

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук **Кулева Светлана Александровна**

доктор медицинских наук **Мищенко Андрей Владимирович**

Официальные оппоненты:

Ильин Николай Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник отдела фундаментальных исследований

Бойков Игорь Валерьевич – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, заместитель начальника кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики

Ведущее научное учреждение: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Защита состоится «___» _____ 2021 г. в ____ ч на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н. Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте: <http://www.niioncologii.ru> и на официальном сайте ВАК

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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). В структуре инфекционных осложнений преобладают поражения легких, частота развития которых варьирует в пределах от 13 до 80% (Vommart S., 2013; Evans S.E., 2017; Lin E., 2017; Wong J.L., 2017). Смертность, ассоциированная с пневмонией у данной группы больных, колеблется от 20 до 90% (Vommart S., 2013; Evans S.E., 2017; Wong J.L., 2017). 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 (Ландышев Ю.С., Войцеховский В.В., 2004; Давыдов М.И., Дмитриева Н.В., 2009).

По мнению подавляющего большинства авторов, компьютерная томография (КТ) является «золотым стандартом» в исследовании пациентов с подозрением на пневмонию. 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. Таким образом, изучение КТ 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; 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 (Давыдов М.И., Дмитриева Н.В., 2009). 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 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 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 (ауто-ТГСК).

Научная новизна исследования

Впервые на большом клиническом материале изучены клинические и лабораторные особенности течения инфекционных поражений легких у пациентов с ЛПЗ после проведения ВДХТ с ауто-ТГСК и выявлены факторы риска развития и неблагоприятного исхода от данных осложнений.

Описана КТ-семиотика инфекционных поражений легких у иммунокомпрометированных пациентов с ЛПЗ 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 ЛПЗ с миелосупрессией после ВДХТ с ауто-ТГСК.

Выявлены рентгенологические признаки инфекционных поражений легких наиболее часто встречающиеся при бактериальной, вирусной и грибковой пневмонии у больных ЛПЗ с миелосупрессией после ВДХТ с ауто-ТГСК, 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 корректирующие 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. 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 ЛПЗ после ВДХТ 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 ЛПЗ после ВДХТ ауто-ТГСК.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. 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: Заседание Санкт-Петербургского радиологического общества (Санкт-Петербург, 2017, 2019); IX Невский радиологический форум (Санкт-Петербург, 2017);

Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2017); European Congress of Radiology, scientific report – «CT findings in the differential diagnosis of pulmonary infections in severely neutropenic patients» (Vienna, Austria, 2018); Конференция «Риск – адаптированная терапия лимфомы Ходжкина у детей и подростков» (Санкт-Петербург, 2018); VI Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология» (Санкт-Петербург, 2019); Научно-практическая конференция «Экспертные технологии КТ в онкологии: как мы это делаем» (Санкт-Петербург, 2019).

По теме диссертации опубликовано 11 научных изданий, в том числе в 6 статей, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных изданиях, 5 – 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с февраля 2013 г. по апрель 2019 г. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 174 пациентам с ЛПЗ 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.

Диагноз устанавливался на основании гистологического, иммуногистохимического, цитогенетического и молекулярного биологического исследований лимфатического узла и/или органа при экстранодальном поражении. Количество больных неходжкинской лимфомой (НХЛ) составило 78 человек (39%), лимфомой Ходжкина (ЛХ) – 57 (28,5%) и (множественной миеломой (ММ) – 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 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).

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 - 512×512 элемента, напряжение рентгеновского излучения 120 кВ, сила тока – от 190 до 450 мА, толщина среза была 1-2 мм.

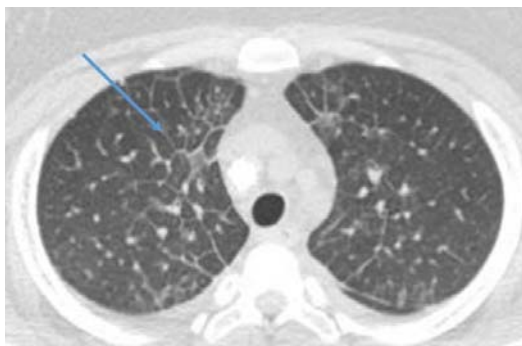
КТ груди выполнялась всем пациентам с подозрением на инфекционный процесс в первые 48 часов возникновения симптомов. В случае выявления патологических изменений контрольная КТ проводилась через 2-9 дней в зависимости от клинической ситуации.

