

На правах рукописи

ЯКОВЛЕВА
НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА

КОМПЛЕКСНОЕ РЕНТГЕНРАДИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ
ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АМИОДАРОН-
ИНДУЦИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор,
Сперанская Александра Анатольевна

Официальные оппоненты: Тюрин Игорь Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой рентгенологии и радиологии ФГБОУ
ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
МЗ РФ

Казанцев Виктор Александрович
доктор медицинских наук, профессор кафедры
усовершенствования врачей № 1 ФГБВОУ ВО
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
МО РФ

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Северо- Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»
МЗ РФ

Защита состоится « ____ » _____ 2020 г. в ____ час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте <http://www.almazovcenter.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор, Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы амиодарон-индуцированной легочной токсичности (АИЛТ) обусловлена ростом и распространенностью заболеваемости сердечно-сосудистой патологии во всем мире по данным ВОЗ, широким применением амиодарона зарубежом и в Российской Федерации в связи с доказанным эффективным антиаритмическим действием и ограниченным спектром альтернативных лекарственных средств (Anane C. et al., 2010; Roy D. et al., 2000).

По оценкам Северо-Американского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (NASPE) в 2000 году распространенность побочных эффектов в первый год применения амиодарона достигает 15%, а в случае длительной терапии – 50% (Goldschlager N. et al., 2000). Пневмотоксический эффект амиодарона (от 11,4% до 17%) существенно выше других возможных токсических эффектов (Ernawati D.K. et al., 2008; Jessurun G.A. et al., 2002).

В результате многокомпонентного механизма токсического повреждения амиодароном структуры легких клинические формы и лучевая семиотика АИЛТ разнообразны, сложны для интерпретации и требуют мультидисциплинарного подхода в диагностике и дифференциальной диагностике (Илькович М.М, 2016; Bader Al-Shammari et al., 2016; Black J.E., et al. 2009; Chung W.H., et al. 2001). Это определяет необходимость широкой осведомленности врачей кардиологической, пульмонологической практик и специалистов лучевой диагностики о возможных формах АИЛТ, вариантах течения и исхода процесса для своевременного определения тактики лечения и предотвращения летальных исходов у пациентов данной группы.

Существует проблема контроля состояния пациентов, находящихся на терапии амиодароном, с целью ранней диагностики возможных токсичных эффектов препарата (Ophir Lavon et al., 2009; Burgess C. et al., 2006; Stelfox H. T. et al., 2004). На настоящий момент нет единого алгоритма наблюдения за

пациентами с установленным диагнозом АИЛТ с помощью лучевых методов, которые являются ведущими и наиболее доступными для диагностики с учетом неспецифических клинико-лабораторных данных и опасности выполнения диагностических хирургических вмешательств.

Степень разработанности темы

В литературе имеются работы, посвященные лучевой диагностике АИЛТ, однако, зачастую они носят противоречивый характер и имеют целью исследовать отдельные вопросы (наиболее часто, лучевую картину при манифестации процесса), не оценивая течение процесса в динамике, склонность к рецидивированию, обратимость выявленных изменений (Muhammad A. et al., 2016; Mankikiana J. et al., 2014; Lumer G.V. et al., 2014).

Нами не встречены публикации, посвященные нарушениям микроциркуляции в легких у пациентов с АИЛТ, лучевой оценке их распространенности и обратимости на фоне терапии, факторах риска возникновения сосудистых осложнений.

Нет единого мнения об алгоритме наблюдения пациентов с установленным диагнозом АИЛТ, сроках проведения и объеме контрольных лучевых исследований, необходимых для своевременной коррекции терапии.

Цель исследования

Целью работы является определение возможностей комплексного рентгенорадиологического исследования в выявлении и оценке изменений в легких при динамическом наблюдении пациентов с амиодарон-индуцированным поражением легких.

Задачи исследования

1. Разработать семиотику острого/подострого амиодарон-индуцированного поражения легких по данным комплексного рентгенорадиологического исследования.
2. Разработать семиотику хронического амиодарон-индуцированного поражения легких по данным комплексного рентгенорадиологического исследования.

3. Оценить возможности современных методов лучевой диагностики (компьютерной томографии (КТ), однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ)) при динамическом наблюдении пациентов с амиодарон-индуцированным поражением легких.

4. Оценить возможности современных методов лучевой диагностики (КТ, ОФЭКТ) в выявлении коморбидных процессов в легких на фоне амиодарон-индуцированного поражения легких.

5. Определить прогностические факторы для оценки вероятности неблагоприятного течения и формирования фиброзных изменений в легких при амиодарон-индуцированной легочной токсичности.

6. Разработать алгоритм применения лучевых методов для диагностики и наблюдения пациентов с амиодарон-индуцированным поражением легких

Научная новизна исследования

В результате проведенного исследования обобщена КТ-семиотика различных форм АИЛТ (острой, подострой, хронической) с сопоставлением лучевых и клиничко-функциональных данных. В работе показано, что применение современных методов лучевой диагностики (КТ, ОФЭКТ) выявляет признаки АИЛТ, что позволяет в ряде случаев отказаться от выполнения диагностического оперативного вмешательства (биопсии легочной ткани).

Впервые в работе проанализирована диагностическая значимость лучевых методов (КТ, ОФЭКТ) в выявлении осложнений и сопутствующей патологии у пациентов с АИЛТ, оценке течения процесса при динамическом наблюдении.

На основании результатов исследования разработан алгоритм динамического наблюдения пациентов с АИЛТ, который включает методики КТ (высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ), функциональная ВРКТ, компьютерно-томографическая ангиография (КТ-АГ)), радиоизотопные исследования (планарная сцинтиграфия и ОФЭКТ).

