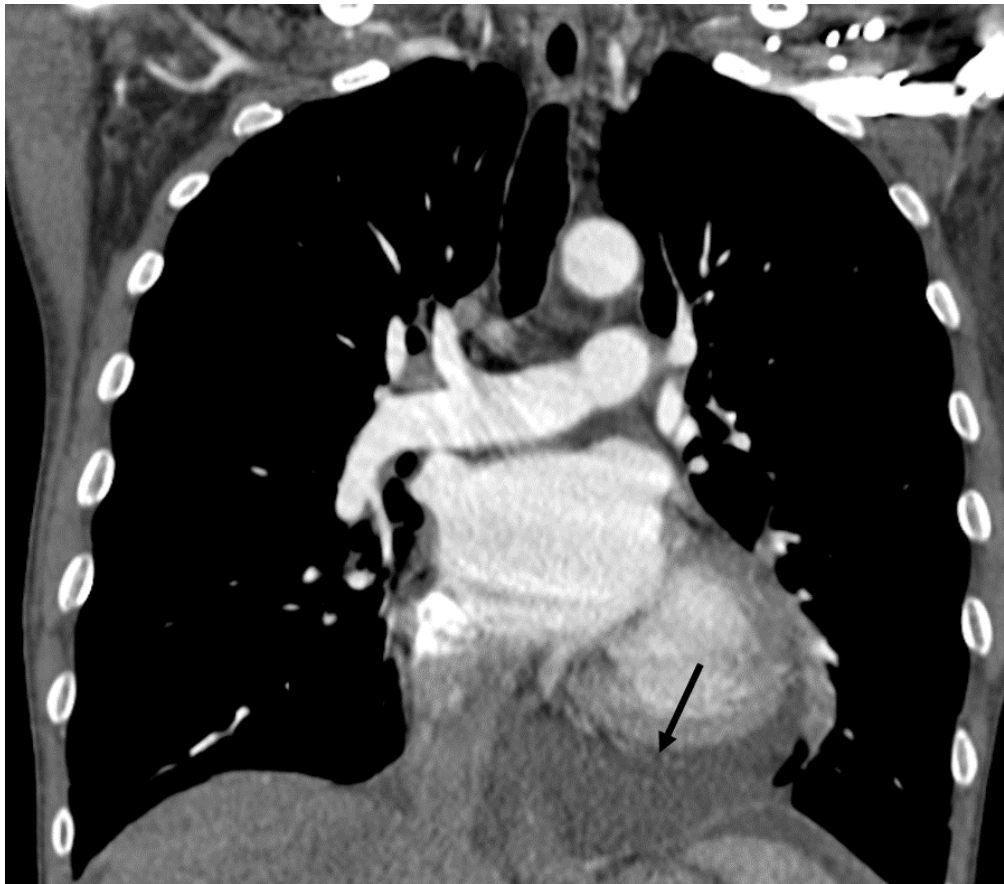


Рисунок 50 – КТ груди, фронтальная реформация. Больной с вирусной пневмонией. Скопление жидкости в полости перикарда (стрелка)

#### *Локализация патологических изменений*

Патологические изменения в легких в подавляющем большинстве случаев имели двустороннюю локализацию – 44 (84,6%) пациента, при этом при вирусной пневмонии изменения во всех случаях имели место в обоих легких ( $p<0,05$ ), при бактериальной пневмонии эти изменения выявлены в 19 (82,6%) случаях, а при грибковой – в 10 (71,4%).

Одностороннее поражение встречалось при бактериальной и грибковой пневмонии в 4 (17,4% и 28,6% соответственно) случаях при первой КТ и в 3 и 5 (13% и 35,7% соответственно) случаях при контрольной.

*Распределение патологических изменений в легком*

При анализе распределения выявленных признаков в легких было отмечено, что при первой КТ локализация изменений в нижних отделах лёгких была установлена в 46 (88,5%) случаях, в средних – у 28 (53,8%) пациентов и в верхних отделах – в 23 (44,2%) случаях.

Верхние отделы легких были поражены у 10 (71,4%) больных с микозом, у 7 (46,7%) – с вирусной инфекцией и у 6 (26,1%) – с бактериальной пневмонией ( $p < 0,05$ ).

Прикорневая локализация патологических изменений (рисунок 51) была выявлена у 25 (48,1%) пациентов, центральная – у 32 (61,5%), а субкортикальная – у 48 (92,3%).

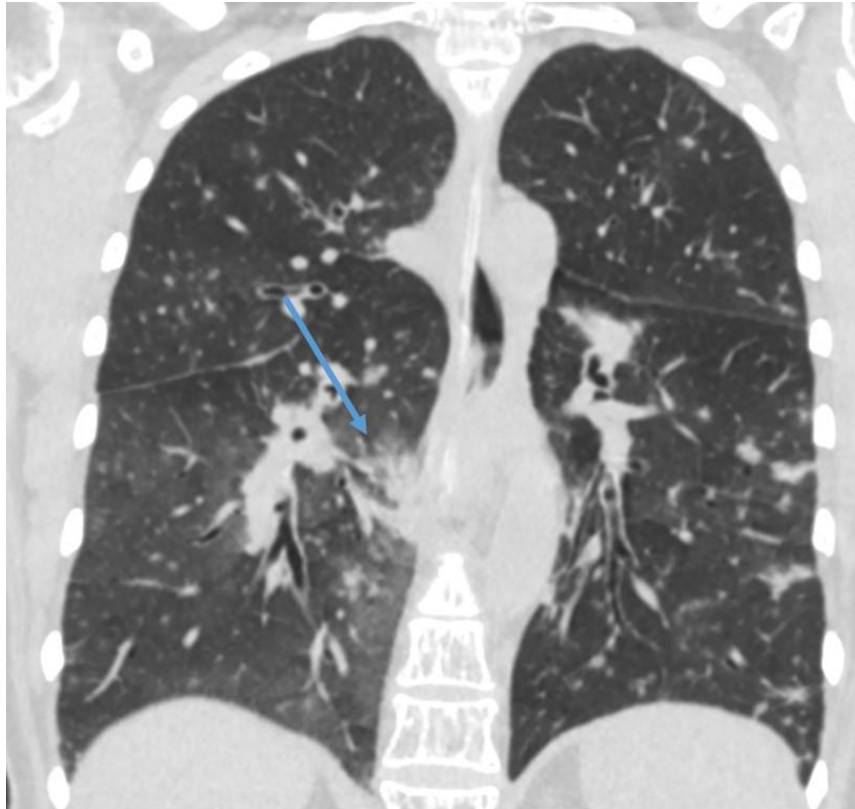


Рисунок 51 – КТ груди, фронтальная реконструкция.

Прикорневая локализация инфильтрата в правом легком (стрелка)

При этом отмечена тенденция к большему преобладанию прикорневого распределения при вирусной пневмонии (в 11 (73,3%) случаях), чем при бактериальной (9 (39,1%)) и грибковой (5 (35,7%) наблюдений) ( $p < 0,06$ ).

Кроме того, выявлено более частое расположение воспалительных изменений в субкортикальных отделах при бактериальной инфекции (рисунок 52), которое имело место в 23 (100%) случаях, при грибковой и вирусной субкортикальные изменения были в 13 (92,8%) и 12 (80%) случаях соответственно ( $p < 0,08$ ).

Изменения в центральных отделах (рисунок 52) встречались с приблизительно равной частотой при пневмониях разной этиологии как при первой, так и при повторной КТ.

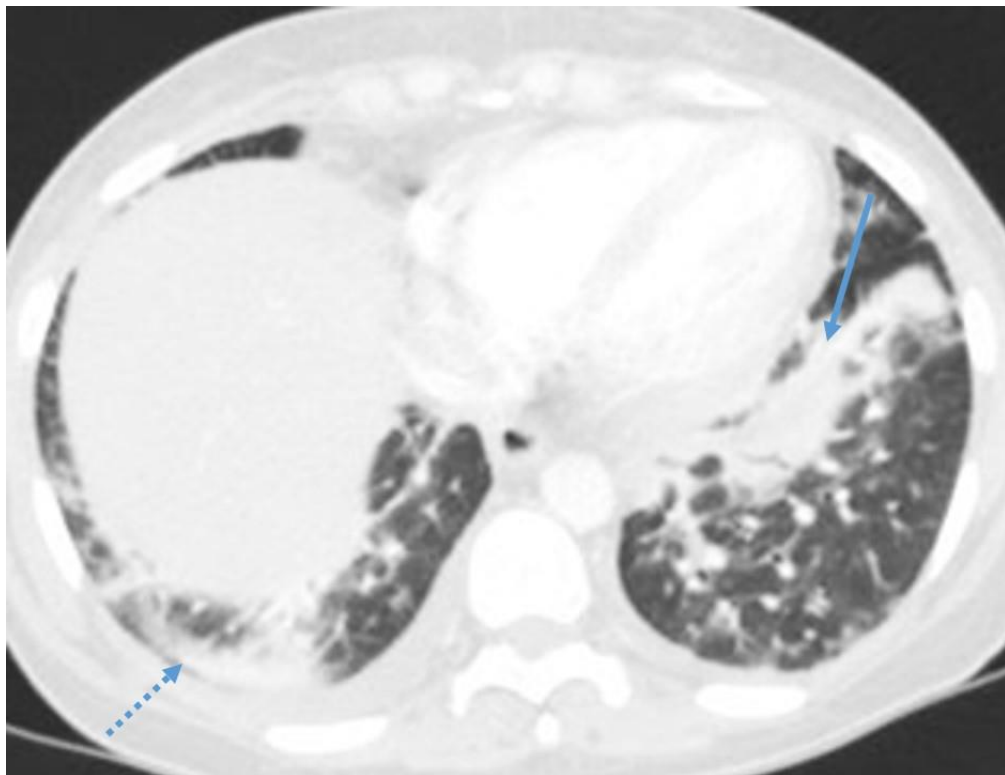


Рисунок 52 – КТ груди, аксиальный срез. Больной бактериальной пневмонией. Отмечается субкортикальное расположение инфильтрации в нижней доле правого легкого (пунктирная стрелка) и преимущественно центральная локализация пневмонии в нижней доле левого легкого (сплошная стрелка)

При контрольном исследовании преобладало распределение изменений в нижних отделах (47 (90,4%) случаев), чем в средних (36 (69,2%) наблюдений) и в верхних (28 (53,8%) больных). Отмечено, что изменения в средних отделах достоверно чаще наблюдались при вирусной инфекции (14 (93,3%) случаев) по сравнению с бактериальной и вирусной пневмонией (15 (65,2%) и 7 (50%) случаев соответственно) ( $p < 0,05$ ).

Субкортикальная локализация отмечена у 49 (94,2%) больных, центральная – у 41 (78,9%) пациента, а прикорневая – у 28 (53,9%). Сохранялось более частое прикорневое распределение изменений при вирусной инфекции, однако достоверной разницы в зависимости от этиологического фактора выявлено не было.

Длительность разрешения КТ-симптомов инфекционного поражения легких среди выживших пациентов в среднем составила  $52 \pm 7$  дня (от 2 – до 263 дней). Достоверной разницы в продолжительности регресса рентгенологических изменений в зависимости от этиологического агента получено не было.

Сведения о встречаемости различных КТ-признаков при инфекционных воспалительных процессах в легких при первичном исследовании приведены в таблица 12.

Как следует из полученных данных, при повторной КТ частота обнаружения различных рентгенологических признаков несколько изменилась (таблица 13).

Таблица 12 – Частота встречаемости ранних КТ-признаков в зависимости от этиологии пневмонии

КТ-картина	Бактериальная пневмония		Вирусная пневмония		Инвазивный микоз легких		p
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
СМС	9	39,1	9	60	2	14,3	p<0,05
Утолщение междольковых перегородок	3	13	7	46,7	–	–	p<0,01
Утолщение внутридольковых перегородок	3	13	5	33,3	–	–	p<0,05
Утолщение перибронхиального интерстиция	4	17,4	8	53,3	–	–	p<0,01
Хаотичное распределение очагов	1	4,4	–	–	4	28,6	p<0,05
Очаги по типу матового стекла	3	33,3	6	66,7	–	–	p<0,05
Частично солидные очаги	2	8,7	6	75	–	–	p<0,01
Солидные очаги	–	–	6	40	4	28,6	p<0,01
Симптом гало	–	–	1	6,7	5	35,7	p<0,01
Гидроперикард	1	4,4	6	40	–	–	p<0,01
Преобладание изменений в верхних отделах легких	6	26,1	7	46,7	10	71,4	p<0,05
Преобладание изменений субкортикальных отделах	23	100	12	80	13	92,9	p<0,08



Таблица 13 – Частота встречаемости поздних КТ-признаков в зависимости от этиологии пневмонии

КТ-картина	Бактериальная пневмония		Вирусная пневмония		Инвазивный микоз легких		p
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
СМС	8	34,8	14	93,3	2	14,3	p<0,001
Консолидация	14	60,9	8	53,3	2	21,4	p<0,06
Неоднородное уплотнение паренхимы	11	47,8	8	53,3	3	14,3	p<0,06
Утолщение междольковых перегородок	2	8,7	5	33,3	–	–	p<0,05
Утолщение внутридольковых перегородок	–	–	7	46,7	–	–	p<0,001
Симптом «булыжной мостовой»	–	–	7	46,7	–	–	p<0,001
Ретикулонодулярный рисунок	–	–	3	20	–	–	p<0,05
Хаотичное распределение очагов	1	4,4	–	–	4	28,6	p<0,05
Очаги по типу матового стекла	–	–	3	20	–	–	p<0,05
Частично солидные очаги	1	4,4	4	26,7	–	–	p<0,05
Солидные очаги	–	–	3	20	5	35,7	p<0,05
Симптом гало	–	–	1	6,7	5	35,7	p<0,01
Гидроторакс более 500 мл	2	8,7	2	13,3	–	–	p<0,05
Двусторонний гидроторакс	11	47,8	10	66,7	1	7,1	p<0,05
Гидроперикард	6	26,1	10	66,7	–	–	p<0,001
Двусторонняя локализация изменений	19	82,6	15	100	10	71,4	p<0,05
Преобладание изменений в средних отделах легких	15	65,2	14	93,3	7	50	p<0,05

Таким образом, при анализе данных КТ пациентов с ЛПЗ выделены наиболее часто встречаемые признаки вирусной и грибковой пневмоний.

При вирусной инфекции достоверно чаще, чем при воспалительном процессе другой этиологии, визуализировались такие ранние признаки, как утолщение внутрилегочного и перибронхиального интерстиция, очаговые и диффузные изменения по типу «матового стекла», солидные очаги, а также наличие выпота в полости перикарда. При выполнении КТ после 2 дня развития клинической картины пневмонии вышеперечисленные признаки также достоверно чаще встречались при вирусной пневмонии, за исключением солидных очагов, которые в этот период были более характерны для микоза легких. Обращало на себя внимание, что симптом «булыжной мостовой», ретикулонодулярный рисунок и очаги по типу «матового стекла» при повторной КТ оказались специфичными для вирусной инфекции. Также достоверно чаще, при вирусной пневмонии отмечался двусторонний гидроторакс объемом более 500 мл и локализация патологических изменений в обоих легких.

