

ГЛАВА 7. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Т.Н. Молостова, Э.Х. Анаев, Г.П. Орлова

CHAPTER 7. LUNG INJURY INDUCED BY DRUG THERAPY

Tatiana N. Molostova, Eldar Kh. Anaev, Galina P. Orlova

Если препарат лишен побочных эффектов,
следует задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще.

Б.Е. Вотчал

Ни один лекарственный препарат, даже самый, на первый взгляд, «безобидный», не может обеспечить отсутствие побочных эффектов. Повреждения легких при медикаментозной терапии или использовании средств медицинского применения являются неблагоприятными побочными явлениями применяемых веществ. Индивидуальные различия в действии на организм человека лекарственных препаратов свидетельствуют о невозможности предвидеть и исключить их нежелательные эффекты лекарств в полной мере [1]. В зависимости от степени тяжести развившейся реакции продолжение приема лекарственного препарата может быть опасным и требует профилактики, специфического лечения, изменения режима дозирования или отмены препарата.

Проблема безопасности лекарственной терапии в век бурно развивающейся фармацевтической индустрии и прогресса в разработке новых лекарственных средств (ЛС) стоит крайне остро в связи с ростом распространенности лекарственных повреждений легких. Количество препаратов, способных вызывать токсические повреждения легких, неуклонно растет. К настоящему моменту в международной базе данных *Pneumotox* (www.pneumotox.com), содержащей сведения о лекарственно-индуцированных респираторных заболеваниях, зарегистрированы > 1 600 лекарственных препаратов, обладающих пневмотоксичностью, в 2017 г. таких ЛС было 1 200 [2].

Частота медикаментозного повреждения легких у стационарных больных составляет ~ 10% [3]. Лекарственные поражения легких занимают третье место в структуре неблагоприятных побочных реакций, уступая лишь кожным и гастроинтестинальным реакциям [4].

Лекарственные препараты могут поражать все отделы легких, но чаще всего в патологический процесс вовлекается паренхима с развитием лекарственно-индуцированного воспаления (альвеолита / пневмонита) и, в конечном итоге, фиброза легко-

го. Согласно классификации Американского торакального и Европейского респираторного обществ (*American Thoracic Society – ATS; European Respiratory Society – ERS*), лекарственно-индуцированное заболевание легких (Л-ИЗЛ) является признанным подтипом диффузных заболеваний паренхимы легких [5], однако клинические, рентгеноморфологические признаки заболевания редко патогномичны, и его трудно отличить от других интерстициальных пневмоний. Кроме того, значительно разнятся клинический фенотип, рентгенологическая картина и гистопатологический паттерн у ЛС и у пациентов, принимающих один и тот же препарат. Следовательно, Л-ИЗЛ является диагнозом исключения, что создает определенные сложности для клиницистов.

Восприимчивость легких к медикаментозным повреждениям

Легкие представляют собой уникальный орган, который выполняет не только газообменную функцию, но и ряд важнейших для жизнеобеспечения нереспираторных функций, таких как защита организма от факторов внешней среды, поддержание гомеостаза, метаболическая, иммунная функции и др. В интерстициальной ткани легких происходит синтез и метаболизм биологически активных веществ, которые влияют на тонус гладких мышц сосудов и бронхов, регулируют давление в легочной артерии, проницаемость сосудисто-тканевого барьера и текучесть крови, обеспечивают поверхностное натяжение стенок альвеол, создающих оптимальное соотношение между вентиляцией и перфузией, а также защищают организм от попадания патогенных микроорганизмов, различных видов пыли и других аэрополлютантов, способных оказать повреждающее действие на эпителий дыхательных путей. Основными биологически активными веществами являются простагландины. Легкие способны не только извлекать их из сосудистого русла и метаболизировать

в клетках сосудистого эндотелия, но и синтезировать достаточно быстро и в больших количествах. Так, при острых повреждающих воздействиях — анафилактики, острой гипоксии, эмболизации в оттекающей от легких крови — резко возрастает содержание простагландинов [6]. Эндотелий легочных сосудов выполняет роль биологического фильтра для образующихся в тканях и органах биологически активных веществ и, одновременно синтезируя простагландин и ангиотензин II, играет исключительно важную роль в обеспечении оптимального состояния системной гемодинамики и в сохранении жидкого состояния крови.