На основании анализа лучевой семиотики различных форм амиодарон-индуцированной легочной токсичности, анализа вариантов течения процесса и вариантов его исхода выявлены достоверные прогностические признаки

неблагоприятного течения процесса, предикторы развития фиброзных изменений в легких.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Определены лучевые признаки острой, подострой и хронической форм амиодарон-индуцированной легочной токсичности, знание которых необходимо для оценки степени активности процесса, своевременного выявления коморбидной патологии и, как следствие, выбора тактики лечения.

Разработанный алгоритм диагностики и рентгенорадиологического мониторинга пациентов с АИЛТ, в котором компьютерная томография выступает в качестве экспертного метода первичного выявления процесса и динамического контроля на фоне проводимой терапии, содержит рекомендуемые сроки выполнения контрольных исследований и необходимый объем лучевых исследований (КТ-АГ, ОФЭКТ, позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ)) при осложненном и коморбидном течении АИЛТ. Алгоритм может быть использован в повседневной практике пульмонологов, рентгенологов с целью улучшения диагностики и снижения количества неблагоприятных случаев течения и исхода процесса.

Предложенные прогностические критерии неблагоприятного течения заболевания и формирования фиброзных изменений в легких позволяют на ранних этапах выявлять пациентов с высоким риском их возникновения.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования основана на научных трудах отечественных и зарубежных авторов в области изучения интерстициальных заболеваний легких.

Для решения поставленных задач было проведено комплексное клиничко-лучевое обследование 110 пациентов с известным анамнезом приема амиодарона и наличием патологического процесса в легких по данным лучевых методов исследования, находившихся на обследовании и лечении в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени

академика И.П. Павлова» Минздрава России (ретроспективный анализ архивных данных и проспективные исследования в период с 2007 по 2019 гг.).

Положения, выносимые на защиту

1. Компьютерная томография является высокоинформативным методом в диагностике острой, подострой и хронической форм АИЛТ, характеризующихся различными клинико-лучевыми и функциональными изменениями, знание которых необходимо для оценки степени активности процесса, оценки прогноза заболевания и, как следствие, выбора тактики лечения.

2. Применение современных методов лучевой диагностики (КТ, ОФЭКТ) позволяет выявить признаки неблагоприятного течения АИЛТ, атипичные лучевые проявления, свидетельствующие о наличии коморбидной патологии, что позволяет своевременно скорректировать тактику лечения.

3. Динамическое наблюдение пациентов с АИЛТ необходимо осуществлять с помощью современных методов и методик лучевой диагностики (КТ, ВРКТ, КТ-АГ, ОФЭКТ, ПЭТ-КТ) на основе разработанного алгоритма с выполнением контрольных исследований в адекватные сроки (оптимальный срок выполнения первого контрольного КТ-исследования – не позднее 3 месяцев от начала лечения).

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается адекватностью методов, использованных в исследовании (КТ, ОФЭКТ), количеством больных, включенных в исследование, и длительным динамическим клинико-лучевым наблюдением.

Результаты научного исследования были доложены и обсуждены на: Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов (М., 2016, 2017, 2018); 26 Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (СПб., 2016); Невском радиологическом форуме (СПб., 2015, 2016, 2017); постерной сессии ERS (Мадрид, 2019); IV Международном Конгрессе и Школе для врачей «Кардиоторакальная радиология» (СПб., 2016); научно-практических конференциях кафедры рентгенологии и радиационной медицины и кафедры

пульмонологии ФГБУ «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (СПб., 2016-2019).

Разработанные алгоритмы диагностики и динамического наблюдения больных с разными формами АИЛТ внедрены в практическую работу НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, клиник пульмонологии №1, №2 ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России.

Публикация материалов

По теме диссертации автором опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и базы Scopus.

Личный вклад автора

Автором сформулированы цель и задачи работы, обоснована актуальность темы диссертационного исследования, собран клинический материал и проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы, определены прогностические критерии возможного течения заболевания, влияющие на тактику ведения больных.

Анализ результатов исследований проведен совместно с клиницистами (пульмонологами, специалистами по функциональной диагностике) с обсуждением на клинико-рентгенологических конференциях и разборах кафедры рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста, состоит из введения, семи глав (в том числе пяти глав собственных результатов и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Диссертация иллюстрирована 44 таблицами и 58 рисунками. Список литературы содержит 130 источников, из них 20 отечественных и 110 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала

Проведено комплексное рентгенорадиологическое обследование 110 пациентов с клиничко-рентгенологическим подозрением на АИЛТ, из них диагноз АИЛТ установлен 90 пациентам. Преобладали мужчины старшей возрастной группы (71,1%), средний возраст которых составил $70,2 \pm 4,2$ г (от 54 до 90 лет).

В исследование включены пациенты с различными схемами приема амиодарона в анамнезе, 70 (78,8%) пациентов с приемом низких доз препарата (100 - 400 мг в сутки), у 19 (21,1%) больных имело место сочетание различных схем приема препарата (внутривенный и пероральный прием). Продолжительность приема препарата варьировала от одной недели до 10 лет (в среднем 2 года), у 61 (67,7%) пациента длительность терапии амиодароном превышала 1 год.

У 20 (18,2%) пациентов с не подтвержденным диагнозом АИЛТ после полного клиничко-лучевого обследования выявлены воспалительные процессы бактериальной и вирусной этиологии (30,0%), интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) (гиперсенситивный пневмонит, ИЗЛ при диффузных заболеваниях соединительной ткани, идиопатический легочный фиброз, другие токсические поражения легких, саркоидоз) (45,0%), послеоперационные изменения (5,0%), бронхообструктивные заболевания легких (20,0%). Несмотря на отсутствие диагноза АИЛТ, у 8 (40,0%) пациентов от применения амиодарона было решено отказаться из-за возможности развития латентной пневмотоксичности и ухудшения течения основного заболевания.