При инвазивном микозе легких часто отмечалось хаотичное распределение очагов и симптом гало. Однако при КТ больных с грибковой пневмонией в первые 2 дня инфекционного процесса часто встречалось преобладание воспалительных изменений в верхних отделах легких, а при более позднем исследовании – солидные очаги.

Для бактериальной инфекции нижних дыхательных путей отмечена лишь тенденция к преобладанию распределения изменений в субкортикальных отделах легких и несколько более частое выявление консолидации паренхимы.

## Глава 4

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ

### 4.1 Влияние инфекционных поражений легких на выживаемость пациентов после высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических аутологичных стволовых клеток

В результате анализа данных 174 пациентов с ЛПЗ было выявлено, что развитие инфекции нижних дыхательных путей в период после ВДХТ с ауто-ТГСК, достоверно снижает общую выживаемость (рисунок 53).

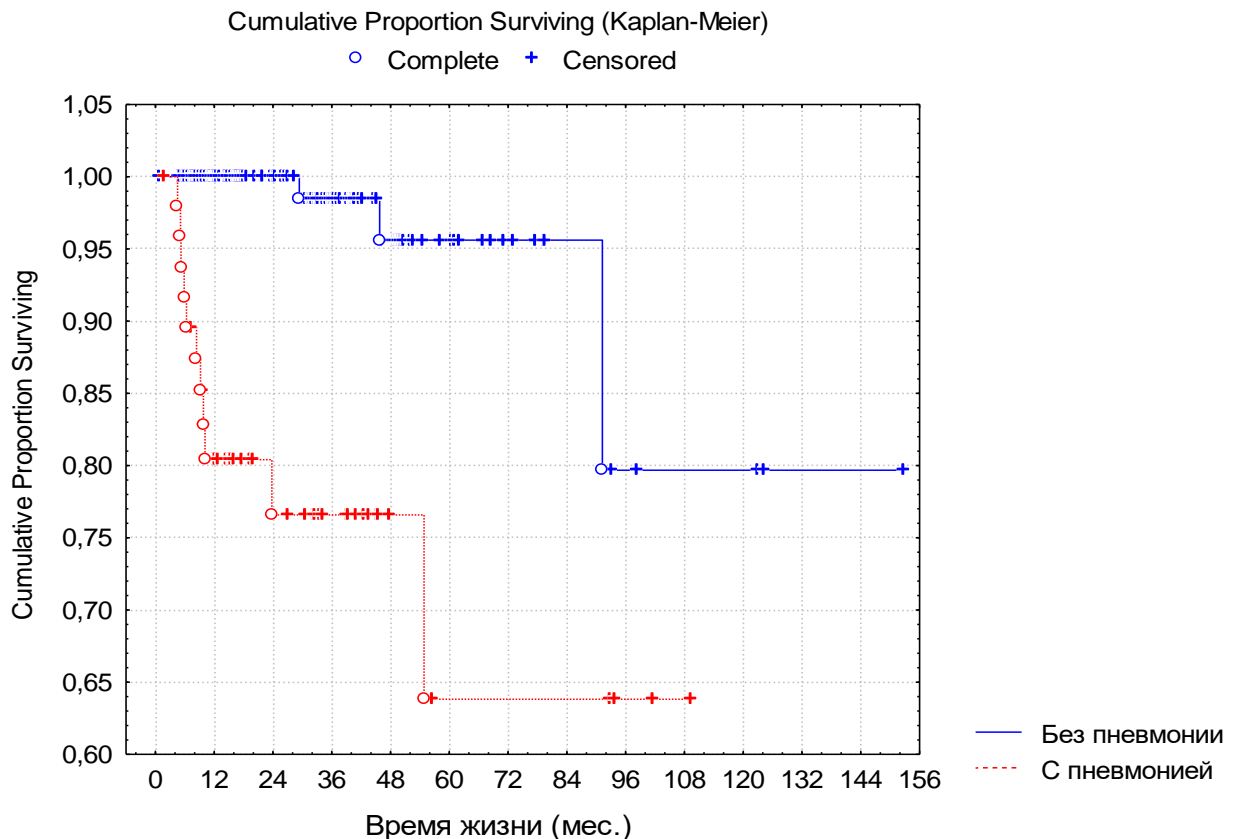


Рисунок 53 – Сравнение общей выживаемости больных с и без пневмонии, развившейся в период после ВДХТ с последующей ауто-ТГСК ( $p < 0,001$ )

Общая трехлетняя выживаемость в группе пациентов, перенесших пневмонию, составила 76,7%, в группе больных без пневмонии – 98,3%, пятилетняя – 64% и 95,6% соответственно. Наибольшее влияние на общую выживаемость оказывает бактериальная пневмония, в меньшей степени вирусная. Грибковая пневмония в исследуемой группе не повлияла на продолжительность жизни (рисунок 54).

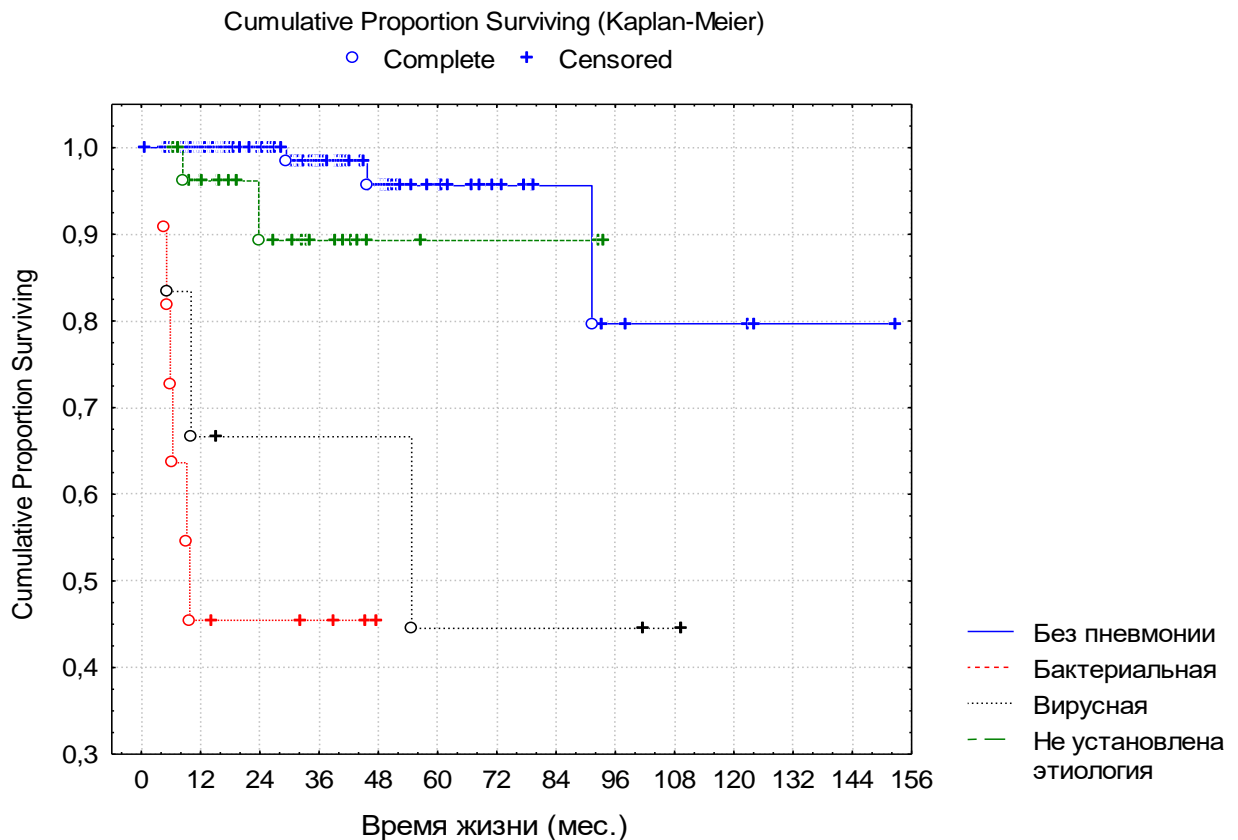


Рисунок 54 – Влияние пневмонии разной этиологии на продолжительность жизни пациентов с ЛПЗ

Осложненное течение ЛПЗ в виде пневмонии никаким образом не отразилось на вероятности появления рецидива основного заболевания (рисунки 55, 56).

Безрецидивная трехлетняя выживаемость в группе пациентов, перенесших пневмонию, составила 70%, в группе больных без пневмонии – 72,5%, пятилетняя – 22% и 51% соответственно.

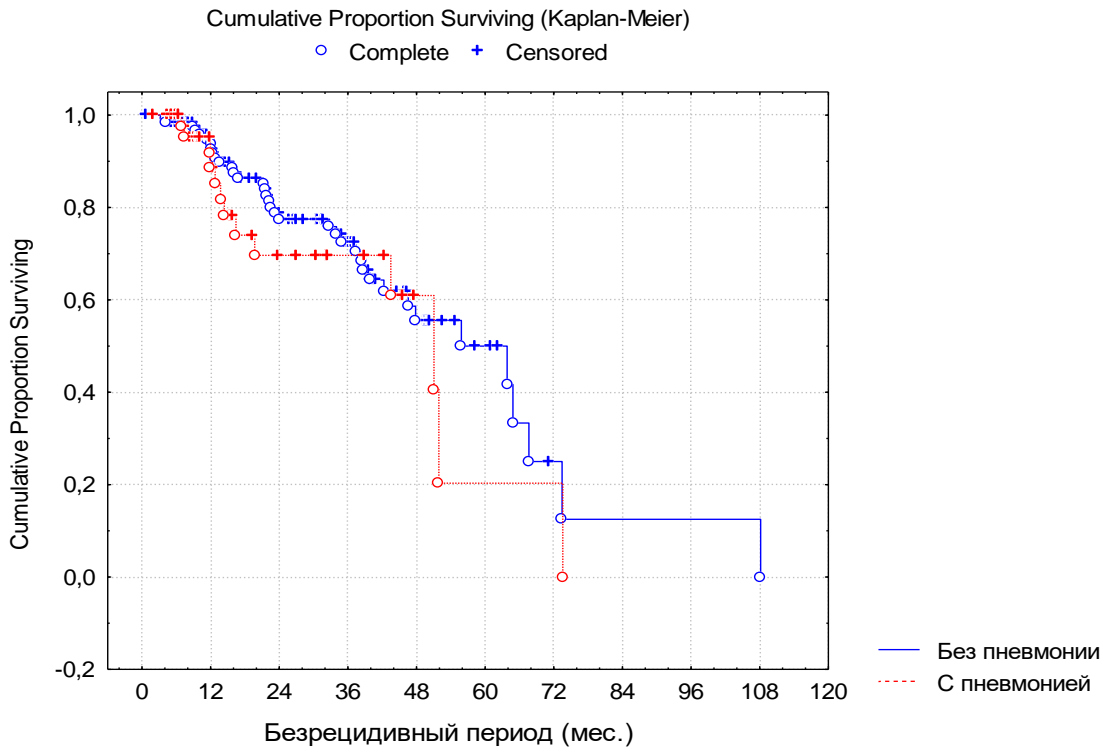


Рисунок 55 – Влияние инфекции нижних дыхательных путей на безрецидивную выживаемость у пациентов с ЛПЗ ( $p=0,37$ )

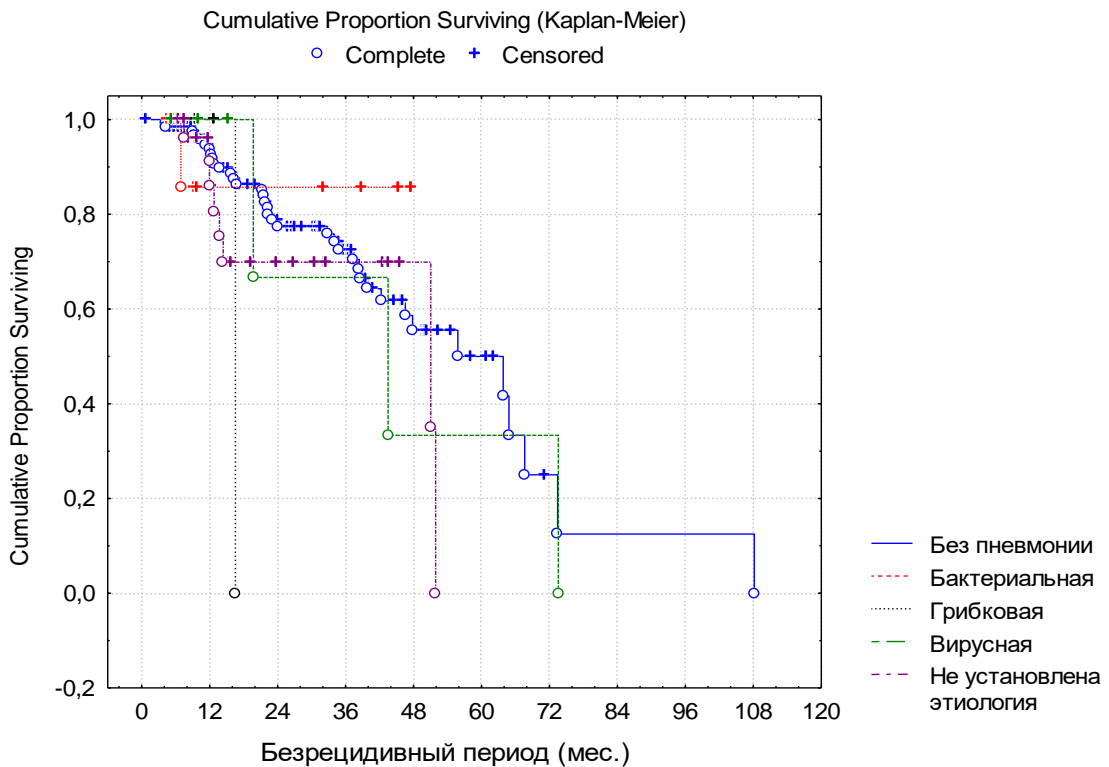


Рисунок 56 – Влияние инфекции нижних дыхательных путей на безрецидивную выживаемость у пациентов с ЛПЗ в зависимости от этиологии ( $p=0,68$ )

В исследуемой группе пациентов погибло 14 (8%), из которых в 9 (64,2%) случаях причиной смерти явилась пневмония, развившаяся после ВДХТ (таблица 14). Отмечено, что наибольшая смертность была среди пациентов, не имеющих рецидива основного заболевания и перенесших пневмонию – 8 человек (57,1%).