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. 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 ДНАР (дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин), ДНАР-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.

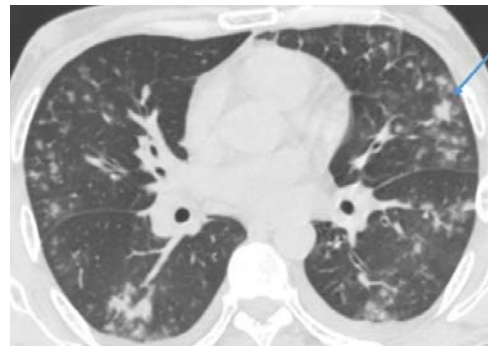
Таким образом, были оценены данные 52 больных с пневмониями, среди которых мужчин было 31 (59,6%), женщин – 21 (40,4%). Средний возраст пациентов составил 41 год (от 18 до 67 лет), медиана возраста – 43 года.

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 «бульжной мостовой», ретикулонодулярный рисунок, симптом «дерево в почках», очаги. Все выявленные изменения были оценены по локализации, кроме того отмечалось наличие гидроперикарда и гидроторакса, а также объем и характер распределения последнего. Очаговые изменения характеризовались по локализации, структуре и по количеству: единичные (до 3), немногочисленные (3-10) и многочисленные (более 10); по размеру: от 1 до 30 мм. Все КТ признаки были объединены в паттерны (рисунок 1): интерстициальный (утолщение внутри- и междольковых перегородок, утолщение

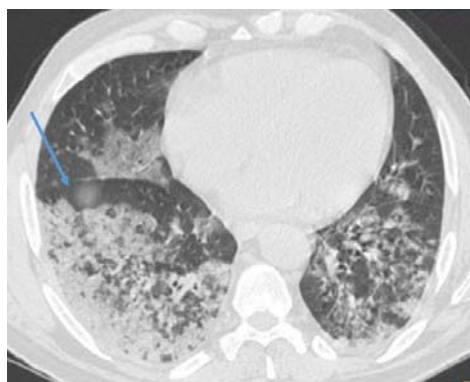
перибронхиального интерстиция), нодулярный (солидные и частично солидные очаги, очаги по типу «матового стекла», центрилобулярные очаги и симптом «дерево в почках»), инфильтративный (консолидация, уплотнение паренхимы по типу «матового стекла», симптом «воздушной бронхографии»).



Интерстициальный паттерн



Нодулярный



Инфильтративный

Рисунок 1 – КТ-семиотика пневмонии у пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК

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.

При ЛХ и НХЛ показаниями для проведения ВДХТ с ауто-ТГСК являлись рецидив заболевания и первично-рефрактерное течение. В основном использовался режим ВЕАМ. 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 1 представлены режимы кондиционирования ВДХТ.

Таблица 1 – Режимы кондиционирования

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

Все необходимые данные были внесены в базу Microsoft Exell, далее анализ проводился с использованием пакета программ Statistica Version 10 (StatSoft, USA). Для качественных параметров определялись абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачам исследования группах. Сравнение их частотных характеристик проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса, критерия Фишера, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для описания количественных показателей 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 χ^2 и модуля ANOVA. Результаты исследования были представлены графическими изображениями с использованием пакетов Microsoft Exell, Microsoft ® PowerPoint 2016 и Medcalc», версия 12.2.1.0 (Zweig M.H., 1993).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинические особенности пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов

После проведения ВДХТ с ауто-ТГСК пневмония была диагностирована у 52 (21,2%) больных. Общая характеристика пациентов с пневмониями представлена в таблице 2. Мужчин было 24 (46,2 %), женщин – 28 (53,8 %). Соотношение по полу – 1: 1,2. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 40 год (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. 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.

Таблица 2 – 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
СН	5	9,6
Грибковые инфекции	2	3,8
Пневмония	9	17,3
ЛТ в анамнезе		
Легкие	–	–
Средостение	14	34,1

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 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 ± 13 уд в мин. Среднее значение ЧД составило 17 ± 8 в мин (размах от 12 до 28). Систолическое давление не превышало 135 мм рт. ст. (от 95 до 135 мм рт. ст.), среднее значение – 116 ± 10 мм рт. ст. Среднее значение диастолического давления составило 72 ± 8 мм рт. ст. (размах от 60 до 92 мм рт. ст.). Температура пациентов колебалась от $36,6$ °С до $39,5$ °С, среднее значение $38 \pm 0,5$ °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 ± 7 дней (от 2 до 40 дней), медиана – 15 дней.