Легкие осуществляют метаболизм ксенобиотиков при участии таких ферментных систем, как гидролазная, протеазная, антипротеазная, оксидантная и др. [6]. Альвеолоциты II типа и клетки Клара содержат различные микросомальные ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов. Дисбаланс ферментативной реакции в процессе биотрансформации лекарственного вещества приводит к высвобождению токсичных метаболитов, которые вызывают выработку биологически активных веществ, способствующих повреждению ткани легких [7].

Богатое кровоснабжение легких, многообразие нереспираторных функций, метаболическая и иммунная активность легких, а также индивидуальная чувствительность пациентов создают предпосылки для повреждающего действия лекарств.

Механизмы развития медикаментозного повреждения легких

Механизм лекарственно-индуцированных повреждений легких до конца не изучен. В зависимости от пути поступления препарата в организм, альвеолярные и бронхиальные эпителиальные клетки могут быть повреждены при вдыхании ЛС и из сосудистого русла. При ингаляционном воздействии препарат может накапливаться в легочной ткани (липоидная пневмония) или вызывать метаболическое и воспалительное эндотелиальное повреждение (кокаин).

Системное действие лекарственных препаратов обусловлено следующими основными механизмами патогенеза [8–10].

- Цитотоксичность может быть обусловлена как прямым воздействием лекарственного препарата (большинство химиотерапевтических препаратов, лучевое поражение), так и химически активными метаболитами препаратов (амиодарон), образующимися в результате биотрансформации лекарственного препарата. Токсические эффекты имеют дозозависимый характер, но не всегда связаны с использованием высоких доз препаратов, чаще зависят от генетически детерминированной индивидуальной чувствительности. Токсические повреждения легких развиваются у небольшого процента больных на препараты, хорошо переносимые большинством пациентов. Важную роль здесь играют фармакогенетические механизмы.
- Различные наследуемые изменения в генах (аллельные варианты) могут приводить к нарушениям фармакокинетики и/или фармакодинамики лекарственного препарата. В результате изменения фармакологического ответа могут развиваться нежелательные побочные эффекты.
- Окислительный стресс. В патогенезе лекарственно-индуцированных заболеваний легких особое место отводится свободнорадикальному поражению из-за высокого кислородного потенциала легких. Активные формы кислорода (АФК), продуцируемые альвеолярными макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, окисляя жирные кислоты, что ведет к нестабильности мембран и, возможно, аутогенной цитотоксичности. Свободные радикалы участвуют в повреждении легочных структур и прогрессировании пневмосклероза напрямую, с преодолением антиоксидантной защиты, или опосредованно — через привлечение провоспалительных цитокинов [11, 12]. Классический пример — хроническое воздействие нитрофуранов, противоопухолевых препаратов (блеомицина, алкилирующих препаратов), амиодарона, радиации. Эти препараты генерируют АФК в клетках легких и подавляют антиоксидантные защитные механизмы, запуская тем самым воспалительные и фибротические процессы.
- Иммуноопосредованное повреждение легких:
 - Лекарственные препараты, действуя как антигены или гаптены, вызывают сенсибилизацию и активируют иммунные механизмы повреждения легких через специфические антитела или специфические Т-клетки (экзогенный аллергический альвеолит, лекарственно-индуцированная системная красная волчанка [СКВ]).
 - Регуляция иммунной системы нарушается в результате прямого биологического действия препаратов (ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, интерферона (IFN)- α , анти-CD20, других моноклональных антител и цитокинов).
- Происходит внутриклеточное отложение фосфолипидов в липосомах альвеолярных макрофагов и альвеолоцитах II типа с ингибированием фосфолипазы А. Ультроструктурные исследования показали наличие миелоид-содержащих включений в пораженных тканях. Эти процессы обратимы при прекращении действия препарата. Развитие фосфолипидоза легких лежит в основе пневмотоксичности амиодарона.
- Повреждение сосудов легких развивается при остром отеке легких, интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ), веноокклюзионной болезни легких, легочной гипертензии и легочном кровоизлиянии. Предполагаются следующие механизмы поражения легочных сосудов:

- цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки капилляров альвеол;
- увеличение микроциркуляторного гидростатического давления;
- повышение проницаемости эндотелия сосудов;
- окклюзия сосудов за счет как непосредственной активации воспалительных и иммунных процессов, так и опосредованно за счет стимуляции внутрисосудистой коагуляции (тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии);
- нарушение гомеостаза.
- Повреждение эндотелия могут вызывать химиотерапевтические препараты (платиносодержащие, алкилирующие, антрациклины, таксаны), препараты молекулярной таргетной терапии (бевацизумаб, леналидомид, талидомид, сорафениб), наркотики (кокаин, амфетамин).
- Поражение центральной нервной системы (ЦНС): стимуляция симпатического звена вегетативной нервной системы приводит к повышению внутричерепного давления, что активирует гипоталамус и вазомоторные центры продолговатого мозга, повышается проницаемость эндотелия. Развивается нейrogenный отек легких.