Таблица 14 – Сравнительная характеристика больных

Характеристика пациентов	Умершие		Общее количество пациентов	
	абс. число	%	абс. число	%
Больные, не перенесшие пневмонию				
Без рецидива ЛПЗ	3	21,4	88	50,6
С рецидивом ЛПЗ	2	14,3	37	21,3
Больные, перенесшие пневмонию				
Без рецидива ЛПЗ	8	57,1	36	20,7
С рецидивом ЛПЗ	1	7,1	13	7,5
ИТОГО	14	100	174	100

В данной группе больных пневмония, которая развивалась в периоде ВДХТ с ауто-ТГСК, чаще приводила к смерти, чем другие причины.

#### **4.2 Факторы риска развития пневмонии у больных лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических аутологичных стволовых клеток**

В анализ факторов риска развития пневмонии было включено 22 параметра: пол, возраст, диагноз и стадия заболевания, поражение легких основным заболеванием, наличие рецидива ЛПЗ, режим кондиционирования, курс лучевой терапии на область средостения в анамнезе и суммарная очаговая доза (СОД),

наличие перенесённого микоза легких и пневмонии, сопутствующие заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД); развитие стоматита, синусита, энтероколита, длительность тромбоцито- и нейтропении 3 и 4 степени, наличие и время возникновения лихорадки.

Пневмония развилась у 24 (46,2%) мужчин и 28 (53,8%) женщин.

Средний возраст больных пневмонией составил 40 лет (от 18 до 63 лет, медиана – 42 года).

Наиболее часто диагноз пневмонии был установлен у больных ММ (20 или 38,5%), несколько реже – у пациентов с ЛХ (18 или 34,6%), диагноз НХЛ имели 14 (26,9%) человек (рисунок 13).

Среди больных с I стадией ЛПЗ пневмония не развилась ни у одного пациента, при II и III стадии лечение осложнилось инфекцией нижних дыхательных путей у 16 человек (30,8%), при IV стадии (для лимфом) у 18 больных (34,6%).

При наличии массивного (bulky) опухолевого поражения при лимфоме пневмония развилась в 4 случаях (28,6%), а при вовлечении легких (по контакту или отдельными образованиями) – в 11 (29,7%) наблюдениях.

Режим кондиционирования по схеме ВЕАМ был проведен в 128 случаях (64%), с применением мелфалана – в 65 (32,5%), и в 7 наблюдениях были использованы другие схемы (3,5%).

Пневмония развилась в 32 случаях (61,5%) после ВДХТ по схеме ВЕАМ, при использовании мелфалана в 20 случаях (32%).

ЛТ на область средостения при предыдущем лечении была проведена в 34 наблюдениях (17%), из которых в 13 (38,2%) развилась пневмония. Таким образом, предшествующая ЛТ повышает риск развития инфекции нижних дыхательных путей в исследуемой группе более, чем в два раза (ОШ=2,0159).

СОД лучевой терапия, ранее полученная больными, у которых в последующем возникло инфекционное поражение легких, в среднем составила 32,9 Грей (от 16 до 40 Грей, медиана 34,5 Грей). Зависимости между полученной дозой и риском развития пневмонии выявлено не было.

Микоз легких в анамнезе был отмечен в 11 (5,5%) случаях, из них инфекция нижних дыхательных путей развилась в 2 (18,2%) наблюдениях.

Было выявлено 35 (17,6%) случаев с ранее перенесенной пневмонией, из которых инфекция нижних дыхательных путей возникла повторно в 6 (17,1%) наблюдениях.

ХОБЛ в анамнезе была установлена в 5 случаях, из них пневмония развилась в 4, что указывает на достоверное повышение риска развития инфекционных поражений легких при ХОБЛ до 12 раз (ОШ=12,16667).

СД был сопутствующим заболеванием в 3 случаях, из которых пневмония развилась у одного больного.

Развитие стоматита осложнило лечение в 99 (49,7%) случаях, из них инфекция нижних дыхательных путей возникла в 26 (26,3%).

Энтероколит был установлен в 65 (32,7%) наблюдениях. Пневмония при наличии энтероколита развилась в 14 (21,5%) случаях.

В 20 (10%) наблюдениях во время лечения был выявлен синусит, наличие которого достоверно повышало риск развития пневмонии в 4 раза – 11 (55%) наблюдений (ОШ=4,113821).

Повышение температуры тела было зарегистрировано в 125 (62,5%) случаях, инфекция дыхательных путей выявлена в 47 (90,4%) наблюдениях. Таким образом, повышение температуры тела достоверно связано с развитием пневмонии (ОШ=8,435897).

Средняя длительность тромбоцитопении 3-4 степени (менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ ) во всех случаях составила 10 дней, а в случае развития пневмонии – 12 дней.

Нейтропения 3-4 степени (менее  $1,0 \times 10^6/\text{л}$ ) в среднем длилась 7 дней как в общем количестве случаев, так и среди пациентов с инфекционным поражением легких.

Примечательно, что в исследуемой группе не было выявлено достоверной зависимости между продолжительностью тромбоцито- и нейтропенией с риском развития пневмонии.



Таким образом, как следует из данных таблицы, основными факторами риска развития пневмонии у больных ЛПЗ после ВДХТ являются: проведение ЛТ на область средостения при предшествующем лечении, наличие сопутствующей ХОБЛ, развитие синусита в посттрансплантационном периоде и повышение температуры тела (рисунок 57).

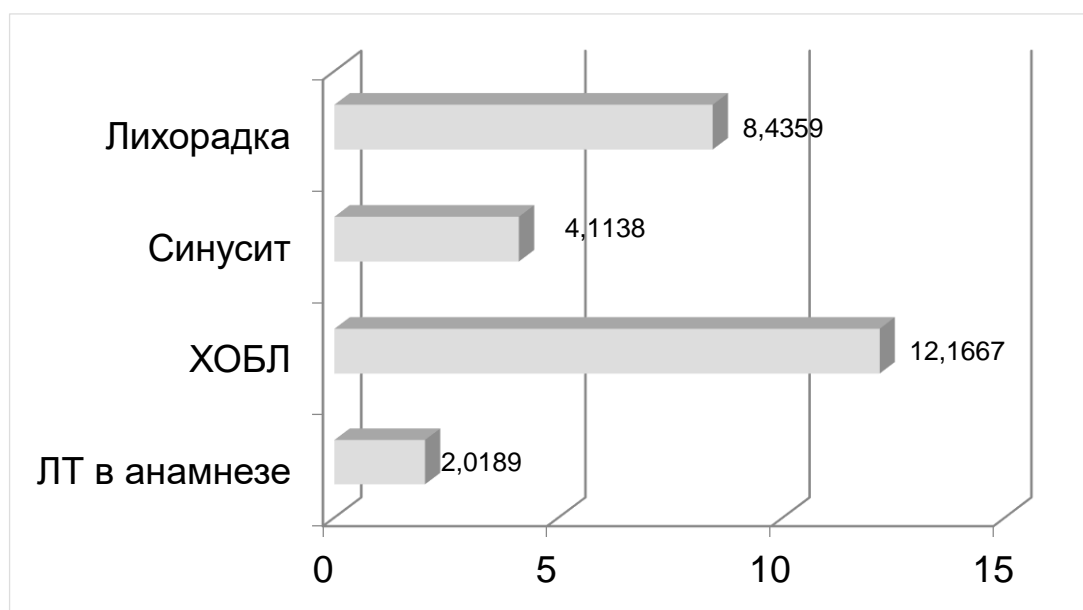


Рисунок 57 – Отношение шансов факторов риска развития пневмонии у больных ЛПЗ после ВДХТ с ауто-ТГСК

Риск развития инфекционного поражения легких возрастает при сочетании нескольких факторов, так при возникновении лихорадки и синусита пневмония развилась в 8 из 12 случаев (66,7%). Пневмония возникла в 100% случаев при сочетании у одного больного ХОБЛ, синусита и лихорадки. Также были выявлены единичные случаи других комбинаций из 2-3 перечисленных факторов, однако наблюдения, в которых бы имелись все 4 фактора одновременно, в исследуемой группе не встречались.

### **4.3 Факторы риска летального исхода пневмонии у больных лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией гемопоэтических аутологичных стволовых клеток**

Нами была предпринята попытка оценки прогноза и тяжести пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов. Корреляционному анализу подверглись 47 факторов, характеризующие демографические и паспортные данные, диагноз, жалобы, физикальные, лабораторные и инструментальные данные. Зависимой переменной (критерием) стал риск летального исхода от пневмонии.

Из таблицы 15 видно, что в блоке с параметрами анамнестических данных и жалоб их влияние на риск летального исхода пневмонии в посттрансплантационном периоде было незначительное. Значение  $p$  превышало 0,05.

В блоке с параметрами физикального осмотра с повышением летальности от пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов коррелировало снижение диастолического АД ниже 70 мм рт. ст. (таблица 16). Значение  $p$  было равно 0,012352.

Из лабораторных факторов с повышенным риском развития летального исхода от пневмонии коррелировал уровни СРБ  $\geq 90$  мг/л ( $p=0,007454$ ),  $\text{Na}^+ \leq 135$  ммоль/л ( $p=0,041028$ ) и  $\text{K}^+ \geq 5,5$  ммоль/л ( $p=0,037938$ ) (таблица 17).

Все КТ признаки были объединены в паттерны: интерстициальный (утолщение внутри- и междольковых перегородок, утолщение перибронхиального интерстиция), нодулярный (солидные и частично солидные очаги, очаги по типу «матового стекла», центрилобулярные очаги и симптом «дерево в почках»), инфильтративный (консолидация, уплотнение паренхимы по типу «матового стекла», симптом «воздушной бронхографии»).

Появление при КТ инфильтративного паттерна ( $p=0,000090$ ) значимо увеличивало риск неблагоприятного прогноза (таблица 18).

Этиологический фактор не имел влияния на прогноз посттрансплантационного воспаления легких ( $p \geq 0,05$ ) (таблица 19).

Таблица 15 – Модели регрессии по анамнестическим данным и жалобам

Параметры	Коэффициент детерминации	Скорректированный коэффициент детерминации	Расчетное значение критерия Фишера	В-параметры	Стандартная ошибка В	t-статистика	p значение
Возраст	0,00434623772	-0,0155668375	0,218260498	0,002046	0,185436	0,591381	0,642398
Пол	0,00362811791	-0,0162993197	0,182066454	0,047619	0,111600	0,426692	0,671435
Диагноз	0,0369734961	0,017712966	1,91965101	-0,094688	0,068342	-1,38551	0,172045
Режим кондиционирования	0,0195473692	-0,00006168344	0,996854338	-0,110945	0,111119	-0,998426	0,322880
Коморбидность	0,0195473692	-0,0000616834	0,996854338	-0,110945	0,111119	-0,998426	0,322880
ЛТ в анамнезе	0,00317460317	-0,0167619048	0,159235669	-0,051282	0,128512	-0,399043	0,691560
Слабость	0,0240022846	0,00448233026	1,22962811	0,122939	0,110867	1,108886	0,272785
Снижение аппетита	0,00120585702	-0,0187700258	0,0603656433	0,036176	0,147239	0,245694	0,806925
Кашель	0,0038961039	-0,016025974	0,195567145	0,068182	0,154177	0,442230	0,660230
Боли в грудной клетке	0,00907764908	-0,0107407979	0,458040384	-0,082883	0,122465	-0,676787	0,501660

Таблица 16 – Модели регрессии по физикальному осмотру

Параметры	Коэффициент детерминации	Скорректированный коэффициент детерминации	Расчетное значение критерия Фишера	В-параметры	Стандартная ошибка В	t-статистика	p значение
Ослабление дыхания, жесткое дыхание аускультативно	0,00172770757	-0,0182377383	0,0865348857	-0,032984	0,112125	-0,294168	0,769847
Наличие хрипов	0,0243809524	0,00486857143	1,24951191	0,320000	0,286273	1,117816	0,268988
ЧСС	0,00656609602	-0,0133025821	0,33047473	0,002597	0,004517	0,574869	0,567958
ЧД	0,0155708234	-0,00411776014	0,79085544	0,020184	0,022697	0,889301	0,378100
АД (сист.)	0,0467443364	0,0276792231	2,45182579	-0,008900	0,005684	-1,56583	0,123696
АД (диаст.)	0,118771048	0,101146468	6,73894379	-0,016507	0,006359	-2,59595	0,012352
Температура	0,00625881241	-0,0136160113	0,314911593	0,05257	0,093686	0,561170	0,577188
День появления лихорадки	0,00045225723	-0,0195386976	0,0226230927	-0,001376	0,009151	-0,150410	0,881046
День диагностирования пневмонии	0,00011680058	-0,0198808634	0,00584071103	-0,000767	0,010030	-0,076425	0,939386
Длительность инфекции	0,0233161566	0,00378247973	1,1936389	-0,006511	0,005960	-1,09254	0,279833

Таблица 17 – Модели регрессии по лабораторным данным

Параметры	Коэффициент детерминации	Скорректированный коэффициент детерминации	Расчетное значение критерия Фишера	В-параметры	Стандартная ошибка В	t-статистика	p значение
Лейкоциты	0,0182164988	-0,00141917122	0,927724839	-0,023213	0,024100	-0,963185	0,340090
Нейтрофилы	0,0138830006	0,0138830006	0,703922588	-0,025869	0,030833	-0,839001	0,405462
Эритроциты	0,004669208	-0,0152374078	0,234555589	-0,000005	0,000009	-0,484309	0,630281
Гемоглобин	0,00015358601	-0,0198433423	0,00768048021	-0,000310	0,003539	-0,087638	0,930514
Тромбоциты	0,00131278528	-0,018660959	0,0657255476	0,000808	0,003153	0,256370	0,798717
Альбумин	0,0230990533	0,00356103436	1,18226179	-0,015921	0,014643	-1,08732	0,282110
Билирубин	0,0007839307	-0,0192003907	0,0392272866	-0,001925	0,009722	-0,198059	0,843802
АлАТ	0,0504663986	0,0314757266	2,6574309	0,005741	0,003522	1,630163	0,109352
АсАТ	0,0605825524	0,0417942034	3,22447451	0,009167	0,005105	1,795682	0,078589
Глюкоза	0,0209090411	0,00132722197	1,06777828	-0,076099	0,073644	-1,03333	0,306420
Мочевина	0,00466361419	-0,0152431135	0,23427327	-0,000005	0,000009	-0,484018	0,630486
Креатинин	0,073793575	0,0552694465	3,98364625	0,004476	0,002243	1,995907	0,051405
ЩФ	0,0156022365	-0,00408571877	0,792476226	-0,001402	0,001575	-0,890211	0,377616
ЛДГ	0,00325754971	-0,0166772993	0,163409801	0,000353	0,000874	0,404240	0,687760
Амилаза	0,00842476994	-0,0114067347	0,424817487	-0,001740	0,002669	-0,651780	0,517528
СРБ	0,134651536	0,117344567	7,78019157	0,001580	0,000566	2,789299	0,007454