Методы и методики лучевого исследования

Лучевое обследование пациентов включало: рентгенографию (РГ) органов грудной клетки в двух проекциях, КТ (в том числе высокоразрешающая КТ, функциональная КТ, КТ-ангиография), ОФЭКТ, ПЭТ-КТ (Таблица 1).

В динамике с АИЛТ наблюдались 68 (75,6%) пациентов (от 2 до 9 раз), сопоставлялись результаты исследований до лечения, на фоне терапии и после ее окончания (период наблюдения от одной недели до 10 лет).

Таблица 1 - Методы лучевых исследований у пациентов с АИЛТ

Метод	Количество пациентов		Количество исследований
	Абс.	%	
РГ	90	100	167
КТ	90	100	268
ВРКТ	72	80	139
Функциональная ВРКТ	51	56.7	78
КТ-ангиография	34	37.8	48
ОФЭКТ	53	58.9	79
ПЭТ-КТ	3	3.3	3

Результаты исследования и их обсуждение

Острая/подострая форма АИЛТ выявлена у 66 (73,3%) пациентов, 20 (30,3%) женщин и 46 (69,7%) мужчин, из них 2 (3,0%) пациента с острой формой заболевания с клиникой ОРДС и летальным исходом.

Оба случая острой формы АИЛТ возникли на фоне внутривенного введения высоких доз (900мг) амиодарона и последующего применения насыщающей схемы терапии, по шкале, рекомендованной ВОЗ к применению в РФ: вероятная достоверность связи "лекарство – нежелательная побочная реакция" (рисунок1).

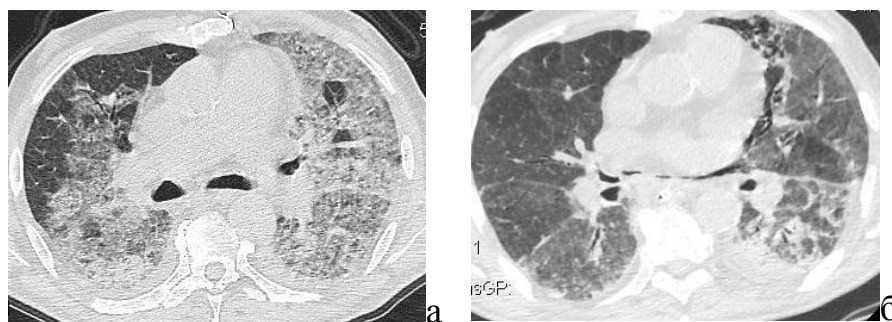


Рисунок 1- Острая форма АИЛТ

Примечание: КТ-паттерн диффузного альвеолярного повреждения, двусторонний плевральный выпот (а). При динамическом наблюдении - частичный регресс двусторонней интерстициальной инфильтрации, выявлен фокус альвеолярной инфильтрации в нижней доле справа, пневмомедиастинум (б).

Ведущим КТ-симптомом острой формы АИЛТ являлось наличие КТ-паттерна диффузного альвеолярного повреждения (ДАП); дополнительными - плевральный выпот, умеренная (11-13мм) медиастинальная лимфоаденопатия, выпот в полости перикарда и кардиомегалия, расширение правых камер сердца и

легочной артерии (как проявления застойных явлений при хронической и острой сердечной недостаточности). При динамическом наблюдении выявлены фокусы альвеолярной инфильтрации, обусловленные присоединением воспалительных изменений, в одном случае отмечалось развитие спонтанного пневмомедиастинума.

Подострая форма АИЛТ у 49 (74,2%) пациентов развивалась на фоне приема низкодозовых схем приема препарата, чаще всего пациенты отмечали нарастающую («непривычную») одышку (92,3%) и слабость (78,3%), реже - кашель (48,0%), повышение температуры тела (32,0%) и боль в грудной клетке (10,3%) (рисунок 2).

При манифестации подострой формы АИЛТ при КТ выявлялись двусторонние симметричные изменения в легких (78,0%) без отчетливого градиента распределения в виде внесегментарной альвеолярной ($p=0,000$) и интерстициальной ($p=0,002$) инфильтрации с наличием КТ-паттерна организующейся пневмонии (ОП) у 24 (37,5%) пациентов ($p=0,044$); КТ-паттерна неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) у 20 (31,2%) больных; КТ-паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) с признаками активности процесса у 2 (3,1%) пациентов. У 18 (28,1%) пациентов выявлены смешанные интерстициальные изменения, без преобладания того или иного КТ-паттерна, позволяющего достоверно охарактеризовать вид возможной интерстициальной пневмонии.



Рисунок 2 - Варианты подострой формы АИЛТ
КТ-паттерн организующейся пневмонии (а); КТ-паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии (б) КТ-признаки смешанных двусторонних альвеолярно-интерстициальных изменений (в)

Дополнительными достоверно значимыми КТ признаками подострого течения процесса являлись: - расширение и деформация просветов бронхов в зоне инфильтрации (69,7%) ($p = 0,024$), медиастинальная лимфоаденопатия (65,6%) ($p=0,002$), более выраженная (более 13мм) в период манифестации и обострения альвеолита (31,8%), плевральный выпот (31,8%) ($p=0,029$). У 15 (71,4%) пациентов с плевральным выпотом, наряду с проявлениями АИЛТ, были определены: - тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (у 1 пациента по данным КТ-АГ, в 12 случаях ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии по данным ОФЭКТ), новообразование легкого в 1 случае, у 1 больного плевральный выпот существовал до возникновения АИЛТ. У 14 (21,2%) пациентов выявлено утолщение и деформация плевры, локализованные в нижних отделах легких (остаточные явления после ранее перенесенного гидроторакса). У 57 (86,4%) пациентов выявлялось расширение легочной артерии: до 30-35мм у 46 (69,7%) больных, свыше 35мм у 11 (16,7%) больных, которое в сочетании с мозаичностью легочного рисунка перфузионного характера и дисковидными ателектазами свидетельствовало о наличии хронической легочной гипертензии.