Лабораторные особенности пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов

Число лейкоцитов 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 – $0,1 \times 10^6/\text{л}$. Уровень нейтрофилов составил $0,8 \pm 0,1 \times 10^6/\text{л}$ (размах от 0 до $8,9 \times 10^6/\text{л}$), медиана – $0,1 \times 10^6/\text{л}$. 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 – $2,6 \times 10^{12}/\text{л}$. Уровень гемоглобина колебался от 38 г/л до 123 г/л, среднее значения – 82 ± 12 г/л, медиана – 80 г/л. Значение гематокрита колебалось от 17 до 34%, среднее значение составило 23,8 %. 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 – $36,9 \times 10^6/\text{л}$. Уровень альбумина был в пределах 28,6-46,7 г/л, среднее значение – $36,6 \pm 4$ г/л, медиана – 36,9 г/л. Значения билирубина были в диапазоне от 47 до 73 ммоль/л, среднее значение – 55 ± 6 ммоль/л, медиана – 53 ммоль/л. Значения аланинаминотрансферазы колебались от 1,7 до 163 Ед/л, среднее значение – $26,1 \pm 12,5$ Ед/л, медиана – 16,3 Ед/л. Показатель

аспартатаминотрансферазы составил 25 ± 9 Ед/л (размах от 8,4 до 171,1 Ед/л), медиана значения – 18,6 Ед/л. 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. Значения мочевины варьировали от 1 до 10,8 ммоль/л, среднее значение составило $4,0 \pm 2$ ммоль/л, медиана – 3,5 ммоль/л. Среднее значение креатинина составило $77,6 \pm 23$ мкмоль/л (от 46 до 153 мкмоль/л), медиана – 71,5 мкмоль/л. Уровень щелочной фосфатазы был в пределах 26-149 Ед/л, среднее значение составляло 66 ± 36 Ед/л, медиана – 56 Ед/л. Лактатдегидрогеназа была в пределах 100-385 Ед/л, среднее значение – $184,8 \pm 72$ Ед/л, медиана – 167 Ед/л. Среднее значение α -амилазы было 50 ± 37 Ед/л (от 11 до 164 Ед/л), медиана – 47 Ед/л. 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. Уровень Na^+ варьировал от 126 до 146,7 ммоль/л, среднее значение составляло 139 ± 2 , моль/л, медиана – 139,6 ммоль/л. Диапазон K^+ был от 1,9 до 4,8 ммоль/л, среднее значение – $3,6 \pm 0,7$ ммоль/л, медиана – 3,7 ммоль/л. Среднее значение Cl^- составило $103,9 \pm 4$ ммоль/л (от 96,1 до 114,2 ммоль/л), медиана – 103,4 ммоль/л.

*КТ картина и этиологическая структура инфекционных легочных осложнений
у больных ЛПЗ*

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. Среди бактерий, являющихся этиотропным фактором, преобладали стафилококки, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Среди грибковой пневмонии преобладал инвазивный аспергиллез легких (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 (респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа и др.) и вирусов, для которых характерна реактивация инфекционного процесса (герпесвирус человека 6 типа, цитомегаловирус).

Сведения о встречаемости различных КТ-признаков при инфекционных воспалительных процессах в легких при первичном исследовании приведены в таблице 3. При повторной КТ частота обнаружения различных рентгенологических признаков несколько изменилась (таблица 4).

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%) (таблица 3). 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 «бульжной 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%) (таблица 4). 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%) (таблицы 3,4). 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%) (таблицы 3,4).

Таблица 3 – 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 отделов	23	100	12	80	13	92,9	p<0,08

Таблица 4 – 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

Факторы риска развития пневмонии у больных ЛПЗ после ВДХТ с ауто-ТГСК

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 и легких в анамнезе и суммарная очаговая доза, наличие перенесённого микоза легких и пневмонии, сопутствующие заболевания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет; развитие стоматита, синусита, энтероколита, длительность тромбоцито- и нейтропении 3 и 4 степени, наличие и время возникновения лихорадки. 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) (рисунок 2).