Продолжение таблицы 17

Параметры	Коэффициент детерминации	Скорректированный коэффициент детерминации	Расчетное значение критерия Фишера	В-параметры	Стандартная ошибка В	t-статистика	p значение
Na <sup>+</sup>	0,080872515	0,0624899653	4,39941772	-0,006332	0,003019	-2,09748	0,041028
K <sup>+</sup>	0,0833367899	0,0650035257	4,54566023	0,008254	0,003872	2,132055	0,037938
Cl <sup>-</sup>	0,0217165436	0,00215087451	1,10993105	0,004472	0,004245	1,053533	0,297162

Таблица 18 – Модели регрессии по томографическим паттернам

Параметры	Коэффициент детерминации	Скорректированный коэффициент детерминации	Расчетное значение критерия Фишера	В-параметры	Стандартная ошибка В	t-статистика	p значение
Интерстициальный	0,0293854294	-0,0191452991	0,60550151	0,180952	0,232545	0,778140	0,445595
Нодулярный	0,00854700855	-0,041025641	0,172413793	0,090909	0,218938	0,415227	0,682396
Инфильтративный	0,5625	0,539473684	24,4285714	0,750000	0,151744	4,942527	0,000090
Гидроторакс	0,0598290598	0,0128205128	1,27272727	0,250000	0,221601	1,128152	0,272608

Таблица 19 – Модели регрессии по этиологическому фактору пневмонии

Параметры	Коэффициент детерминации	Скорректированный коэффициент детерминации	Расчетное значение критерия Фишера	В-параметры	Стандартная ошибка В	t-статистика	p значение
Бактериальная инфекция	0,00854700855	-0,041025641	0,172413793	0,090909	0,218938	0,415227	0,682396
Вирусная инфекция	0,0089031339	-0,0406517094	0,179662235	-0,104167	0,245754	-0,423866	0,676188
Грибковая инфекция	0,109311741	0,0647773279	2,45454545	-0,473684	0,302345	-1,56670	0,132871

Для определения порогового значения (cut-off) количественных параметров (АД, СРБ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) был проведен ROC анализ.

С увеличением риска летальности от нозокомиальной пневмонии в посттрансплантационном периоде коррелировало значение диастолического АД ниже или равного 70 мм рт. ст. (рисунок 58). AUC составила  $0,768 \pm 0,0775$  [0,630; 0,874],  $p=0,0006$ , индекс Юдена 0,4714.

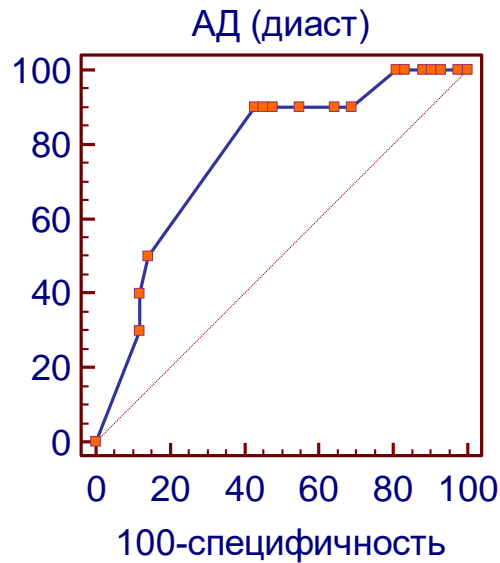


Рисунок 58 – ROC-кривая для оценки риска летальности от пневмонии в зависимости от диастолического АД (чувствительность 90,6% (95% CI 55,5-99,7), специфичность 57,14% (95% CI 41-72,3))

Уровень СРБ выше или равный 90 мг/л был связан с повышенным риском смерти иммунокомпрометированных больных (рисунок 59). AUC при этом составила  $0,704 \pm 0,113$  [0,561; 0,822],  $p=0,0709$ , индекс Юдена 0,4667.

Уровень  $\text{Na}^+ \leq 135$  ммоль/л должен настораживать в отношении летальности пациента в посттрансплантационном периоде (рисунок 60). AUC составляет  $0,583 \pm 0,106$  [0,438; 0,718],  $p=0,786$ , индекс Юдена 0,2048.



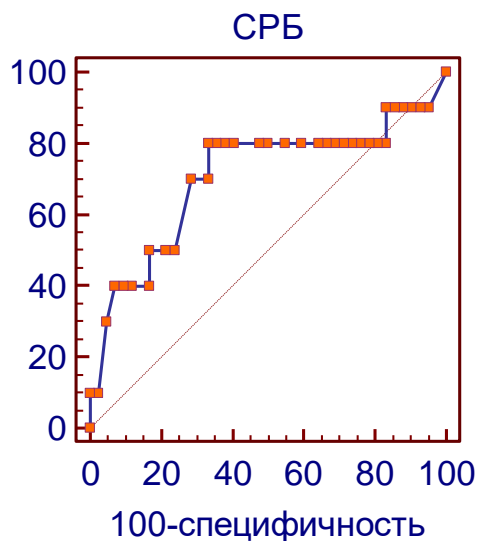


Рисунок 59 – ROC-кривая для оценки риска летальности от пневмонии в зависимости от уровня СРБ (чувствительность 80% (95% CI 44,4-97,5), специфичность 66,67% (95% CI 50,5-80,4))

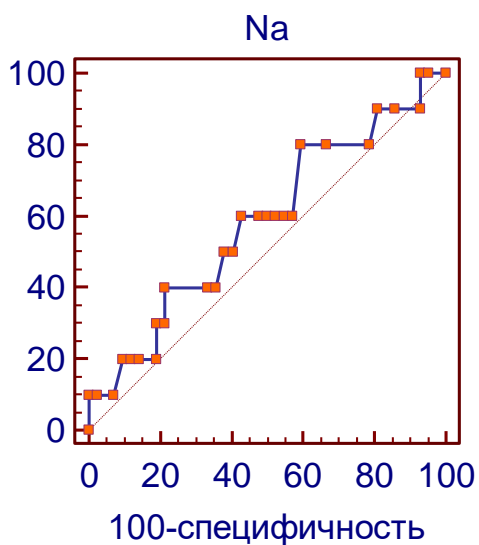


Рисунок 60 – ROC-кривая для оценки риска летальности от пневмонии в зависимости от уровня  $\text{Na}^+$  (чувствительность 80% (95% CI 44,4-97,5), специфичность 40,48% (95% CI 25,6-56,7))

Уровень  $\text{K}^+ \geq 5,5$  ммоль/л тоже необходимо корректировать. AUC при  $\text{K}^+ \geq 4$  ммоль/л составляет  $0,768 \pm 0,0990$  [0,630; 0,874],  $p=0,0068$ , индекс Юдена 0,5619 (рисунок 61).

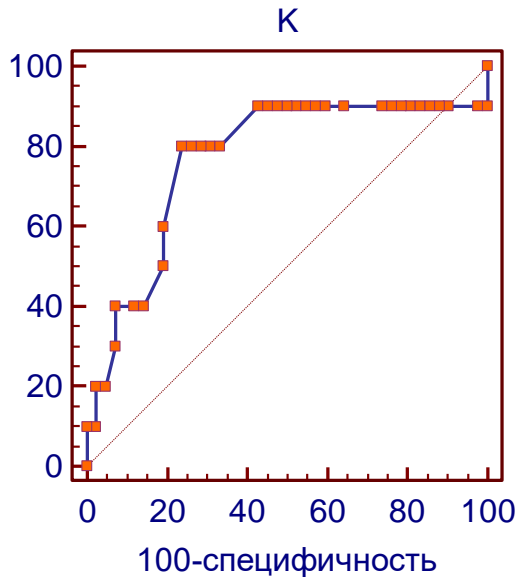


Рисунок 61 – ROC-кривая для оценки риска летальности от пневмонии в зависимости от уровня  $K^+$  (чувствительность 80% (95% CI 44,4-97,5), специфичность 76,19% (95% CI 60,5-87,9))

При ROC-анализе значимо увеличивал риск смерти от пневмонии в посттрансплантационном периоде день диагностирования воспаления легких (Д0 – Д+7). AUC при этом составлял  $0,701 \pm 0,102$  [0,558; 0,820],  $p=0,0480$ , индекс Юдена 0,3238 (рисунок 62).

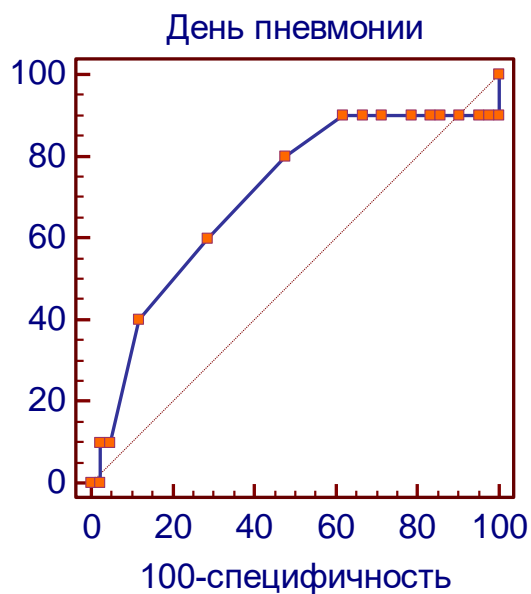


Рисунок 62 – ROC-кривая для оценки риска летальности от пневмонии в зависимости от дня выявления пневмонии (чувствительность 80% (95% CI 44,4-97,5), специфичность 52,38% (95% CI 36,4-68))

Кроме того, с предиктором летальности от пневмонии были появление при КТ органов грудной клетки инфильтративного паттерна (AUC  $0,875 \pm 0,0653$  [0,658; 0,977],  $p < 0,0001$ , индекс Юдена 0,7500) (рисунок 63).

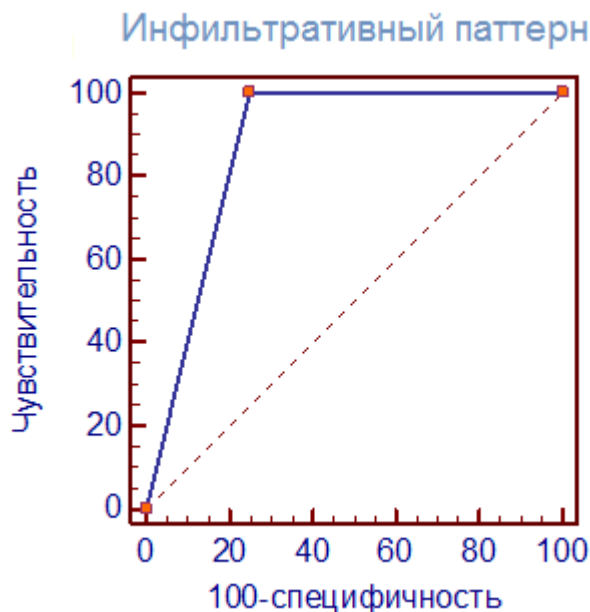


Рисунок 63 – ROC-кривая для оценки риска летальности от пневмонии в зависимости от паттерна альвеолярной консолидации (чувствительность 100% (95% CI 66,4-100), специфичность 75% (95% CI 42,8,6-94,5))

#### 4.4 Построение корреляционной матрицы

Таблицы представлены в виде корреляционной матрицы, в которой предложены коэффициенты корреляции между предикторами. Корреляция между диастолическим АД и летальным исходом равна 0,5251, между инфильтративным паттерном и исходом – 0,75 (таблица 20).

Таблица 20 – Корреляционная матрица

Параметры	Диаст. АД	День пневмонии	СРБ	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Инфильтративный паттерн	Исход
Диаст. АД	1,0000	-,0784	-,1345	-,2020	-,3805	-,3873	-,5251
	p= ---	p=,735	p=,561	p=,380	p=,089	p=,083	p=,015
День пневмонии	-,0784	1,0000	-,0625	,1598	-,0204	,0039	,0503
	p=,735	p= ---	p=,788	p=,489	p=,930	p=,987	p=,829
СРБ	-,1345	-,0625	1,0000	-,2968	,3709	,2600	,2005
	p=,561	p=,788	p= ---	p=,191	p=,098	p=,255	p=,383
Na <sup>+</sup>	-,2020	,1598	-,2968	1,0000	,0430	-,2321	-,2784
	p=,380	p=,489	p=,191	p= ---	p=,853	p=,311	p=,222
K <sup>+</sup>	-,3805	-,0204	,3709	,0430	1,0000	,2104	,2732
	p=,089	p=,930	p=,098	p=,853	p= ---	p=,360	p=,231
Инфильтративный паттерн	-,3873	,0039	,2600	-,2321	,2104	1,0000	,7500
	p=,083	p=,987	p=,255	p=,311	p=,360	p= ---	p=,000
Исход	-,5251	,0503	,2005	-,2784	,2732	,7500	1,0000
	p=,015	p=,829	p=,383	p=,222	p=,231	p=,000	p= ---

#### 4.5 Определение класса риска летальности от пневмонии в посттрансплантационном периоде

Для всех выявленных в регрессионном анализе предикторов летальности пневмонии были рассчитаны коэффициенты правдоподобия и прогностические коэффициенты (таблица 21).

Таблица 21 – Балльная оценка предикторов летальности от пневмонии в посттрансплантационном периоде

Предикторы	Коэффициент правдоподобия	Прогностический коэффициент	Оценка в баллах
Диастолическое АД	2,10	2,253093	+2
День возникновения пневмонии (D0-D+7)	1,68	3,222193	+3
СРБ $\geq$ 90 мг/л	2,40	3,802112	+4
Na $^+$ $\leq$ 135 ммоль/л	1,34	1,271048	+1
K $^+$ $\geq$ 5,5 ммоль/л	3,36	5,263393	+5
Инфильтративный паттерн	4,0	6,0206	+6

Оценка прогноза пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов проводится согласно балльной системе (таблица 22). Так как при сумме баллов 0-7 летальность составила 0% (таблица 22), а при  $\geq$ 15 – 87,5%. Нами была предложена стратификация больных на 3 класса: к I классу отнесены пациенты с количеством баллов 0-7, ко II – 8-14 и к III –  $\geq$ 15 баллов (таблица 22).

Таблица 22 – Классы риска летальности от пневмонии

Класс	I (n=31)	II (n=13)	III (n=8)
Число баллов	0-7	7-14	$\geq$ 15
Летальность, %	0	21	87,5

С целью проверки информативности выделенных классов летальности от пневмонии был предпринят ROC-анализ (рисунок 64). AUC  $0,986 \pm 0,00994$  [0,906; 1,000],  $p < 0,0001$ , индекс Юдена 0,9286. Чувствительность составила 100% (95% CI 69,2-100), специфичность – 92,86% (95% CI 80,5,6-98,5).