Факторы риска развития медикаментозного повреждения легких

Факторы риска развития Л-ИЗЛ варьируются в зависимости от формы заболевания, дозы препарата и популяции больных. Однако выделяют общие факторы, характерные для разных ЛС.

- *Фармакологические свойства* лекарственного препарата (активное и вспомогательные вещества).
- *Доза препарата.* Связь между дозой препарата и заболеваемостью Л-ИЗЛ выявлена при лечении блеомицином, амиодароном и нитрофурантоином. Однако в части исследований были получены противоречивые результаты [13, 14].
- *Индивидуальная восприимчивость пациентов,* обусловленная генетически детерминированной метаболической способностью или иммуноопосредованной гиперчувствительностью. Было показано, что некоторые аллельные варианты *HLA* были связаны с Л-ИЗЛ после комбинированной терапии эрлотинибом и гемцитабином [15].
- *Возраст пациентов.* Дети и пожилые люди составляют особую категорию, требующую внимательного отношения к дозированию препаратов. Незрелая или нарушенная способность инактивировать свободные радикалы и снижение функции почек могут объяснять такие особенности у данных возрастных категорий. У пожилых пациентов с возрастом снижается количество β -адренорецепторов и их чувствительность к β -адреноблокаторам и β_2 -адреномиметикам. Пожилой возраст был определен как наиболее значимый фактор риска развития Л-ИЗЛ при лечении блеомицином, гемцитабином, EGFR-таргетными препаратами (EGFR – рецепторы эпителиального фактора роста), лефлуномидом, метотрексатом, амиодароном и нитрофурантоином [16–21]. Для мониторинга Л-ИЗЛ у пациентов старше 60 лет при лечении блеомицином рекомендуется снижение дозы вместе с еженедельной рентгенографией грудной клетки и тщательным наблюдением после завершения терапии. Не обнаружено связи с возрастом при лечении ингибиторами mTOR [22].
- *Пол.* Мужской пол был отмечен как фактор риска Л-ИЗЛ при лечении ингибиторами EGFR, пеметрекседом, метотрексатом и амиодароном [18, 23, 24].
- *Функциональное состояние органов и систем, участвующих в биотрансформации* лекарственного препарата, – печени, почек, легких и т. д. Замедление метаболизма приводит к кумуляции лекарственного препарата, повышению риска развития токсических эффектов.
- *Тяжесть основного заболевания,* по поводу которого назначаются определенное ЛС или комбинация препаратов. Тяжелое состояние и прогрессирующие или метастатические стадии опухолевых заболеваний являются независимыми факторами риска развития Л-ИЗЛ [17, 21, 23]. В постмаркетинговом исследовании показан более высокий риск развития Л-ИЗЛ у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших гемцитабин, по сравнению с больными, которые получали этот препарат от других видов рака [23]. При ревматоидном артрите риск метотрексат-индуцированного заболевания легких был повышен у пациентов с высокими концентрациями маркеров воспаления, низким альбумином и внесуставными проявлениями [25].
- *Наличие сопутствующих заболеваний,* особенно аутоиммунного характера, почечной недостаточности и сахарного диабета [18, 26, 27].
- *Хронические заболевания легких.* Наличие ИЗЛ или идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) является независимым фактором риска развития Л-ИЗЛ при приеме различных препаратов [14, 24, 25, 28]. Например, ИЗЛ в анамнезе у пациентов с НМРЛ было связано с повышением риска развития Л-ИЗЛ в 3,2 раза [27]. Повышенный риск Л-ИЗЛ наблюдается у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхоэктазией и асбестозом [24, 28].
- *Образ жизни.* Интенсивная физическая нагрузка увеличивает скорость выведения лекарственных препаратов, а вегетарианское питание и злоупотребление алкоголем замедляет биотрансформацию лекарств.
- *Курение* способствует ускорению метаболизма некоторых препаратов. Компоненты табачного дыма потенцируют лекарственно-индуцированные повреждения легких за счет усиления выработки свободных радикалов, активации

интерстициальных макрофагов [29] и в результате изменения структуры α_1 -антитрипсина и нарушения способности ингибировать нейтрофильную эластазу [9]. Курильщики имеют риск развития Л-ИЗЛ при лечении гемцитабином, EGFR-препаратами и метотрексатом [18, 23, 28].