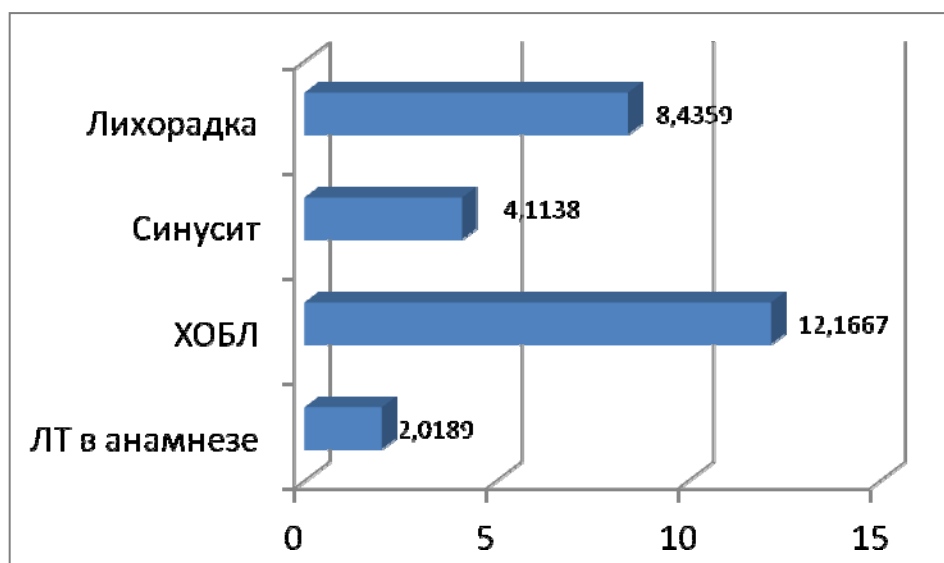


Рисунок 2 – Отношение шансов факторов риска развития пневмонии у больных ЛПЗ после ВДХТ с ауто-ТГСК

Факторы риска летального исхода пневмонии у больных ЛПЗ после ВДХТ с последующей ауто-ТГСК

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 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 мм/ч ($p=0,007454$), $Na^+\leq$ 135 ммоль/л ($p=0,041028$) и $K^+\geq$ 5,5 ммоль/л ($p=0,037938$). При ROC-анализе значимо увеличивал риск смерти от пневмонии в посттрансплантационном периоде день диагностирования воспаления легких (D0 – D+7) ($p=0,0480$). Появление при КТ инфильтративного паттерна ($p=0,000090$) значимо увеличивало риск неблагоприятного прогноза. Этиологический фактор не имел влияния на прогноз посттрансплантационного воспаления легких ($p\geq 0,05$).

*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 5).

Таблица 5 – 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 мм/ч	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 была проведена согласно балльной системе. Так как при сумме баллов 0-7 летальность составила 0%, а при ≥ 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 – ≥ 15 баллов (таблица 6).

Таблица 6 – Классы риска летальности от пневмонии

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

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).

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 Na^+ и 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 (таблица 7).

Таблица 7 – Шкала APDD для оценки прогноза и тяжести пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов

Аббревиатура	Критерий	Баллы
[A]ttenuation	Инфильтративный паттерн	+6
C-reactive [p]rotein	СРБ ≥ 90 мм/ч	+4
[D]ay	День возникновения пневмонии (D0-D+7)	+3
[D]iastolic blood pressure	Диастолическое АД	+2

К сожалению, пациенты с суммой баллов предикторов ≥ 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).

В таблице 8 представлена клиническая классификация тяжести иммунокомпрометированных пациентов.

Таблица 8 – Клиническая классификация тяжести иммунокомпрометированных пациентов.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в диссертационной работе проведено изучение анамнестических данных, особенностей клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных исследований у больных ЛПЗ с инфекционным поражением легких получивших курс ВДХТ с ауто-ТГСК. 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.

Перспективы дальнейшей разработки состоят в продолжении мониторинга пациентов с ЛПЗ 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.

ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска развития пневмонии у больных ЛПЗ после ВДХТ 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 ≤ 70 мм рт. ст. ($p=0,012352$), уровень СРБ ≥ 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 ЛПЗ после ВДХТ с ауто-ТГСК.