39 (60,9%) пациентам с подострой формой АИЛТ была выполнена ОФЭКТ, по результатам которой преобладали выраженные диффузные нарушения микроциркуляции (56,4%), у 17 (43,6%) пациентов при первичном обследовании выявлялась ТЭЛА. Общий анализ данных показателей функции внешнего дыхания (ФВД, КИФВД) у пациентов с подострой формой АИЛТ в 40,6% случаев выявил умеренный рестриктивный и смешанный тип изменений вентиляционной способности легких, значительное снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) до $53 \pm 2,8\%$ от должной величины.

У 24 (26,7%) пациентов при первичном КТ-исследовании были определены признаки хронической формы заболевания, у 30 (33,3%) пациентов отмечался переход подострой формы в хроническую. При хронической форме АИЛТ жалобы пациентов были представлены умеренной одышкой (91,7%) и слабостью (62,5%) (рисунок 3).

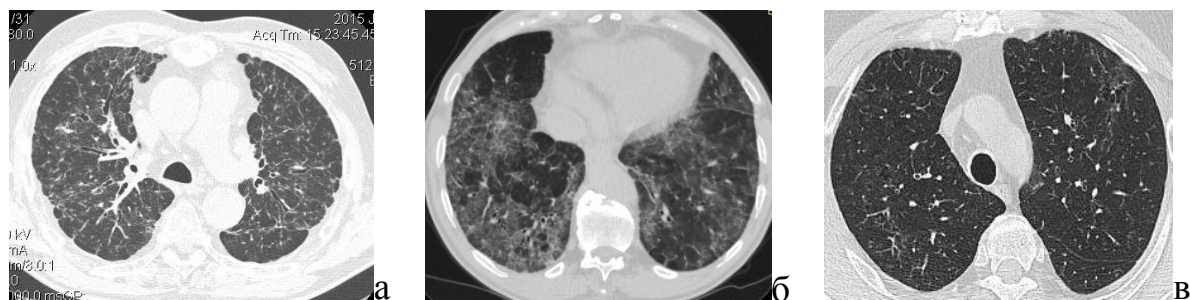


Рисунок 3 - Варианты фиброзных изменений при хронической форме АИЛТ
 Фиброзный вариант организуемой пневмонии (а); фиброзный вариант неспецифической интерстициальной пневмонии (б); двусторонние локальные фиброзные изменения с формированием тракционных бронхиолоэктазов (в)

У больных I группы (30 (33,3%) пациентов) в исходе подострых форм АИЛТ преобладали локализованные участки фиброза с субплевральным (52,0%) и наддиафрагмальным (61,0%) расположением, перибронховаскулярным распространением (38,0%), без отчетливых КТ-признаков компенсаторного уменьшения объема легких. В зонах локального фиброза определялась деформация просветов бронхов и бронхиол, тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы - КТ-признаки наличия фиброза ($p=0,001$). При этом по данным КИВФД не выявлялось резких рестриктивных нарушений, снижения диффузионной способности легких (ДСЛ) и выраженного нарастания степени фиброза в легочной ткани в динамике по данным КТ.

У больных II группы морфологическим субстратом для хронической формы АИЛТ являлись различные фиброзные формы интерстициальных пневмоний (ОИП у 3 (12,5%), фиброзная форма НСИП у 8 (33,3%), фиброзная форма ОП у 7 (29,2%), неклассифицируемые фиброзные изменения у 6 (25,0%) больных). Эта группа при КИФВД характеризовалась рестриктивными нарушениями (70,8%), снижением ДСЛ (66,7%), выраженными перфузионными изменениями (64,3%).

Динамическое наблюдение пациентов с АИЛТ у 70 (77,7%) выявило неблагоприятный характер течения (рисунок 4).