- *Лучевая терапия* может вызвать радиационный пневмонит, способствовать развитию или усугублению лекарственного повреждения легких [30]. Риск пневмотоксичности рентгенотерапии обусловлен синергидным образованием реактивных форм кислорода, которые преодолевают антиоксидантную защиту легких [9]. Риск развития лекарственно-ассоциированного ИЗЛ повышен у пациентов с раком легкого после лучевой терапии [27].

Диагностика

На сегодняшний день отсутствуют четко установленные критерии медикаментозного повреждения легких, и связь с конкретным препаратом чаще всего расценивается вероятная. Одно и то же ЛС может вызвать различные формы повреждения легких, и повреждения легких, одинаковые по характеру, могут быть обусловлены разными препаратами. Наиболее важной частью диагностической оценки лекарственного повреждения легких является тщательно собранный *лекарственный анамнез*. Пациента следует опросить обо всех принимаемых препаратах, в т. ч. выписываемых без рецепта, витаминах, пищевых добавках, растительных препаратах и чаях, офтальмологических растворах и кремах для местного применения. Необходимо получить информацию о дозах, продолжительности лечения, а также периоде с 1-го применения препарата до появления симптомов.

Клинические проявления и большинство диагностических данных неспецифические. Изменения могут быть различной степени тяжести — от малосимптомных «летучих» инфильтратов до жизнеугрожающих состояний по типу тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [29]. Наиболее значимым в установлении диагноза медикаментозного повреждения легких является исчезновение симптомов после прекращения приема препарата. Устранение побочных реакций может занять продолжительное время, особенно это касается препаратов с длительным периодом полувыведения. Окончательным подтверждением лекарственного повреждения легких мог бы быть положительный тест повторного назначения. Однако данное исследование не рекомендуется у пациентов с риском развития серьезных и угрожающих жизни побочных реакций. Повторное назначение «виновного» препарата может привести к усугублению поражения легких и летальному исходу.

Ни один диагностический тест не позволяет окончательно подтвердить диагноз медикаментозного повреждения легких. Диагностика основывается на исключении других причин легочной патологии.

С диагностической целью используются: обзорная рентгенография и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки с высоким разрешением; функциональные легочные тесты, в т. ч. определение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}); бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) — обнаружение плазматических и тучных клеток, эозинофилов свидетельствует о токсическом лекарственном поражении легких. Биопсия легочной ткани помогает исключить другие причины поражения. Различные признаки лекарственного повреждения легких необходимо дифференцировать от других клинических проявлений, в т. ч. инфекции и лихорадки у пациентов с ослабленным иммунитетом, диффузных рентгенологических изменений, которые могут быть похожи на легочные реакции, индуцированные химиотерапией. Необходима тщательная оценка клинической ситуации для установления диагноза и определения тактики ведения пациента.

Рентгенологическое исследование

На рентгенограмме грудной клетки 1-сторонние или чаще 2-сторонние легочные инфильтраты могут быть первым признаком Л-ИЗЛ. Однако, согласно исследованиям, в 25–75% случаев при клиническом подозрении на Л-ИЗЛ рентгенограммы грудной клетки были в норме [31].

МСКТ обладает высокой чувствительностью при выявлении особенностей ИЗЛ и является предпочтительным методом визуализации [14]. До настоящего времени оценка МСКТ не была специфичной для Л-ИЗЛ, так как многочисленные паттерны интерстициальных изменений обычно наблюдаются при других ИЗЛ.

Исследования, посвященные оценке МСКТ при Л-ИЗЛ, ограничены противоречивой терминологией, существовавшей до 2013 г. [5]. Термин «хроническая интерстициальная пневмония» был общим в более ранних исследованиях [32, 33], затем использовался с ограничением из-за плохого соответствия между рентгенологическими и патологическими данными [33, 34]. В нескольких исследованиях сравнивались гистопатологические и МСКТ-данные при Л-ИЗЛ [33–35]. Проспективное исследование с участием 42 пациентов с Л-ИЗЛ, у которых выполняли трансbronхиальную биопсию (ТББ) или БАЛ, показало диагностическое совпадение в 67% случаев [33]. МСКТ-картина диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) в высокой степени согласуется с его гистопатологическими признаками [5] и сопровождается высокой смертностью [23, 24, 36–38].