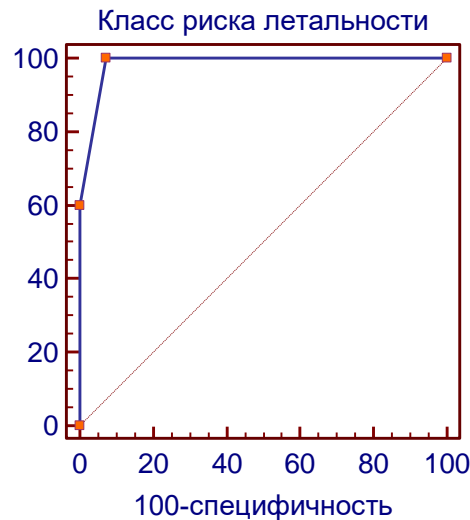


Рисунок 64 – ROC-кривая для оценки информативности выделенных классов летальности от пневмонии в посттрансплантационном периоде (чувствительность 100% (95% CI 69,2-100), специфичность 92,86% (95% CI 80,5,6-98,5))

#### 4.6 Ограничение использования стратификации на классы летальности

Средний возраст исследуемой выборки составил 41 год. Это достаточно молодая когорта пациентов. И, вероятно, у лиц пожилого возраста с более отягощенной сопутствующей патологией, эта стратификация будет менее эффективной. Кроме того, постоянная коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия делает неинформативными уровни  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в сумме используемых баллов. На первый план в данной стратификации выходит именно картина КТ, в особенности наличие инфильтративного паттерна (+6 баллов), который в совокупности с маркером воспаления СРБ и необходимо учитывать при оценке тяжести состояния и определении степени риска летального исхода от пневмонии у пациентов в посттрансплантационном периоде.

Учитывая вышеизложенное, была создана новая упрощенная шкала APDD для оценки прогноза и тяжести пневмонии у иммунокомпromетированных пациентов (таблица 23).

Таблица 23 – Шкала APDD для оценки прогноза и тяжести пневмонии у иммунокомпromетированных пациентов

Аббревиатура	Критерий	Баллы
[A]ttenuation	Инфильтративный паттерн	+6
C-reactive [p]rotein	СРБ $\geq$ 90 мг/л	+4
[D]ay	День возникновения пневмонии (D0-D+7)	+3
[D]iastolic blood pressure	Диастолическое АД	+2
Примечание – APDD = (баллы на наличие инфильтративного паттерна) + (баллы за СРБ) + (баллы за день возникновения пневмонии) + (баллы за диастолическое АД)		

К сожалению, пациенты с суммой баллов предикторов  $\geq 11$  имеют 100%-ный риск летальности. Именно это количество баллов и было принято, как пороговое при использовании данной шкалы.

В сводной таблице 24 представлена клиническая классификация тяжести иммунокомпromетированных пациентов.

Таблица 24 – Клиническая классификация тяжести состояния иммунокомпromетированных пациентов

Сумма баллов	Оптимальное соотношение медсестра/пациент	Затраты на уход	
		индивидуальные	технические
<11	1:2	Стандартные интенсивная терапия и уход	Большие
$\geq 11$	1:1	Максимальные (агрессивный/инвазивный мониторинг, искусственные органы)	Максимальные (неинвазивная и инвазивная диагностика)

Диагностическая информативность APDD для оценки прогноза и тяжести пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов оказалась высокой: чувствительность – 90% (95% CI 55,5-99,75), специфичность – 100% (95% CI 91,59-100, точность – 98,18% (95% CI 89,74-99,95), предсказательная ценность положительного результата – 100%, предсказательная ценность отрицательного результата – 97,67% (95% CI 86,74-99,63) (таблица 25).

Таблица 25 – Диагностическая ценность шкалы APDD для оценки прогноза и тяжести пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов

Показатель	Значение, %	95%CI, %
Чувствительность	90	55,5-99,75
Специфичность	100	91,59-100
Предсказательная ценность положительного результата	100	–
Предсказательная ценность отрицательного результата	97,67	86,74-99,63
Точность	98,18	89,74-99,95



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекционные поражения – самые распространенные осложнения у пациентов со злокачественными заболеваниями лимфоидной и кроветворной тканей. Высокий риск возникновения инфекций обусловлен иммуносупрессией, появляющейся в процессе развития самого заболевания и усугубляющейся на фоне цитостатического лечения, особенно после проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [6, 43]. В структуре инфекционных осложнений преобладают поражения легких, частота развития которых варьирует в пределах от 13 до 80% [36, 56, 63, 112]. Смертность, ассоциированная с пневмонией у данной группы больных колеблется от 20 до 90% [36, 56, 112].

Согласно литературным данным основными клиническими особенностями инфекций нижних дыхательных путей у больных с лимфопролиферативными заболеваниями являются быстрое развитие, отсутствие выраженных симптомов и высокая частота летальных исходов [2, 5, 6]. Однако сведений о возможностях дифференциальной диагностики пневмоний различной этиологии на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных недостаточно.

По мнению подавляющего большинства авторов, компьютерная томография является «золотым стандартом» в исследовании пациентов с подозрением на пневмонию. Этот метод позволяет быстро получить более детальное представление о патологическом процессе в паренхиме легких, бронхах, сосудах, плевре, средостении и лимфатических узлах. Несомненно, при выявлении пневмонии по данным КТ легких для верификации инфекционного агента требуется микробиологическое исследование биосубстратов. В то же время, выполнение инвазивной процедуры у онкогематологических пациентов с цитопенией может быть противопоказано, а выделение возбудителя требует нескольких дней и не всегда возможно. Более того, выделенный микроорганизм не обязательно является причиной пневмонии: поверхностная колонизация слизистой верхних

дыхательных путей создает трудности в правильной интерпретации микробиологических результатов, а суперинфекция с несколькими возбудителями имеет место примерно в 20% случаев [45].

Таким образом, изучение компьютерно-томографической картины инфекционных поражений легких и выявление их особенностей в зависимости от этиологии является актуальной задачей. Лучевая семиотика инфекционных поражений нижних дыхательных путей, интерпретируемая в соответствующем клиническом контексте, позволяет предположить возбудителя и назначить адекватное этиотропное лечение.

По данным М.И. Давыдова и соавт. (2009) пневмония у онкогематологических больных имеет ряд клинических особенностей, существенно затрудняющих современную диагностику: 1) скоротечность течения (диагностика должна быть завершена в сжатые сроки – 7-10 суток, а при развитии острой дыхательной недостаточности – 2-3 суток); 2) высокая частота геморрагического синдрома, обусловленного тромбоцитопенией, что затрудняет, а в ряде случаев, исключает проведение необходимых инвазивных методов диагностики; 3) нетипичные возбудители легочной инфекции, что порой создает трудности при их верификации.

Клиническая картина инфекции нижних дыхательных путей стерта, жалобы скудные. Зачастую первыми симптомами пневмонии являются лихорадка и одышка. Аускультативно даже массивное поражение легочной ткани может проявляться лишь ослабленным дыханием. У больных в состоянии агранулоцитоза пневмония протекает без нейтрофильной инфильтрации легочной ткани, и в 18% случаев этот диагноз подтверждается только при КТ, а рентгенологическая картина легких остается без изменений [6].

Таким образом, по данным литературы основными клиническими особенностями инфекций нижних дыхательных путей у больных с ЛПЗ являются быстрое развитие, отсутствие выраженных симптомов и высокая частота летальных исходов. Однако сведений о возможностях дифференциальной

диагностики пневмоний различной этиологии на основании клинико-лабораторных данных недостаточно.

Цель настоящего исследования – с помощью клинико-лабораторных и КТ данных повысить эффективность диагностики инфекционных поражений легких и определить факторы риска неблагоприятного исхода у больных лимфопролиферативными заболеваниями после проведения высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 20 от 23.11.2017).

В период с февраля 2013 г. по апрель 2019 г. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 174 пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями было проведено 200 курсов ВДХТ с ауто-ТГСК.

Мужчин было 79 (45,4 %), женщин – 95 (54,6 %). Соотношение по полу – 1:1,2. Средний возраст пациентов на момент лечения составил 42 года (от 18 до 66). Медиана возраста – 42 года.

Диагноз устанавливался на основании гистологического, иммунофенотипического (иммуногистохимического), цитогенетического и молекулярного биологического исследований лимфатического узла и/или органа при экстранодальном поражении.

Количество больных неходжкинской лимфомой составило 78 (39%), лимфомой Ходжкина – 57 (28,5%) и множественной миеломой – 65 (32,5%) человек.

Клиническая стадия лимфомы определялась согласно классификации Ann Arbor (1971), дополненной Коствольдскими рекомендациями в 1989. У больных ЛХ распределение по стадиям было следующим: II стадия диагностирована у 27 (48,2%), III – у 13 (23,2%) и IV – у 16 (28,6%) больных. В-симптомы были выявлены в 35 (61,4%) случаях. У 17 (29,8%) отмечено поражение легких. В 4 (7%) наблюдениях имело место массивное (bulky) опухолевое поражение при лимфоме.

У пациентов с НХЛ I стадия была диагностирована в 3 (4,1%) случаях, II – в 17 (23%), III – в 6 (8,1%) наблюдений. Наиболее многочисленной оказалась группа больных с IV стадией заболевания, составив 48 (64,9%) человек. В-симптомы выявлены у 34 (43,6%) больных; массивное (bulky) опухолевое поражение диагностировано в 10 (12,8%) наблюдениях. В 20 (25,6%) случаях было отмечено поражение паренхимы легких, как в случае распространения процесса по контакту из средостения, так и в виде отдельных очагов.

Стадии ММ определялись на основании двух систем – В. Durie и S. Salmon (1975). При ММ превалировала III стадия (45 больных или 69,2%), I стадия диагностирована у одного (1,5%) больного, II – у 19 (29,2%). У 14 (21,5%) пациентов отмечалось снижение функции почек (В) (креатинин сыворотки равен или более 177 мкмоль/л или 2 г/дл).

Основными критериями включения в данное исследование были следующие:

- морфологически доказанный диагноз лимфомы Ходжкина/неходжкинской лимфомы/множественной миеломы;
- наличие показаний для проведения высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток:
  - рецидив злокачественного заболевания или «front-line» терапия;
  - первично резистентное течение лимфомы;
  - диагноз ММ;
- возраст пациентов старше 18 и моложе 66 лет;
- добровольно подписанное перед началом курса ХТ информированное согласие стандартной формы, которое свидетельствовало о том, что больные были полностью юридически дееспособны.

КТ груди выполнялась на мультidetекторных томографах CT Ingenuity 128 (Philips), Brilliance 64 (Philips) и Siemens Somatom 16 (Siemens).

Сканирование области груди имело следующие параметры: матрица изображения составляла 512×512 элемента, напряжение генерирования рентгеновского излучения 120 кВ, сила тока – от 190 до 450 мА. Толщина среза была 1-2 мм во всех случаях, коллимация рентгеновского пучка 64×0,625, шаг перемещения 0,9-1,48.

КТ груди выполнялась всем пациентам с подозрением на инфекционный процесс в первые 48 часов возникновения симптомов. В случае выявления патологических изменений контрольная КТ проводилась через 2-9 дней в зависимости от клинической ситуации.

Данные КТ были проанализированы у 21 (95,5%) из 22 (12,6%) пациентов с возникшей в период и после проведения ВДХТ с ауто-ТГСК пневмонией, у которых возбудитель был установлен микробиологическими методами диагностики. Один больной с инфекцией нижних дыхательных путей исключен из анализа, поскольку была диагностирована сочетанная инфекция (грибковая и бактериальная).

Бактериальная природа инфекции была установлена в 9 (42,9%) случаях, грибковая – в 6 (28,6%), вирусная – в 6 (28,6%) наблюдениях.

Для повышения достоверности КТ данных в анализ были включены результаты исследований 31 больного ЛПЗ с инфекционным поражением легких установленной этиологии. Пациенты в данной группе на первом этапе ВДХТ получили курсы химиотерапии по схемам ДНАР (дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин), ДНАР-R (дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин, ритуксимаб), BeGeV (бендамустин, гемцитабин, винорельбин), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид). Мужчин было 21 (32,3 %), женщин – 10 (67,7 %). Соотношение по полу – 2,1:1. Средний возраст пациентов на момент лечения составил 43 года (от 18 до 67 лет). Медиана возраста – 45 лет. Количество больных НХЛ составило 14 человек (54,8%), пациентов с ЛХ – 17 (45,2%).

Известно, что тип иммуносупрессии, в зависимости от преобладания нарушения гуморального или клеточного иммунитета, а также глубины нейтропении влияет на спектр возможных возбудителей, что в свою очередь

отражается на рентгеносемиотике [95]. Однако все пациенты, данные КТ которых были проанализированы на момент исследования, имели глубокую нейтропению (абсолютное количество нейтрофилов  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и, соответственно, схожий спектр возбудителей инфекционного процесса. Так, при бактериальной пневмонии, как среди пациентов с агранулоцитозом после стандартной химиотерапии, так среди больных получивших ВДХТ, наиболее частыми этиологическими агентами были бактерии рода *Staphylococcus* и *Klebsiella pneumoniae*. Почти у всех больных с грибковой инфекцией был установлен диагноз вероятного ИАЛ, при вирусной пневмонии в обеих группах регистрировались как возбудители сезонных респираторных инфекций, так и реактивация латентной флоры.

Таким образом, были оценены данные 52 больных с пневмониями, среди которых мужчин было 31 (59,6%), женщин – 21 (40,4%). Средний возраст пациентов составил 41 год (от 18 до 67 лет), медиана возраста – 43 года.

Все впервые выявленные патологические КТ признаки были классифицированы в соответствии с терминологией Флейшнеровского сообщества (The Fleischner Society, 2008), рекомендуемой к использованию при описании рентгенографических и КТ исследований грудной клетки.

При анализе КТ-данных оценивалось наличие или отсутствие таких признаков, как консолидация легкого, симптом «воздушной бронхографии», участки уплотнения паренхимы легкого по типу «матового стекла», смешанный тип инфильтрации, образование полостей, симптом гало и симптом обратного гало, утолщение внутри- и междольковых перегородок, утолщение перибронхиального интерстиция, симптом «булыжной мостовой», ретикулонодулярный рисунок, симптом «дерево в почках», очаги. При выявлении любого из выше перечисленных признаков отмечалось наличие гидроторакса и гидроперикарда, а также объем и характер распределения последнего.

Очаговые изменения характеризовались по локализации: центрилобулярные, перилимфатические и рассеянные; по структуре: солидные, частично солидные и

очаги по типу «матового стекла»; по количеству: единичные (до 3), немногочисленные (3-10) и многочисленные (более 10); по размеру: от 1 до 30 мм.