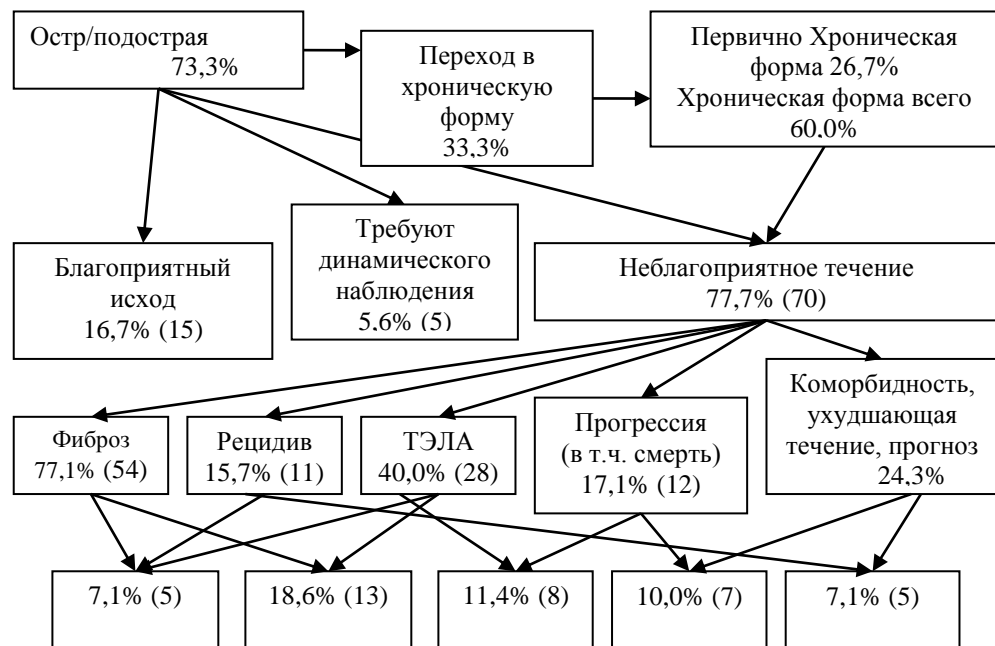


Рисунок 4 - варианты течения АИЛТ по результатам динамического наблюдения

Подгруппы пациентов с фиброзными изменениями легких и без них были однородны по таким параметрам как возраст ($p=0,28$), пол ($p=0,49$), схема терапии ($p=0,34$). В группе пациентов с фиброзными изменениями в легких статистически значимо длительность приема амиодарона (3,0 года (1,5; 6 лет)) ($p=0,035$) и срок постановки диагноза (10 месяцев (4мес;1,5лет)) ($p=0,029$) превышали аналогичные показатели у пациентов в группе без признаков фиброза (2,0 года (1год; 5лет) и 4 месяца (4мес;10мес)). Достоверно чаще формирование фиброзных изменений определялось у пациентов с антибактериальным лечением на догоспитальном этапе ($p=0,043$), что отдаляло срок постановки диагноза. Наиболее неблагоприятными формами фиброзирования являлось формирование возможной формы ОИП ($p=0,017$) и фиброзной формы НСИП ($p=0,012$). Пациенты с КТ-паттерном ОП и без преобладания того или иного паттерна имеют равные шансы на неблагоприятный исход в виде формирования фиброзных изменений. Статистически связаны с подгруппой пациентов с фиброзом в легочной ткани лучевые признаки альвеолярной инфильтрации ($p=0,027$), интерстициальной инфильтрации ($p=0,024$) и медиастинальной лимфоаденопатии ($p=0,024$), что объясняется преобладающим количеством хронических форм, возникших в

результате перехода из подострой формы, чем первично хронических форм. Таким образом, для АИЛТ менее характерны первично фиброзирующие формы процесса, в случае выявления которых требуется более тщательная дифференциальная диагностика, в первую очередь с идиопатическим легочным фиброзом.

При проведении статистического анализа отмечена достоверная связь рецидивирования процесса с подострой формой заболевания ($p=0,001$), что может быть объяснено длительным кумулятивным действием препарата и возникновением рецидивов в период, близкий ко времени приема препарата (рисунок 4). Для рецидивирования процесса характерны лучевые признаки схожие с КТ-признаками при манифестации процесса (участки «матового стекла» ($p=0,039$), наличие альвеолярной ($p=0,001$) или интерстициальной ($p=0,001$) инфильтрации), а выявление не типичных для АИЛТ признаков («дерево в почках», сегментарная и долевая инфильтрация, односторонний процесс и др.) свидетельствует о присоединении коморбидной патологии.

При проведении статистического анализа достоверно подтверждено, что частое присоединение ТЭЛА (40,0%) у больных с неблагоприятным течением АИЛТ ухудшало клиническое состояние пациента (боль в грудной клетке ($p=0,001$, одышка $p=0,012$) и течение АИЛТ. Клинически хорошо известные симптомы ТЭЛА плохо дифференцировались у пациентов с легочными симптомами АИЛТ, что требовало тщательного клинического подхода в оценке состояния пациентов. Достоверно значимо, выявленные случаи ТЭЛА, связаны с подострым течением заболевания ($p=0,013$) и выявлением в период манифестации процесса. Таким образом, острота процесса и тяжесть состояния коррелировали с выявлением преимущественно ТЭЛА мелких ветвей, что также позволяет расценивать данные изменения в контексте повреждающего действия амиодарона.

Статистически значимо подтверждено, что при динамическом наблюдении у пациентов выявлялась отрицательная динамика в виде формирования фиброзных изменений на первичном контрольном КТ ($p=0,037$), которое выполнялось в большинстве случаев в сроки 3-6 месяцев и более, что дает

основания считать данный срок выполнения первичного КТ-исследования превышающим необходимым. Учитывая возможность быстрой обратной динамики процесса (1неделя-1месяц), оптимальный срок выполнения первого контрольного КТ-исследования составляет 1-3 месяца. При своевременном выявлении подострых форм АИЛТ и начале терапии течение АИЛТ может иметь более благоприятный характер.