Л-ИЗЛ чаще всего проявляется как затемнения по типу «матового стекла» с консолидацией или без нее [31, 39, 40] и имеет базальное, периферическое и билатеральное распределение, часто затрагивая много долей [41]. Гетерогенность описания затрудняет установление истинной частоты каждого паттерна. Чаще всего встречаются изменения, напоминающие

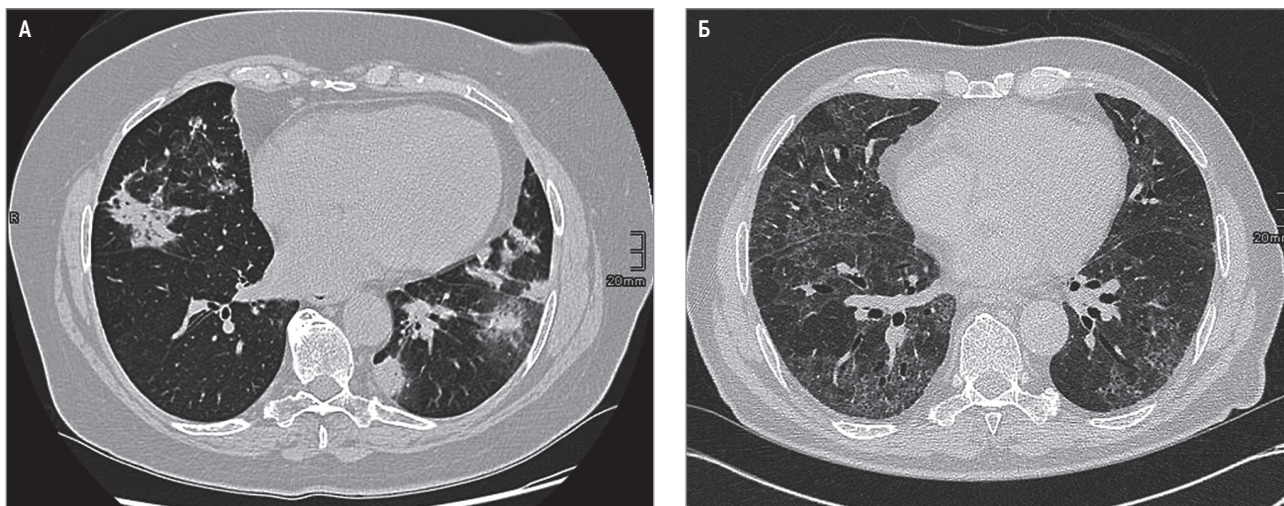


Рис. 1. Паттерны лекарственно-индуцированных заболеваний легких: А – криптогенная организуемая пневмония; Б – неспецифическая интерстициальная пневмония. Мультиспиральная компьютерная томография

криптогенную организуемую пневмонию (КОП) и неспецифическую интерстициальную пневмонию (НСИП) (рис. 1), реже – изменения, подобные гиперчувствительному пневмониту (ГП) [33, 36, 38, 41].

Паттерн НСИП чаще встречается у пациентов с Л-ИЗЛ, вызванным химиотерапией [42]. Ретикулярные изменения и уменьшение объема легких выявляются реже [35]. В современной классификации это соответствует фиброзирующей НСИП или обычной интерстициальной пневмонии [5]. Реже обнаруживаются внутригрудная лимфаденопатия и плевральный выпот [43]. Проявления, напоминающие саркоидоз, были описаны при лечении IFN- α [33]. Также при Л-ИЗЛ может встречаться другой паттерн затемнения по типу «матового стекла» с утолщением междольковых перегородок (симптом «булыжной мостовой»), имеющий низкую чувствительность и специфичность [43]. Качественные характеристики МСКТ не являются специфичными для Л-ИЗЛ, поскольку другие причины подобных рентгенологических паттернов, как атипичные инфекции (особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом) или ИЗЛ, связанные с заболеваниями соединительной ткани, могут затруднять интерпретацию [14]. Кроме того, рентгенологические паттерны ИЗЛ, вызванного одним препаратом, сильно варьируют (например, паттерны НСИП, ДАП и КОП наблюдаются при ИЗЛ, индуцированном амиодароном) [17], и, наоборот, один и тот же паттерн может быть характерным для других препаратов (например, КОП-подобный паттерн выявляется у пациентов, получающих амиодарон, ингибиторы рецепторов тирозинкиназы и ингибиторы иммунных контрольных точек) [36, 44, 45].