Если при выполнении КТ иммунокомпрометированным пациентам с ЛПЗ 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Косичкина, А.Б. КТ в ранней диагностике инфекционных поражений легких у пациентов с лимфомами после высокодозной химиотерапии / А.Б. Косичкина, И.А. Буровик, С.М. Алексеев, И.С. Зюзгин, А.В. Мищенко // Белые ночи: III Петербургский международный онкологический форум. Сборник научных работ. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 124-125.
2. Косичкина, А.Б. Особенности КТ-семиотики нейтропенического колита у больных лимфопрлиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии / А.Б. Косичкина, И.А. Буровик, А.В. Мищенко, М.В. Васильев // Белые ночи: III Петербургский международный онкологический форум. Сборник научных работ. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 104-105.
3. **Харченко, Е.В.** Дифференциальная диагностика лимфом средостения: Взгляд онколога и патолога / Е.В. Харченко, А.С. Артемьева, Т.Ю. Семиглазова, А.Б. Косичкина // Медицинский совет. – 2017. – № 6. – С. 124-131.
4. **Чудиновских, Ю.А.** Клинические, лабораторные и рентгенологические особенности инвазивного аспергиллеза у больных В-клеточными лимфомами / Ю.А. Чудиновских, Т.Ю. Семиглазова, Н.Н. Клишко, А.Б. Косичкина // Медицинский совет. – 2017. – № 6. – С. 140-145.
5. Косичкина, А.Б. Компьютерная томография в дифференциальной диагностике инфекционных поражений легких у онкогематологических пациентов с нейтропенией / А.Б. Косичкина, И.А. Буровик, А.В. Мищенко, С.А. Кулева, Ю.А. Чудиновских // Тезисы неевского радиологического форума. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 86-87.
6. Косичкина, А.Б. Лучевая диагностика инфекционных поражений легких у пациентов с онкогематологическими заболеваниями / А.Б. Косичкина, А.В. Мищенко, С.А. Кулева, И.А. Буровик, Ю.А. Чудиновских, Е.В. Харченко, И.А. Зюзгин, С.М. Алексеев // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – № 2. – С. 13-20.

7. **Косичкина, А.Б. Роль КТ в диагностике легочного мукормикоза / А.Б. Косичкина, А.В. Мищенко, С.А. Кулева, Г.Н. Доровских, И.А. Буровик, А.С. Артемьева, А.С. Петрова, С.А. Гарибян, Н.В. Бойко, К.С. Козырева, П.С. Калинин // Медицинская визуализация. – 2018. – № 5. – С. 45-55.**
8. **Доровских, Г.Н. Возможности мультисрезовой компьютерной томографии в диагностике нозокомиальной пневмонии пациентов отделений реаниматологии и интенсивной терапии / Г.Н. Доровских, С.С. Седельников, А.В. Гребенникова, Д.А. Сулим, А.Б. Косичкина // Радиология-практика – 2019. – № 2. – С. 6-20.**
9. **Косичкина, А.Б. Возможности дифференциальной диагностики инфекционных поражений легких у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями по данным компьютерной томографии / А.Б. Косичкина, А.В. Мищенко, С.А. Кулева., В.В. Данилов // Белые ночи: VI Петербургский международный онкологический форум. Сборник научных работ. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 399.**
10. **Косичкина, А.Б. КТ в диагностике инфекционных поражений легких у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после химиотерапии / А.Б. Косичкина, А.В. Мищенко, С.А. Кулева., В.В. Данилов // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 59-67.**
11. **Kosichkina, A. CT findings in the differential diagnosis of pulmonary infections in severely neutropenic patients / A. Kosichkina [et al.] // ECR 2018. – 2018. – doi: 10.1594/ecr2018/C-1687.**

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ауто-ТГСК	– трансплантация гемопоэтических аутологичных стволовых клеток
БА	– бронхиальная астма
БАЛ	– бронхоальвеолярный лаваж
ВГЧ-6	– вирус герпеса человека 6
ВДХТ	– высокодозная химиотерапия
ВПГ	– вирус простого герпеса
ИАЛ	– инвазивный аспергиллез легких
КТ	– компьютерная томография
ЛПЗ	– лимфопролиферативные заболевания.
ЛТ	– лучевая терапия
ЛХ	– лимфома Ходжкина
ММ	– множественная миелома
НХЛ	– неходжкинская лимфома
РСВ	– респираторно-синцитиальный вирус
СД	– сахарный диабет
СМС	– симптом «матового стекла»
СН	– сердечная недостаточность
СРБ	– С-реактивный белок
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЦМВ	– цитомегаловирус
APDD	– Attenuation, C-reactive Protein, Day, Diastolic blood pressure
AUC	– Area Under Curve – площадь под кривой
BEAM	– 1-бис-хлорэтилнитрозомочевина, этопозид, 1-бета-D-арабинофуранозил-2(1H)-пиримидинон, мелфалан
ROC	– Receiver Operating Characteristic – операционная характеристика приемника