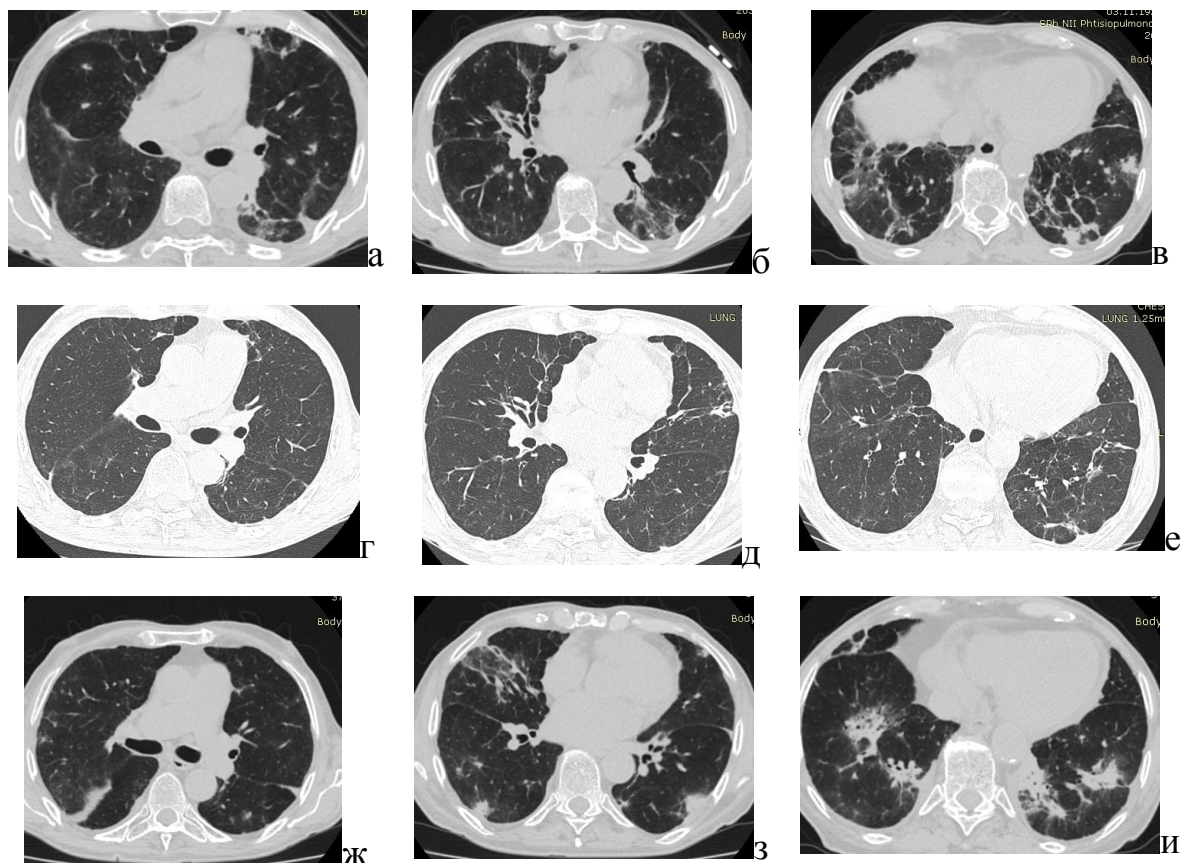


Рисунок 5 – Пациент К., 88 л., подострая форма АИЛТ, рецидивирующее течение, ТЭЛА, в анамнезе прием амиодарона 4,5года, насыщающая схема терапии (47832/С17)

Примечание: При КТ грудной клетки от 26.08.2015 г. интерстициальный процесс в легких с наличием КТ-паттерна ОП (а, б, в) с положительной динамикой на фоне терапии ГКС при контрольном исследовании от 19.11.2015 г. (г, д, е) и рецидивом АИЛТ от 13.07.2017 г. на фоне снижения дозы глюкокортикостероидной терапии (ГКС), присоединением ТЭЛА мелких по данным ОФЭКТ

Для оценки вероятности неблагоприятного течения заболевания с помощью уравнения бинарной логистической регрессии были использованы данные 69 пациентов, обследованных в динамике, из них 13 (20%) имели

благоприятное течение заболевания и 55 (80%) – неблагоприятное (рисунок 5). Полученная модель имеет высокую чувствительность – 91%, умеренную специфичность – 54% и точность – 84% (порог отсечения = 0,5). Прогностическую оценку полученной модели логистической регрессии проводили при помощи ROC-анализа, площадь под ROC-кривой составила 0,89 (0,81-0,97), что соответствует «очень хорошему» качеству распознавания модели.

$$\text{ВНТ} = \frac{1}{\left(1 + 2,72^{-(-1,25 + 1,8 \times \text{ДС} - 1,88 \times \text{АБ} + 2,37 \times \text{ДЛС} + 2,18 \times \text{ДБ} - \text{КТ1} + 2,8 \times \text{НСИП})}\right)}$$

Рисунок 6 - Формула для оценки вероятности неблагоприятного течения (ВНТ), где ДС - длительность периода от появления симптомов до постановки диагноза (год), АБ - отсутствие эпизода антибактериальной терапии в этот период, ДСЛ - значительное снижение ДЛС по данным КИФВД, ДБ-КТ1 - КТ-признак деформации просвета бронхов и НСИП - КТ-паттерн возможной формы НСИП при первичном КТ-исследовании

Для оценки вероятности формирования фиброза у пациентов с АИЛТ заболевания с помощью модели бинарной логистической регрессии были использованы данные 68 пациентов, обследованных в динамике, из них 27 (39,7%) не имели фиброза и 41 (60,3%) – с фиброзом (рисунок 6). Полученная модель имеет высокую чувствительность – 85,4%, умеренную специфичность – 70,4% и точность – 79,4%. Прогностическую оценку полученной модели логистической регрессии проводили при помощи ROC-анализа, площадь под ROC-кривой составила 0,86 (0,77-0,95), что соответствует «очень хорошему» качеству распознавания модели.

$$\text{ВРФ} = \frac{1}{\left(1 + 2,72^{-(-3,78 + 0,3 \times \text{ДТ} + 1,85 \times \text{КТ2} - 3 - 6 + 2,83 \times \text{ЛУ} - 1,58 \times \text{УП} + 2,83 \times \text{ДИ} + 1,73 \times \text{БР} + 2,24 \times \text{ИИ} - 2,14 \times \text{АИ})}\right)}$$

Рисунок 7 - Формула для оценки вероятности развития фиброза (ВРФ), где ДТ - длительность терапии амиодароном, КТ2 3-6 - период между первичным и контрольным исследованием 3-6 месяцев, и данные контрольного КТ-исследования: ЛУ - увеличение лимфатических узлов, УП - утолщение плевры, ДИ - деформация интерстиция, БР - бронхоэктазы, ИИ - интерстициальная инфильтрация, АИ - альвеолярная инфильтрация.