Оценка функции легких

Оценка функции легких важна при подозрении на Л-ИЗЛ, но, как и МСКТ, она не обладает высокой специфичностью. Нарушения легочной функции могут варьировать от обструктивных нарушений, вызванных бронхоспазмом или облитерирующим

бронхиолитом, до тяжелых нарушений ДСЛ вследствие легочного фиброза. Большинство препаратов вызывают рестриктивные нарушения легочной вентиляции с уменьшением легочных объемов и снижением DL_{CO} [46].

Снижение DL_{CO} является предсимптомной находкой при Л-ИЗЛ, а изменения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) коррелируют с клиническим прогрессированием у пациентов, получающих блеомицин. При обследовании пациентов с подозрением на блеомицин-индуцированное Л-ИЗЛ изменения легочной функции выявлены только у 22% пациентов [47]. В другом исследовании оценивалась диагностическая значимость изменения DL_{CO} у пациентов, получавших амиодарон. Чувствительность составила 76, 68 и 59% при снижении DL_{CO} на 10, 15 и 20% соответственно [31]. В исследовании нитрофурантоин-индуцированного Л-ИЗЛ все пациенты имели нарушения DL_{CO} , однако снижение ФЖЕЛ было выявлено лишь в 12% случаев [46].

Бронхоальвеолярный лаваж

Бронхоскопия с БАЛ – инвазивный метод, который может помочь в диагностике и дифференциации диффузных инфильтративных заболеваний легких. Анализ БАЛ в сочетании с клиническими и рентгенологическими данными позволяет установить диагноз [40]. Результаты дифференцировки клеток БАЛ с лимфоцитарным (> 15%), нейтрофильным (> 3%), эозинофильным (> 2%) или смешанным клеточным паттерном также могут использоваться в диагностике [38, 48], хотя не являются специфическими для Л-ИЗЛ, так как подобная картина может наблюдаться при воспалительных или инфекционных заболеваниях легких [40].

В табл. 1 приведены типичные результаты БАЛ при Л-ИЗЛ. Например, при ГП анализ БАЛ характеризуется лимфоцитозом, низким соотношением CD4 к CD8, иногда увеличением нейтрофилов, хотя это не специфично для Л-ИЗЛ [48, 49]. При Л-ИЗЛ,

Таблица 1. Клеточный состав бронхоальвеолярного лаважа при различных интерстициальных заболеваниях легких (по Schwaiblmair M. et al., 2012 [40])

Клеточный состав	Заболевания
Нейтрофильный	Идиопатический легочный фиброз, острый респираторный дистресс-синдром, коллагенозы, асбестоз, гранулематоз с полиангиитом
Эозинофильный	Аллергический бронхолегочный аспергиллез, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, эозинофильные пневмонии, идиопатический гиперэозинофильный синдром
Лимфоцитарный	Саркоидоз, бериллиоз, гиперчувствительный пневмонит, силикоз, болезнь Крона
Смешанно-клеточный	Криптогенная организующаяся пневмония, коллагенозы, неспецифическая интерстициальная пневмония

индуцированных химиотерапевтическими цитотоксическими препаратами, преобладает нейтрофилез жидкости БАЛ. При эозинофильной пневмонии цитологическое исследование жидкости БАЛ выявляет эозинофилию > 25% [10]. Другие данные включают такие клеточные нарушения, как увеличение ядер и гиперхромазия, липидные включения и гемосидерин-нагруженные макрофаги [33]. Наличие реактивных пневмоцитов II типа также было описано в тяжелых случаях Л-ИЗЛ [31].

Обнаружение оппортунистической инфекции в БАЛ помогает в дифференциальной диагностике большинства Л-ИЗЛ. В некоторых исследованиях это привело к пересмотру диагноза в случаях с подозрением на Л-ИЗЛ [13]. В исследовании, включавшем 26 пациентов, получавших эверолимус, впоследствии был выявлен *Pneumocystis jiroveci* в 46% случаев [13]. В настоящее время ключевая роль БАЛ состоит в исключении других причин ИЗЛ, особенно инфекции.