При выявлении гидроторакса измерялся объем жидкости при помощи специальной функции используемой программы просмотра изображений (Philips IntelliSpace Portal). По объему жидкости выделялся гидроторакс малого объема – 500 мл и менее и гидроторакс объемом более 500 мл. Гидроперикард оценивался как отсутствие или наличие без учета объема жидкости.

Все выявленные изменения были оценены по локализации как одно- или двусторонние. Для характеристики признаков в легком были выделены верхние, средние и нижние отделы, а также прикорневая, центральная и субкортикальная зоны.

Все КТ признаки были объединены в паттерны: интерстициальный (утолщение внутри- и междольковых перегородок, утолщение перибронхиального интерстиция), нодулярный (солидные и частично солидные очаги, очаги по типу «матового стекла», центрилобулярные очаги и симптом «дерево в почках»), инфильтративный (консолидация, уплотнение паренхимы по типу «матового стекла», симптом «воздушной бронхографии»).

В случае выявления при КТ изменений, подозрительных на воспалительный процесс, пациентам проводилась бронхоскопия с микробиологическим исследованием полученной мокроты и смывов.

При подозрении на инвазивный аспергиллез обследование включало определение галактоманна в БАЛ, сыворотке крови двойным иммуноферментным методом с использованием тест-системы Platelia® Aspergillus (Bio-Rad Laboratories).

При подозрении на вирусную инфекцию больным назначалось серологическое исследование крови и слюны для определения ЦМВ, вируса простого герпеса 1 и 2 типа, вируса герпеса человека 6 типа, вируса Эпштейна-Барр, вируса герпеса человека 8 типа, вируса ветряной оспы методом полимеразной цепной реакции. Для выявления ВГЧ-6 и ВГЧ-8 также проводилось исследование БАЛ.

В случае микробиологической или серологической верификации возбудителя инфекции анализировались результаты общего осмотра, физикального обследования, клинического и биохимического анализа крови и данные о фоновых состояниях и коморбидных заболеваниях.

При рецидиве лимфопролиферативного заболевания, первично резистентных формах лимфомы и при наличии первичного диагноза ММ пациенты имели абсолютные показания для проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

При ЛХ и НХЛ показаниями для проведения ВДХТ с ауто-ТГСК были рецидив заболевания и первично-рефрактерное течение. В основном использовались режимы BEAM, CBV, BEAC и др.

Ауто-ТГСК при ММ показана всем больным моложе 65 лет, а также пациентам старше 65 лет с хорошим соматическим статусом без тяжелых сопутствующих заболеваний с хорошим и очень хорошим ответом после проведения индукционного лечения и лейкафереза со сбором достаточного количества периферических стволовых клеток. При этом, как правило, в случае отсутствия полной или очень хорошей частичной ремиссии после первой ауто-ТГСК проводилась тандемная химиотерапия мелфаланом.

В исследование включено 24 (46,2%) мужчин и 28 (53,8%) женщин. Соотношение по полу – 1:1,2.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 40 лет (от 18 до 63). Медиана возраста – 42 года.

Наиболее часто диагноз пневмонии был установлен у больных ММ (20 или 38,5%), несколько реже – у пациентов с ЛХ (18 или 34,6%), диагноз НХЛ имели 14 (26,9%) человек.

Режим кондиционирования был представлен схемой BEAM у 32 человек (61,5%), 20 (38,5%) пациента получали в схеме мелфалан.

Трое (5,8%) из заболевших пневмонией курили. Пятеро (9,6%) имели хроническую обструктивную болезнь легких, один (1,9%) – бронхиальную астму. У 2 (3,8%) пациентов в анамнезе были грибковые инфекции. Девять (17,3%)



больных уже переносили пневмонию. Пятеро (9,6%) мужчин имели сердечную недостаточность. Сахарный диабет был диагностирован у одного (1,9%) больного.

У 14 (26,9%) пациентов в анамнезе было проведено облучение средостения в суммарных очаговых дозах от 16 до 40 Гр; среднее значение  $33 \pm 5$  Гр, медиана – 33 Гр.

В клинической картине пневмонии у пациентов с ЛПЗ преобладали слабость, быстрая утомляемость – в 26 (50,1%) случаях; часто встречались жалобы на боль в грудной клетке – в 15 (28,8%) наблюдениях; реже у больных отмечался кашель и снижение аппетита – по 9 (17,3%) случаев. Также пациентов беспокоили озноб и катаральные явления – по 7 (13,5%) случаев; одышку больные ощущали в 6 (11,5%) наблюдениях. В 5 (9,6%) наблюдениях инфекция нижних дыхательных путей не сопровождалась повышением температуры тела, а в 3 (1,2%) случаях носила бессимптомный характер. При физикальном осмотре у 23 (46%) пациентов выслушивались жесткое или ослабленное дыхание, и только в 2 (3,8%) – хрипы. ЧСС варьировала от 70 до 120 уд в мин, среднее значение  $93 \pm 13$  уд в мин, медиана – 90 уд в мин. Среднее значение ЧД составило  $17 \pm 8$  в мин (размах от 12 до 28), медиана – 17 в мин. Систолическое давление не превышало 135 мм рт. ст. (от 95 до 135 мм рт. ст.), среднее значение –  $116 \pm 10$  мм рт. ст., медиана значения – 120 мм рт. ст. Среднее значение диастолического давления составило  $72 \pm 8$  мм рт. ст. (размах от 60 до 92 мм рт. ст.), медиана – 70 мм рт. ст. Температура пациентов колебалась от 36,6 °С до 39,5 °С, среднее значение  $38 \pm 0,5$  °С, медиана – 38,2 °С. Лихорадка возникала на протяжении 37 дней посттрансплантационного периода, в среднем на 8 день (от Д1 до Д37, медиана 7 день). Пневмония, в среднем, была диагностирована на Д+9 (от Д-4 до Д+37). В среднем, воспаление легких продолжалось  $16 \pm 7$  дней (от 2 до 40 дней), медиана – 15 дней.

Основными факторами риска развития пневмонии у больных ЛПЗ после ВДХТ были наличие сопутствующей ХОБЛ (отношение шансов – 12,1667), повышение температуры тела (отношение шансов – 8,4359), развитие синусита в посттрансплантационном периоде (отношение шансов – 4,1138) и проведение ЛТ на область средостения и легких при предшествующем лечении (отношение

шансов – 2,0189). Риск развития инфекционного поражения легких возрастает при сочетании нескольких факторов, так при возникновении лихорадки и синусита пневмония развилась в 8 из 12 случаев (66,7%). Пневмония возникла в 100% случаев при сочетании у одного больного ХОБЛ, синусита и лихорадки. Также были выявлены единичные случаи других комбинаций из 2-3 перечисленных факторов, однако наблюдения, в которых бы имелись все 4 фактора одновременно, в исследуемой группе не встречались.

При анализе данных КТ пациентов с ЛПЗ выделены наиболее часто встречаемые признаки вирусной и грибковой пневмоний.

При вирусной инфекции достоверно чаще, чем при воспалительном процессе другой этиологии, визуализировались такие ранние признаки, как утолщение междольковых (46,7%) и внутридольковых перегородок (33,3%), утолщение перибронхиального интерстиция (53,3%), симптом «матового стекла» (60%), солидные очаги (40%), а также наличие выпота в полости перикарда (40%). При выполнении КТ после 2 дня развития клинической картины пневмонии вышеперечисленные признаки также достоверно чаще встречались при вирусной пневмонии (33,3%, 46,7%, 53,3%, 93,3%, 20%, 66,7% соответственно), за исключением солидных очагов, которые в этот период были более характерны для микоза легких. Обращало на себя внимание, что симптом «булыжной мостовой» (46,7%), ретикулонодулярный рисунок (20%) и очаги по типу «матового стекла» (20%) при повторной КТ оказались специфичными для вирусной инфекции. Также достоверно чаще при вирусной пневмонии отмечались двусторонний гидроторакс объемом более 500 мл (66,7%) и локализация патологических изменений в обоих легких (100%). При инвазивном микозе легких выявлялись хаотичное распределение очагов (28,6%) и симптом гало (35,7%). Однако при КТ больных с грибковой пневмонией в первые 2 дня инфекционного процесса часто встречалось преобладание воспалительных изменений в верхних отделах легких (71,4%), а при более позднем исследовании – солидные очаги (35,7%). Для бактериальной инфекции нижних дыхательных путей отмечены лишь преобладание

распределения изменений в субкортикальных отделах легких (100%) и несколько более частое выявление консолидации паренхимы (60,9%).

Нами была предпринята попытка оценки прогноза и тяжести пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов. Корреляционному анализу подверглись 47 факторов, характеризующие демографические данные, диагноз, жалобы, физикальные, лабораторные и инструментальные данные. Зависимой переменной (критерием) стал риск летального исхода от пневмонии. В блоке с параметрами анамнестических данных и жалоб их влияние на риск летального исхода пневмонии в посттрансплантационном периоде было незначительное. Значение  $p$  превышало 0,05. В блоке с параметрами физикального осмотра с повышением летальности от пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов коррелировало снижение диастолического АД ниже 70 мм рт ст. Значение  $p$  было равно 0,012352. Из лабораторных факторов с повышенным риском развития летального исхода от пневмонии коррелировал уровни СРБ  $\geq 90$  мг/л ( $p=0,007454$ ),  $\text{Na}^+ \leq 135$  ммоль/л ( $p=0,041028$ ) и  $\text{K}^+ \geq 5,5$  ммоль/л ( $p=0,037938$ ). Появление при КТ инфильтративного паттерна ( $p=0,000090$ ) значимо увеличивало риск неблагоприятного прогноза. Этиологический фактор не имел влияния на прогноз посттрансплантационного воспаления легких ( $p \geq 0,05$ )

Для всех выявленных в регрессионном анализе предикторов летальности пневмонии были рассчитаны коэффициенты правдоподобия и прогностические коэффициенты.

Оценка прогноза пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов была проведена согласно балльной системе. Так как при сумме баллов 0-7 летальность составила 0% (таблица 9), а при  $\geq 15$  – 87,5%. Нами была предложена стратификация больных на 3 класса: к I классу отнесены пациенты с количеством баллов 0-7, ко II – 8-14 и к III –  $\geq 15$  баллов.

С целью проверки информативности выделенных классов летальности от пневмонии был предпринят ROC анализ. AUC  $0,986 \pm 0,00994$  [0,906; 1,000],  $p < 0,0001$ , индекс Юдена 0,9286. Чувствительность составила 100% (95% CI 69,2-100), специфичность – 92,86% (95% CI 80,5,6-98,5).

Средний возраст исследуемой выборки составил 40 лет. Это достаточно молодая когорта пациентов. И, вероятно, у лиц пожилого возраста с более отягощенной сопутствующей патологией, эта стратификация будет менее эффективной. Кроме того, постоянная коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия делает неинформативными уровни  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в сумме используемых баллов. На первый план в данной стратификации выходит именно картина КТ, в особенности наличие инфильтративного паттерна (+6 баллов), который в совокупности с маркером воспаления СРБ и необходимо учитывать при оценке тяжести состояния и определении степени риска летального исхода от пневмонии у пациентов в посттрансплантационном периоде.

Учитывая вышеизложенное, была создана новая упрощенная шкала APDD для оценки прогноза и тяжести пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов.

К сожалению, пациенты с суммой баллов предикторов  $\geq 11$  имеют 100%-ный риск летальности. Именно это количество баллов и принято как пороговое при использовании данной шкалы.

Диагностическая информативность APDD для оценки прогноза и тяжести пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов оказалась высокой: чувствительность – 90% (95% CI 55,5-99,75), специфичность – 100% (95% CI 91,59-100, точность – 98,18% (95% CI 89,74-99,95), предсказательная ценность положительного результата – 100%, предсказательная ценность отрицательного результата – 97,67% (95% CI 86,74-99,63).

\*\*\*\*\*

Таким образом, в диссертационной работе проведено изучение анамнестических данных, особенностей клинической картины и результатов лабораторных исследований у больных ЛПЗ с инфекционным поражением легких получивших курс высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. На основании полученных данных выделены факторы риска развития пневмоний.

Также была проанализирована КТ-картина воспалительных изменений в легких у иммунокомпрометированных пациентов с ЛПЗ и выявлены признаки более характерные для бактериальной, вирусной и грибковой пневмоний.

Полученные решения задач позволили создать классы летальности с выделением класса пациентов с вероятностным риском летальности 100%, требующего максимальных затрат материальных ресурсов, денежных средств и врачебно-сестринского внимания.

В качестве рекомендаций по применению результатов врачам для быстрого принятия решения следует рекомендовать использование скоринговых систем, в частности, созданную в диссертационном исследовании шкалу APDD для оценки прогноза и тяжести пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска развития пневмонии у больных лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии были наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (отношение шансов – 12,1667), повышение температуры тела (отношение шансов – 8,4359), развитие синусита в посттрансплантационном периоде (отношение шансов – 4,1138) и проведение ЛТ на область средостения при предшествующем лечении (отношение шансов – 2,0189).

2. По данным КТ при вирусной пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов достоверно чаще встречались такие ранние признаки как: симптом «матового стекла», утолщение внутрилегочного и перибронхиального интерстиция, очаговые изменения, наличие гидроперикарда ( $p < 0,05$ ). При выполнении КТ после 2-го дня развития клинической картины пневмонии помимо вышеперечисленных признаков достоверно чаще определялись двусторонняя локализация патологического процесса и наличие двустороннего гидроторакса объемом более 500 мл ( $p < 0,05$ ), специфичными оказались симптом «булыжной мостовой» ( $p < 0,001$ ), ретикулонодулярный рисунок и очаги по типу «матового стекла» ( $p < 0,05$ ).

При микозе легких достоверно чаще встречаются симптом гало ( $p < 0,01$ ) и хаотичное распределение очагов ( $p < 0,05$ ), кроме того, при раннем исследовании чаще определялось преобладание изменений в верхних отделах легких; при позднем – очаги солидного типа ( $p < 0,05$ ).

При бактериальной инфекции нижних дыхательных путей отмечена тенденция к преобладанию изменений в субкортикальных отделах легких и несколько более частое выявление консолидации паренхимы.