После введения данных пациента и решения уравнений возможно определение вероятности неблагоприятного течения и формирования фиброзных изменений у пациента с АИЛТ, а, следовательно, и тяжести его состояния на основании данных, которые возможно получить при наблюдении пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ, АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АИЛТ

В результате многокомпонентного механизма токсического повреждения легких, вызванного амиодароном, его клинические формы и лучевая семиотика очень разнообразны, сложны для интерпретации и требуют мультидисциплинарного подхода (консилиума кардиолога, пульмонолога, рентгенолога) и расширенных знаний о возможных формах и вариантах течения АИЛТ.

Прогноз при АИЛТ зависит от сроков установления диагноза и быстроты устранения этиологического фактора. Своевременная диагностика и адекватная терапия могут привести к полному или частичному (сохраняются перфузионные нарушения и снижение диффузионной способности легких) выздоровлению.

Применение современных методов лучевой диагностики (КТ, ОФЭКТ) позволяет своевременно проводить диагностику и динамическое наблюдение пациентов с АИЛТ для определения тактики лечения и предотвращения неблагоприятного течения и исхода заболевания.

На основании полученных результатов нами предложен алгоритм диагностики и алгоритм динамического комплексного рентгенорадиологического наблюдения пациентов с АИЛТ (рисунок 7, рисунок 8).



Рисунок 8 – Алгоритм лучевой диагностики АИЛТ



Рисунок 9 – Алгоритм динамического наблюдения пациентов с АИЛТ

На наш взгляд, малейшие изменения в самочувствии пациентов, принимающих амиодарон, в том числе усиление одышки и слабости, могут являться показаниями для назначения клиницистами не рентгенографии (согласно существующим рекомендациям по мониторингу таких пациентов), а компьютерной томографии, как высокоинформативного метода исследования. Несмотря на возрастающую лучевую нагрузку, выполнение компьютерной томографии оправдано, так как традиционное рентгенологическое исследование обуславливает большой процент ошибочной интерпретации изменений в легких в пользу застойных явлений или воспалительной инфильтрации.

Перспективным направлением с учетом современных тенденций в исследуемой проблеме пневмотоксичности амиодарона может являться рассмотрение вопроса о включении в протокол наблюдения пациентов, принимающих амиодарон, низкодозовой компьютерной томографии. Кроме того, основываясь на немногочисленных данных мировой литературы, научный интерес представляет параллельное изучение амиодарон-индуцированного токсического поражения щитовидной железы при выполнении КТ грудной клетки с оценкой ее плотностных показателей, структуры и размеров.

ВЫВОДЫ

1. Острая/подострая формы АИЛТ характеризуются смешанными лучевыми проявлениями ДАП / ОП, НСИП, выраженными двусторонними перфузионными нарушениями при ОФЭКТ с возможностью их частичного регресса, значительным снижением диффузионной способности легких при КИФВД.

2. Возможно выделение двух типов лучевых проявлений хронической формы АИЛТ: с благоприятным (непротяженные фиброзные изменения без отчетливых КТ-признаков компенсаторного уменьшения объема легких) и неблагоприятным (КТ-паттерны ОИП, фиброзной НСИП, фиброзной ОП) типами фиброзных изменений в легких, характеризующихся статистически достоверной различной тяжестью клинического течения процесса и степенью перфузионно-диффузионных нарушений на ОФЭКТ и КИФВД.

3. Применение современных лучевых методов диагностики при динамическом наблюдении пациентов с АИЛТ позволяет на ранних этапах выявлять признаки неблагоприятного течения процесса; рецидивирование, прогрессирование острого/подострого и хронического процесса, присоединение сосудистых и других коморбидных заболеваний, что влияет на тактику ведения пациентов и снижает риск развития неблагоприятного исхода.

4. Коморбидные процессы при АИЛТ характеризуются наличием атипичных КТ-паттернов, требуют выполнения уточняющих методик (ОФЭКТ, КТ-АГ, ПЭТ-КТ) и динамического контроля. Не типичные КТ-признаки процесса требуют тщательной дифференциальной диагностики для исключения альтернативной патологии, вплоть до гистологической верификации при возможности её выполнения.

5. Статистически значимыми предикторами неблагоприятного течения АИЛТ являются: длительный период от выявления первых клинико-лучевых проявлений до постановки диагноза ($p=0,029$), проведение антибактериальной терапии ($p=0,043$), значительное снижение диффузионной способности легких при первичном КИФВД ($p=0,054$), выявление при первичном КТ-исследовании КТ-паттерна НСИП ($p=0,044$), признаков фиброзной деформации бронхов и бронхиол ($p=0,024$). Статистически значимыми предикторами развития фиброзных изменений в легких при АИЛТ являются: длительный прием амиодарона ($p=0,035$), отсутствие положительной динамики при КТ-исследовании, выполненном через 3 месяца ($0,035$) (КТ-признаки медиастинальной лимфоаденопатии ($p=0,024$), утолщения плевры ($p=0,077$), интерстициальной ($p=0,024$) и альвеолярной ($p=0,027$) инфильтрации). Превышение сроков контрольного КТ-исследования ведет к возможному пропуску неблагоприятного варианта течения заболевания.

6. Разработанный алгоритм рентгенорадиологического мониторинга пациентов с АИЛТ позволяет своевременно выявить неблагоприятные признаки течения заболевания и коморбидные состояния, требующие изменения лечебной тактики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для правильной интерпретации данных лучевых исследований необходимо учитывать анамнез и клиническое состояние пациента (мультидисциплинарный подход – кардиолог, пульмонолог, рентгенолог).