3. Вероятность летального исхода у иммунокомпрометированных пациентов с инфекционными поражениями легких может быть определена с помощью разработанной шкалы для оценки прогноза и тяжести пневмонии, основанной на следующих факторах: диастолическое давление  $\leq 70$  мм рт. ст. ( $p=0,012352$ ), уровень СРБ  $\geq 90$  мг/л ( $p=0,007454$ ), присутствие инфильтративного паттерна при КТ, срок возникновения пневмонии в посттрансплантационном периоде (Д0 – Д+7) ( $p=0,0480$ ). Диагностическая информативность этой шкалы: чувствительность – 90% (95% CI 55,5-99,75), специфичность – 100% (95% CI 91,59-100, точность – 98,18% (95% CI 89,74-99,95), предсказательная ценность положительного результата – 100%, предсказательная ценность отрицательного результата – 97,67% (95% CI 86,74-99,63).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Такие факторы как наличие хронической обструктивной болезни легких, развитие синусита в посттрансплантационном периоде и проведение ЛТ на область средостения при предшествующем лечении следует рассматривать как факторы риска развития пневмонии у больных лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Если при выполнении КТ иммунокомпрометированным пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями в первые два дня появления клинических признаков пневмонии выявлены утолщение междольковых перегородок и перибронхиального интерстиция, частично солидные и солидные очаги, гидроперикард в первую очередь следует предположить вирусную природу инфекционного поражения. При назначении КТ в более поздние сроки в пользу вирусной природы пневмонии свидетельствуют такие признаки как: симптом «матового стекла», утолщение внутридольковых перегородок, симптом «булыжной мостовой», наличие гидроперикарда. Если при КТ выявлены: симптом гало, преобладание изменений в верхних отделах легких (в первых двое суток), хаотичное распределение очагов и очаги солидного типа (при КТ, выполненной после 2 дня появления клинической картины пневмонии) следует предположить грибковую природу инфекционного процесса.

Выявление инфильтративного паттерна при КТ необходимо рассматривать как независимый фактор риска развития летального исхода.

Совокупность клинических, лабораторных и рентгенологических данных, интегрированных в скоринговые системы, дает возможность оценить вероятность риска развития летального исхода. Для оценки прогноза пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов возможно применение шкалы APDD, которая на сегодняшний день является единственной ранговой системой, удобной в практической медицине и основанной как на клинико-лабораторных, так и на инструментальных данных.



## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Состоят в продолжении мониторинга пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями с возникшими у них на фоне депрессии кроветворения воспалительными изменениями в легких, а также в продолжении апробации шкалы для оценки прогноза и тяжести пневмонии у иммунокомпрометированных больных.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ауто-ТГСК	– трансплантация гемопоэтических аутологичных стволовых клеток
БА	– бронхиальная астма
БАЛ	– бронхоальвеолярный лаваж
ВГЧ	– вирус герпеса человека
ВГЧ-6	– вирус герпеса человека 6 типа
ВГЧ-8	– вирус герпеса человека 8 типа
ВДХТ	– высокодозная химиотерапия
ВП	– вирусная пневмония
ВПГ	– вирус простого герпеса
ВЭБ	– вирус Эпштейна-Барр
ГСК	– гемопоэтические стволовые клетки
ЗЛ	– зигомикоз легких
ИАЛ	– инвазивный аспергиллез легких
КТ	– компьютерная томография
ЛПЗ	– лимфопролиферативные заболевания
ЛТ	– лучевая терапия
ЛХ	– лимфома Ходжкина
ММ	– множественная миелома
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НМИ	– нетуберкулезная микобактериальная инфекция
НХЛ	– неходжкинская лимфома
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ПП	– пневмоцистная пневмония
ПХТ	– полихимиотерапия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РГК	– рентгенография грудной клетки
РСВ	– респираторно-синцитиальный вирус

РТПХ	– реакция «трансплантат против хозяина»
СД	– сахарный диабет
СМС	– симптом «матового стекла»
СН	– сердечная недостаточность
СРБ	– С-реактивный белок
ТБ	– туберкулез
ТГСК	– трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ХЛЛ	– хронический лимфолейкоз
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЦМВ	– цитомегаловирус
APDD	– Attenuation, C-reactive Protein, Day, Diastolic blood pressure – инфильтративный паттерн, С-реактивный белок, день (возникновения пневмонии), диагностическое артериальное давление
AUC	– Area Under Curve – площадь под кривой
BEAC	– 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea, Etoposide, 1 $\beta$ -d-Arabinofuranosylcytosine, cyclophosphamide – бис-хлорэтилнитрозомочевина, этопозид, 1-бета-D-арабинофуранозил-2(1H)-пиримидинон, циклофосфамид
BEAM	– 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea, Etoposide, 1 $\beta$ -d-Arabinofuranosylcytosine, Melphalan – бис-хлорэтилнитрозомочевина, этопозид, 1-бета-D-арабинофуранозил-2(1H)-пиримидинон, мелфалан
CBV	– Cyclophosphamide, 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea, Etoposide – циклофосфамид, бис-хлорэтилнитрозомочевина, этопозид
CI	– Confidence interval (доверительный интервал)
CIBMTR	– Center for International Blood and Marrow Transplant Research – Центр международных исследований в области переливания крови и трансплантации костного мозга

- EBMT – European Group for Blood and Marrow Transplantation  
– Европейское общество по трансплантации костного мозга
- EORTC/MSG – European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group  
– Европейская организация по изучению и лечению опухолевых заболеваний и группа по изучению микозов в Национальном институте аллергии и инфекционных заболеваний
- ROC – Receiver Operating Characteristic  
– операционная характеристика приемника

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Технология и методология современного анализа данных / В.П. Боровиков. – Москва: «Горячая линия-Телеком», 2013. – 288 с.
2. Давыдов, М.И. Инфекции в онкологии / М.И. Давыдов, Н.В. Дмитриева. – Москва: Практическая медицина, 2009. – С. 386-388.
3. Климко, Н.Н. Микозы: диагностика и лечение / Н.Н. Климко. – Москва: Ви Джи Групп, 2008. – 336 с.
4. Клинико-лучевая характеристика постперфузионного отёка лёгкого как осложнения изолированной химиоперфузии лёгкого / П.С. Калинин, Е.В. Левченко, А.В. Мищенко [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – № 3. – С. 40-45.
5. Клинические и морфологические особенности течения пневмоний у больных хроническим лимфолейкозом / Ю.С. Ландышев, В.В. Войцеховский, А.А. Григоренко [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2004. – № 18. – С. 20-24.
6. Профилактические режимы ведения больных и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга / С.Н. Абдусаламов, К.Н. Мелкова, Н.В. Горбунова, Т.З. Чернявская // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 21-29.
7. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Д.Т. Абдурахманов, Г.Р. Абузарова, Т.А. Агеева [и др.] // под ред. проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. – Москва: Типография ООО «Буки Веди, 2016. – 324 с.
8. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева. – Москва: ГОЭТАР-МЕдиа, 2013. – 384 с.

9. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекции для адъюнктов и аспирантов / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – Санкт-Петербург: ВмедА, 2005. – 266 с.
10. A population-based analysis of invasive fungal disease in haematology-oncology patients using data linkage of state-wide registries and administrative databases: 2005-2016 / J.C. Valentine, C.O. Morrissey, M.A. Tacey [et al.] // *BMC infectious diseases*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1-11.
11. Adenovirus pneumonia in adults: radiographic and high-resolution CT findings in five patients / S. Chong, K.S. Lee, T.S. Kim [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2006. – Vol. 186, № 5. – P. 1288-1293.
12. Animesh, R. Chest CT Scan Signs: A Few Noteworthy Additions / R. Animesh, S. Vyas // *Chest*. – 2018. – Vol. 153, № 6. – P. 1516-1517.
13. Association between CMV and invasive fungal infections after autologous stem cell transplant in lymphoproliferative malignancies: opportunistic partnership or cause-effect relationship? / F. Marchesi, F. Pimpinelli, E.G. Di Domenico [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 6. – P. 1373.
14. Balletto, E. Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients / E. Balletto, M. Mikulska // *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. Electronic journal*. – 2015. – Vol. 7, № 1. – URL: <http://www.mjhid.org/index.php/mjhid/article/view/2015.045>.
15. Baseline chest computed tomography for early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hemato-oncological patients: A prospective cohort study / R. Bitterman, E. Hardak, M. Raines [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 69, № 10. – P. 1805-1808.
16. Beyond biomarkers: How enhanced CT imaging can improve the diagnostic-driven management of invasive mould disease / M. Stanzani, C. Sassi, G. Battista [et al.] // *Medical mycology*. – 2019. – Vol. 57, Suppl. 3. – P. S274-S286.
17. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis / A. Skiada, C. Lass-Floerl, N. Klimko [et al.] // *Medical mycology*. – 2018. – Vol. 56, Suppl. 1. – P. S93-S101.

18. Chest computed tomography findings in severe influenza pneumonia occurring in neutropenic cancer patients / R.S. Rodrigues, E. Marchiori, F.A. Bozza [et al.] // *Clinics*. – 2012. – Vol. 67, № 4. – P. 313-318.
19. Coelho, L.O.M. Bacterial pneumonia following bone marrow transplantation: HRCT findings / L.O.M. Coelho, T.D. Gasparetto, D.L. Escuissato // *Journal Brasileiro de Pneumologia*. – 2009. – Vol. 35, № 5. – P. 431-435.
20. Community respiratory virus infections in patients with hematologic malignancies / Y. González, R. Martino, N. Rabella [et al.] // *Haematologica*. – 1999. – Vol. 84, № 9. – P. 820-823.
21. Comparison of computed tomographic findings in pulmonary mucormycosis and invasive pulmonary aspergillosis / J. Jung, M.Y. Kim, H.J. Lee [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2015. – Vol. 21, № 7. – P. 684. e11-684. e18.
22. Comparison of CT features of *Aspergillus* and bacterial pneumonia in severely neutropenic patients / C. Bruno, S. Minniti, A. Vassanelli [et al.] // *Journal of thoracic imaging*. – 2007. – Vol. 22, № 2. – P. 160-165.
23. Contrasts between mucormycosis and aspergillosis in oncohematological patients / N. Klimko, S. Khostelidi, O. Shadrivova [et al.] // *Medical mycology*. – 2019. – Vol. 57, Suppl. 2. – P. S138-S144.
24. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections / F.B. Demirkazik, A. Akin, Ö. Uzun [et al.] // *Diagnostic and Interventional Radiology*. – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 75.
25. CT halo sign: the spectrum of pulmonary diseases / Y.R. Lee, Y.W. Choi, K.J. Lee [et al.] // *The British journal of radiology*. – 2005. – Vol. 78, № 933. – P. 862-865.
26. CT-morphological characterization of respiratory syncytial virus (RSV) pneumonia in immune-compromised adults / J.L. Mayer, N. Lehnert, G. Egerer [et al.] // *RöFo*. – 2014. – Vol. 186, № 07. – P. 686-692.
27. CT of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in cases with hematologic malignancy: Comparison of CT features in the group classified by the severity of neutropenia and underlying disease / N. Yanagawa, F. Sakai, N. Doki [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2020. – Vol. 131. – P. 109042.

28. CT of viral lower respiratory tract infections in adults: comparison among viral organisms and between viral and bacterial infections / W.T. Jr Miller, T.J. Mickus, E. Barbosa Jr [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2011. – Vol. 197, № 5. – P. 1088-1095.
29. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: high resolution CT findings / E.L. Gasparetto, S.E. Ono, D. Escuissato [et al.] // *The British journal of radiology*. – 2004. – Vol. 77, № 921. – P. 724-727.
30. Cytomegalovirus pneumonia: high-resolution CT findings in ten non-AIDS immunocompromised patients / J.H. Moon, E.A. Kim, K.S. Lee [et al.] // *Korean journal of radiology*. – 2000. – Vol. 1, № 2. – P. 73-78.
31. Cytomegalovirus pneumonia with progressive lung volume loss / Y. Shionoya, H. Kasai, J. Terada [et al.] // *The American journal of case reports*. – 2018. – Vol. 19. – P. 1393.
32. Diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients / F. Reichenberger, J.M. Habicht, A. Gratwohl [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2002. – Vol. 19, № 4. – P. 743-755.
33. Diagnostic performance of procalcitonin, presepsin, and C-reactive protein in patients with hematological malignancies / Y. Ebihara, K. Kobayashi, A. Ishida [et al.] // *Journal of clinical laboratory analysis*. – 2017. – Vol. 31, № 6. – P. e22147.
34. Differences and similarities of cytomegalovirus and pneumocystis pneumonia in HIV-negative immunocompromised patients–thin section CT morphology in the early phase of the disease / M.N. Vogel, H. Brodoefel, T. Hierl [et al.] // *The British journal of radiology*. – 2007. – Vol. 80, № 955. – P. 516-523.
35. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT / C.P. Heussel, H.U. Kauczor, G. Heussel [et al.] // *American journal of roentgenology*. – 1997. – Vol. 169, № 5. – P. 1347-1353.
36. Evans, S.E. Pneumonia in the neutropenic cancer patient / S.E. Evans, D.E. Ost // *Current opinion in pulmonary medicine*. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 260.



37. Franquet, T. High-resolution computed tomography (HRCT) of lung infections in non-AIDS immunocompromised patients / T. Franquet // *European radiology*. – 2006. – Vol. 16, № 3. – P. 707-718.
38. Franquet, T. Thin-section CT findings in 32 immunocompromised patients with cytomegalovirus pneumonia who do not have AIDS / T. Franquet, K.S. Lee, N.L. Muller // *American Journal of Roentgenology*. – 2003. – Vol. 181, № 4. – P. 1059-1063.
39. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients / M.M. Leeflang, Y.J. Debets-Ossenkopp, C.E. Visser [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. – Vol. 2015. – P. CD007394.
40. Galactomannan does not precede major signs on a pulmonary computerized tomographic scan suggestive of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies / M. Weisser, C. Rausch, A. Droll [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2005. – Vol. 41, № 8. – P. 1143-1149.
41. Goo, J.M. CT of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections / J.M. Goo, J.G. Im // *Radiologic Clinics of North America*. – 2002. – Vol. 40, № 1. – P. 73-87.
42. Green, M.L. Viral Pneumonia in Patients with Hematopoietic Cell Transplantation and Hematologic Malignancies / M.L. Green // *Clinics in chest medicine*. – 2017. – Vol. 38, № 2. – P. 295-305.
43. Harris, B. Diagnostic evaluation of pulmonary abnormalities in patients with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplantation / B. Harris, A.I. Geyer // *Clinics in chest medicine*. – 2017. – Vol. 38, № 2. – P. 317-331.
44. Herpes-Simplex-Virus 1 pneumonia in the immunocompromised host: High-resolution CT patterns in correlation to outcome and follow-up / H. Brodoefel, M. Vogel, D. Spira [et al.] // *European journal of radiology*. – 2012. – Vol. 81, № 4. – P. 415-420.
45. Heussel, C.P. Pneumonia in neutropenic patients / C.P. Heussel, H.U. Kauczor, A.J. Ullmann // *European radiology*. – 2004. – Vol. 14, № 2. – P. 256-271.