2. При выявлении нетипичных КТ-признаков клиничко-рентгенологический диагноз АИЛТ или альтернативного интерстициального заболевания легких должен быть подтвержден гистологически.

3. В случае клинического ухудшения и выявления КТ-признаков, свидетельствующих о наличии коморбидной патологии, обследование пациента должно быть дополнено выполнением КТ-АГ (для визуализации дефектов контрастирования ветвей легочной артерии, оценки характера контрастирования фокусов уплотнения легочной ткани, визуализации лимфатических узлов), ОФЭКТ (для оценки перфузионных нарушений в легких, диагностики ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии), ПЭТ-КТ (для выявления различных неопластических процессов).

4. После оценки степени активности процесса по данным первичной КТ в случае острой/подострой формы АИЛТ после отмены приема амиодарона и назначения глюкокортикостероидной терапии первое контрольное исследование должно быть проведено не позднее трех месяцев от начала терапии. Последующие исследования при стабильном клиническом течении процесса должны выполняться каждые 3-6 месяцев, в том числе в период снижения/отмены глюкокортикостероидной терапии с учетом возможного рецидивирования АИЛТ.

После оценки степени активности процесса по данным первичной КТ в случае хронической формы АИЛТ после отмены амиодарона и стабильном течении процесса рекомендован КТ-контроль каждые 3-6 месяцев. Если отмена амиодарона не возможна, контроль состояния легких по данным КТ должен проводиться раз в 1-3 месяца (не позднее 3 месяцев).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Яковлева, Н.С. Морфофункциональные изменения у пациентов с экзогенным токсическим альвеолитом, индуцированным приёмом амиодарона / М.В. Котова, Н.С. Яковлева, Г.П. Орлова и соавт. // НРФ - 2015. – Сборник трудов конгресса; СПб. – С. 354-355.
2. Яковлева, Н.С. Особенности течения и динамика компьютерно-томографической картины экзогенно-токсического альвеолита, индуцированного приемом амиодарона на фоне проводимой терапии / Н.С. Яковлева, А.А. Сперанская, Г.П. Орлова и соавт. // НРФ - 2015. – Сборник трудов конгресса; СПб. – С. 813-815.
3. Yakovleva, N.S. Clinic and radiologic features and outcomes of amidarone induced alveolities under the influence of steroid treatment / N.S. Yakovleva, A.A. Speranskaya, G.P. Orlova et al. // Eur Respir. J. - 2015. – Vol.46, Supplement 59. – P. 4. – PA760.
4. Yakovleva, N.S. Pulmonary embolism (PE) in amidarone-induced pulmonary toxicity (AILT) / G.P. Orlova, V.P. Zolotnitskaya, A.A. Speranskaya et al. //Eur. Resp. J., 2016. – V. 48, Suppl 60. – PA3915.
5. Яковлева, Н.С. Компьютерная томографическая диагностика «амиодаронового легкого» / Н.С. Яковлева, А.А. Сперанская, Г.П. Орлова и соавт. // Кардиоторакальная радиология: Сборник трудов конгресса - 2016. – СПб., – С. 116.
6. Яковлева, Н.С. Сосудистые нарушения у пациентов с амиодарон-индуцированными альвеолитами / Н.С. Яковлева, А.А. Сперанская, Г.П. Орлова и соавт. // НРФ - 2017. – Сборник трудов конгресса; СПб. – С. 77.
7. Яковлева, Н.С. Сосудистые нарушения у пациентов с амиодарон-индуцированными альвеолитами / Н.С. Яковлева, А.А. Сперанская, Г.П. Орлова и соавт. // **Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – № 1 (9). – С. 84-85.**
8. Яковлева, Н.С. Особенности лучевой картины внебольничной пневмонии при интерстициальных заболеваниях легких / В.П. Золотницкая., А.А. Сперанская, Н.С. Яковлева // **Лучевая диагностика и терапия. –2019. – № 2 (10). - С. 72-79.**

9. Яковлева, Н.С. Диагностика и динамический контроль сосудистых нарушений у пациентов с амиодарон-индуцированной легочной токсичностью (АИЛТ) / Н.С. Яковлева, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая и соавт. // **НПЖ Регионарное кровообращение и микроциркуляция.** – 2019. – №18(1). – С. 66 - 76.

10. Яковлева, Н.С. Компьютерная томография в диагностике различных форм амиодарон-индуцированной легочной токсичности / Н.С. Яковлева, В.И. Амосов, А.А. Сперанская, В.П. Золотницкая, В.А. Ратников // **Медицинская радиология и радиационная безопасность.** – 2019. – Т. 64 № 5. - С. 28–34.

11. Яковлева, Н.С. Экзогенные токсические альвеолиты, как фиброзирующая болезнь легких/ Г.П.Орлова, М.М. Илькович, Н.С. Яковлева. // НПК «Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний» - 2019. - Сборник трудов конгресса; Новосибирск. – С. 209-214.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АМ – амиодарон
- АИЛТ– амиодарон-индуцированная легочная токсичность
- ВРКТ– высокоразрешающая компьютерная томография
- ГКС– глюкокортикостероидная терапия
- ДАП– диффузное альвеолярное повреждение
- ДСЛ– диффузионная способность легких
- ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
- КИФВД – комплексное исследование функции внешнего дыхания
- КТ – компьютерная томография
- КТ-АГ– компьютерно-томографическая ангиография
- НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония
- ОИП – обычная интерстициальная пневмония
- ОП – организуемая пневмония
- ОФЭКТ– однофотонно-эмиссионная компьютерная томография
- ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография
- РГ – рентгенография
- ТЭЛА– тромбоэмболия легочной артерии
- ФВД – функция внешнего дыхания