46. High-resolution CT findings of respiratory syncytial virus pneumonia after bone marrow transplantation / E.L. Gasparetto, D.L. Escuissato, E. Marchiori [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2004. – Vol. 182, № 5. – P. 1133-1137.
47. Hope, W.W. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis / W.W. Hope, T.J. Walsh, D.W. Denning // *The Lancet infectious diseases*. – 2005. – Vol. 5, № 10. – P. 609-622.
48. Human metapneumovirus (HMPV) associated pulmonary infections in immunocompromised adults—Initial CT findings, disease course and comparison to respiratory-syncytial-virus (RSV) induced pulmonary infections / R. Syha, R. Beck, J. Hetzel [et al.] // *European journal of radiology*. – 2012. – Vol. 81, № 12. – P. 4173-4178.
49. Husain, A.N. *Thoracic Pathology: A Volume in the High Yield Pathology Series* / A.N. Husain. – Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2012 – 1st ed.– 624 p.
50. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign / R.E. Greene, H.T. Schlamm, J.-W. Oestmann [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2007. – Vol. 44, № 3. – P. 373-379.
51. Imaging in haematopoietic stem cell transplantation / A. Evans, C.G. Steward, I.D. Lyburn [et al.] // *Clinical radiology*. – 2003. – Vol. 58, № 3. – P. 201-214.
52. Imaging of pneumonias and other thoracic complications after hematopoietic stem cell transplantation / G.S. Shroff, E.M. Marom, C. Wu [et al.] // *Current problems in diagnostic radiology*. – 2019. – Vol. 48, № 4. – P. 393-401.
53. Imaging of pulmonary tuberculosis / P. Van Dyck, F.M. Vanhoenacker, P. Van den Brande [et al.] // *European radiology*. – 2003. – Vol. 13, № 8. – P. 1771-1785.
54. Impact of clinical data on chest radiography sensitivity in detecting pulmonary abnormalities in immunocompromised patients with suspected pneumonia / L. Cereser, C. Zuiani, G. Graziani [et al.] // *La radiologia medica*. – 2010. – Vol. 115, № 2. – P. 205-214.
55. Importance of digital thoracic radiography in the diagnosis of pulmonary infiltrates in patients with bone marrow transplantation during aplasia / C. Weber, R. Maas, P. Steiner [et al.] // *RoFo*. – 1999. – Vol. 171, № 4. – P. 294-301.

56. Infectious chest complications in haematological malignancies / S. Bommart, A. Bourdin, A. Makinson [et al.] // *Diagnostic and interventional imaging*. – 2013. – Vol. 94, № 2. – P. 193-201.
57. Infectious pulmonary nodules in immunocompromised patients: usefulness of computed tomography in predicting their etiology / T. Franquet, S. Rodriguez, R. Martino [et al.] // *Journal of computer assisted tomography*. – 2003. – Vol. 27, № 4. – P. 461-468.
58. Intrathoracic complications following allogeneic bone marrow transplantation: CT findings / N.J. Graham, N.L. Müller, R. Miller [et al.] // *Radiology*. – 1991. – Vol. 181, № 1. – P. 153-156.
59. Invasive pulmonary aspergillosis: frequency and meaning of the “hypodense sign” on unenhanced CT / M. Horger, H. Einsele, U. Schumacher [et al.] // *The British journal of radiology*. – 2005. – Vol. 78, № 932. – P. 697-703.
60. Is it time to include CT “reverse halo sign” and qPCR targeting Mucorales in serum to EORTC-MSG Criteria for the diagnosis of pulmonary mucormycosis in leukemia patients? / D. Caillot, S. Valot, I. Lafon [et al.] // *Open forum infectious diseases*. – 2016. – Vol. 3, № 4. – P. 190.
61. Kotloff, R.M. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation / R.M. Kotloff, V.N. Ahya, S.W. Crawford // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2004. – Vol. 170, № 1. – P. 22-48.
62. Kousha, M. Pulmonary aspergillosis: a clinical review / M. Kousha, R. Tadi, A.O. Soubani // *European Respiratory Review*. – 2011. – Vol. 20, № 121. – P. 156-174.
63. Lin, E. Pulmonary mucormycosis: clinical features and outcomes / E. Lin, T. Moua, A.H. Limper // *Infection*. – 2017. – Vol. 45. – P. 443-448.
64. Ljungman P. Respiratory virus infections in stem cell transplant patients: the European experience / P. Ljungman // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2001. – Vol. 7, № 12. – P. 5S-7S.
65. Low-dose computed tomography in assessment of pulmonary abnormalities in children with febrile neutropenia suffering from malignant diseases / U. Zaleska-

- Dorobisz, C. Olchowy, M. Łasecki [et al.] // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. – 2017. – Vol. 26, № 4. – P. 695-701.
66. Marchiori, E. Importance of the reversed halo sign for diagnosis of mucormycosis / E. Marchiori, B. Hochegger, G. Zanetti // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 20, № 5. – P. 538.
67. Marom, E.M. Imaging studies for diagnosing invasive fungal pneumonia in immunocompromised patients / E.M. Marom, D.P. Kontoyiannis // *Current opinion in infectious diseases*. – 2011. – Vol. 24, № 4. – P. 309-314.
68. Maschmeyer, G. Pneumonia in febrile neutropenic patients: radiologic diagnosis / G. Maschmeyer // *Current opinion in oncology*. – 2001. – Vol. 13, № 4. – P. 229-235.
69. MR imaging of pneumonia in immunocompromised patients: comparison with helical CT / C.C. Leutner, J. Gieseke, G. Lutterbey [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2000. – Vol. 175, № 2. – P. 391-397.
70. MRI of pneumonia in immunocompromised patients: comparison with CT / A. Ekinici, T.Y. Uçarkuş, A. Okur [et al.] // *Diagnostic and Interventional Radiology*. – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 22.
71. Oikonomou, A. Radiographic and high-resolution CT findings of influenza virus pneumonia in patients with hematologic malignancies / A. Oikonomou, N. Müller, S. Nantel // *American Journal of Roentgenology*. – 2003. – Vol. 181, № 2. – P. 507-511.
72. Periselneris, J. A clinical approach to respiratory disease in patients with hematological malignancy, with a focus on respiratory infection / J. Periselneris, J.S. Brown // *Medical mycology*. – 2019. – Vol. 57, Suppl. 3. – P. S318-S327.
73. Pneumonia in allogeneic stem cell transplantation recipients: a multicenter prospective study / M. Aguilar-Guisado, M. Jiménez-Jambrina, I. Espigado [et al.] // *Clinical transplantation*. – 2011. – Vol. 25, № 6. – C. 629-638.
74. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer / G. Chamilos, E.M. Marom, R.E. Lewis [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2005. – Vol. 41, № 1. – P. 60-66.

75. Pretransplant serum ferritin and C-reactive protein as predictive factors for early bacterial infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation / J. Kanda, C. Mizumoto, T. Ichinohe [et al.] // *Bone marrow transplantation*. – 2011. – Vol. 46, № 2. – P. 208-216.
76. Prevalence of the reversed halo sign in neutropenic patients compared with non-neutropenic patients: Data from a single-centre study involving 27 patients with pulmonary mucormycosis (2003-2016) / J. Bourcier, P.M. Heudes, F. Morio [et al.] // *Mycoses*. – 2017. – Vol. 60, № 8. – P. 526-533.
77. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database / D.P. Kontoyiannis, K.A. Marr, B.J. Park [et al.,.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 50, № 8. – P. 1091-1100.
78. Pulmonary complications following bone marrow transplantation / T.M. Wah, H.A. Moss, R.J. Robertson [et al.] // *The British Journal of Radiology*. – 2003. – Vol. 76, № 906. – P. 373-379.
79. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: clinical and radiographic findings / A.N. Leung, M.V. Gosselin, C.H. Napper [et al.] // *Radiology*. – 1999. – Vol. 210, № 3. – P. 699-710.
80. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients / D.L. Escuissato, E.L. Gasparetto, E. Marchiori [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2005. – Vol. 185, № 3. – P. 608-615.
81. Pulmonary infections in the late period after allogeneic bone marrow transplantation: chest radiography versus computed tomography / G. Schueller, W. Matzek, P. Kalhs [et al.] // *European journal of radiology*. – 2005. – Vol. 53, № 3. – P. 489-494.
82. Radiologic findings of *Fusarium* pneumonia in neutropenic patients / C. Sassi, M. Stanzani, R.E. Lewis [et al.] // *Mycoses*. – 2017. – Vol. 60, № 2. – P. 73-78.
83. Raju, S. Chest CT signs in pulmonary disease: a pictorial review / S. Raju, S. Ghosh, A.C. Mehta // *Chest*. – 2017. – Vol. 151, № 6. – P. 1356-1374.

84. Reduced mortality of cytomegalovirus pneumonia after hematopoietic cell transplantation due to antiviral therapy and changes in transplantation practices / V. Erard, K.A. Guthrie, S. Seo [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 61, № 1. – P. 31-39.
85. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center / R.F. Chemaly, S. Ghosh, G.P. Bodey [et al.] // *Medicine*. – 2006. – Vol. 85, № 5. – P. 278-287.
86. Reversed halo sign in active pulmonary tuberculosis: criteria for differentiation from cryptogenic organizing pneumonia / E. Marchiori, G. Zanetti, K.L. Irion [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2011. – Vol. 197, № 6. – P. 1324-1327.
87. Reversed halo sign in invasive fungal infections: criteria for differentiation from organizing pneumonia / E. Marchiori, E.M. Marom, G. Zanetti [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 142, № 6. – P. 1469-1473.
88. Reversed halo sign in invasive pulmonary fungal infections / H. Wahba, M. Truong, X. Lei [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2008. – Vol. 46, № 11. – P. 1733-1737.
89. Reversed halo sign on computed tomography: state-of-the-art review / E. Marchiori, G. Zanetti, B. Hochhegger [et al.] // *Lung*. – 2012. – Vol. 190, № 4. – P. 389-394.
90. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group / B. De Pauw, T.J. Walsh, J.P. Donnelly [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2008. – Vol. 46, № 12. – P. 1813-1821.
91. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant / B. Afessa, R.M. Abdulai, W.K. Kremers [et al.] // *CHEST Journal*. – 2012. – Vol. 141, № 2. – P. 442-450.
92. Risk factors for pulmonary tuberculosis in bone marrow transplant recipients / M.S. Ip, K.Y. Yuen, P.C. Woo [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 1998. – Vol. 158, № 4. – P. 1173-1177.

93. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients / D. Caillot, L. Mannone, B. Cuisenier [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2001. – Vol. 7. – P. 54-61.
94. Roy, V. Routine chest radiography for the evaluation of febrile neutropenic patients after autologous stem cell transplantation / V. Roy, L.I. Ali, G.B. Selby // *American journal of hematology*. – 2000. – Vol. 64, № 3. – P. 170-174.
95. Society, J.R. Pneumonia in immunocompromised patients / J.R. Society // *Respirology (Carlton, Vic.)*. – 2009. – Vol. 14. – P. S44-S50.
96. Somboonwit, C. Diagnostic methodologies for invasive fungal infections in hematopoietic stem-cell transplant recipients / C. Somboonwit, J.N. Greene // *Seminars in respiratory infections*. – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 151-157.
97. Soubani, A.O. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis / A.O. Soubani, P.H. Chandrasekar // *Chest Journal*. – 2002. – Vol. 121, № 6. – P. 1988-1999.
98. Sullivan, T. The reversed halo sign and mucormycosis / T. Sullivan, M. Rana // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 19, № 12. – P. 1379.
99. Surveillance of nosocomial sepsis and pneumonia in patients with a bone marrow or peripheral blood stem cell transplant: a multicenter project / M. Dettenkofer, S. Wenzler-Röttele, R. Babikir [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2005. – Vol. 40, № 7. – P. 926-931.
100. Tesla proton MRI for the diagnosis of pneumonia/lung infiltrates in neutropenic patients with acute myeloid leukemia: initial results in comparison to HRCT / U.I. Attenberger, J.N. Morelli, T. Henzler [et al.] // *European journal of radiology*. – 2014. – Vol. 83, № 1. – P. 61-66.
101. The accuracy of serum galactomannan assay in diagnosing invasive pulmonary aspergillosis / S.A. Sarrafzadeh, A.H. Rafati, M. Ardalani [et al.] // *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2010. – Vol. 9, № 3. – P. 149.
102. The clinical role of procalcitonin in hematopoietic SCT / J. Koya, Y. Nannya, M. Ichikawa, M. Kurokawa // *Bone marrow transplantation*. – 2012. – Vol. 47, № 10. – P. 1326-1331.

103. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study / L. Pagano, M. Caira, A. Candoni [et al.] // *Haematologica*. – 2006. – Vol. 91, № 8. – P. 1068-1075.
104. The human metapneumovirus: a case series and review of the literature / S. Shahda, W.G. Carlos, P.J. Kiel [et al.] // *Transplant Infectious Disease*. – 2011. – Vol. 13, № 3. – P. 324-328.
105. The reversed halo sign as the initial radiographic sign of pulmonary zygomycosis / A. Busca, G. Limerutti, F. Locatelli [et al.] // *Infection*. – 2012. – Vol. 40, № 1. – P. 77- 80.
106. The reversed halo sign: pathognomonic pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia? / C. Legouge, D. Caillot, M.L. Chrétien [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2014. – Vol. 58, № 5. – P. 672-678.
107. Thin-section CT findings in hematopoietic stem cell transplantation recipients with respiratory virus pneumonia / T. Franquet, S. Rodriguez, R. Martino [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2006. – Vol. 187, № 4. – P. 1085-1090.
108. Thoracic CT findings of novel influenza A (H1N1) infection in immunocompromised patients / B.M. Elicker, B.S. Schwartz, C. Liu [et al.] // *Emergency radiology*. – 2010. – Vol. 17, № 4. – P. 299-307.
109. Vakil, E. Viral pneumonia in patients with hematologic malignancy or hematopoietic stem cell transplantation / E. Vakil, S.E. Evans // *Clinics in chest medicine*. – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 97-111.
110. Viral pneumonia after hematopoietic stem cell transplantation: high-resolution CT findings / J.P. Kanne, J.D. Godwin, T. Franquet [et al.] // *Journal of thoracic imaging*. – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 292-299.
111. Webb, W.R. High-resolution CT of the lung / W.R. Webb, N.L. Muller, D.P. Naidich. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – 3rd ed. – 688 p.
112. Wong, J.L. Bacterial pneumonia in patients with cancer: novel risk factors and management / J.L. Wong, S.E. Evans // *Clinics in chest medicine*. – 2017. – Vol. 38, № 2. – P. 263-277.



113. Worthy, S. Acute lung disease in the immunocompromised host: differential diagnosis at high-resolution CT / S. Worthy, E.Y. Kang, N.L. Müller // *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. – 1995. – Vol. 16, № 5. – P. 353-360.
114. Young, A.Y. Fungal pneumonia in patients with hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplantation / A.Y. Young, M.M.L. Juarez, S.E. Evans // *Clinics in chest medicine*. – 2017. – Vol. 38, № 3. – P. 479-491.