Биопсия легких

Лекарственные препараты могут вызывать практически все гистопатологические паттерны интерстициальной пневмонии, включая ГП, КОП, НСИП (рис. 2), ДАП, эозинофильную пневмонию, облитерирующий бронхиолит, кровоизлияние и гранулематозный пневмонит [33, 35, 36, 38, 40].

Большинство препаратов сопоставимого класса могут сопровождаться одинаковым гистопатологическим поражением легких, что указывает на общий механизм. В ряде случаев при медикаментозно-обусловленных заболеваниях легких могут выявляться смешанные гистологические паттерны интерстициальных пневмоний и признаки различных фаз

одного процесса, что подтверждает объединительную концепцию интерстициальных пневмоний [50]. Эти реакции могут проявляться остро, подостро или хронически.

Роль биопсии легкого была ограничена небольшими исследованиями. Были опубликованы все гистопатологические паттерны, но ни один из них не является патогномичным для Л-ИЗЛ [33]. Поэтому существует ограниченное количество доказательств для рутинного использования биопсии в диагностике Л-ИЗЛ. Как и БАЛ, она может быть проведена в диагностически сложных случаях и для исключения других причин ИЗЛ.

Биомаркеры

Krebs von den Lungen-6 (антиген Кребса фон ден Лунгена-6; KL-6) представляет собой муциноподобный гликопротеин, секретлируемый альвеолярными пневмоцитами II типа и эпителиальными клетками бронхов в ответ на повреждение и регенерацию при ИЗЛ. Повышение уровней маркеров фиброза KL-6 и альвеоломуцина в крови может указывать на развитие и прогноз Л-ИЗЛ [9, 24, 51–53]. В проспективном исследовании у 53% пациентов с Л-ИЗЛ наблюдалось повышение уровня KL-6, что коррелировало с паттерном ДАП и более обширным поражением легких [32]. Динамическое изменение уровня KL-6 коррелировало с клиническим течением заболевания. В другом исследовании сообщалось о прогностической связи между отношением KL-6 к сиалилу стадиеспецифического эмбрионального антигена-1 (SSEA-1) и последующим Л-ИЗЛ у пациентов с раком легкого, получающих химиотерапию [37]. Однако специфичность KL-6 при Л-ИЗЛ не установ-

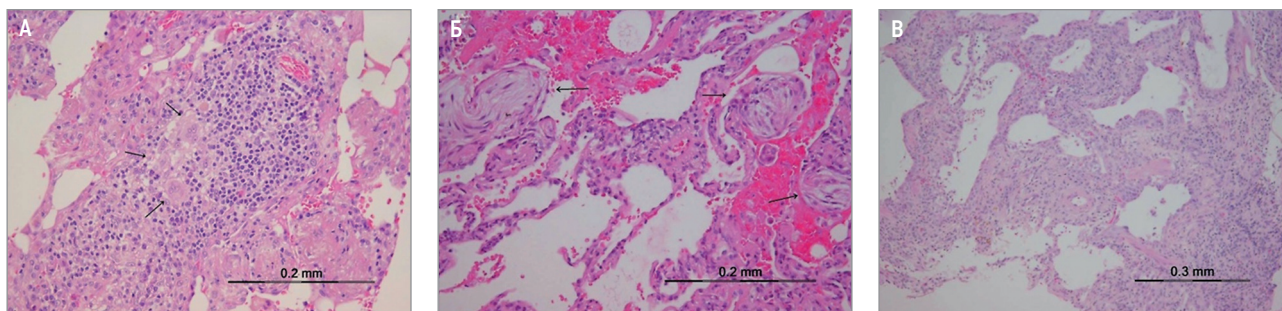


Рис. 2. Характерные гистологические паттерны лекарственно-индуцированных заболеваний легких: А – гиперчувствительный пневмонит; Б – криптогенная организующаяся пневмония; В – неспецифическая интерстициальная пневмония

лена. Другие биомаркеры, включая эозинофилию периферической крови и высокие уровни маркеров воспаления, не специфичны и не имеют диагностической ценности при Л-ИЗЛ.

В диагностике помогают предшествующие сообщения о лекарственно-индуцированном поражении легких. Более 800 состояний и синдромов лекарственного повреждения легких, возникших на фоне медикаментозной терапии каких-либо заболеваний,

зарегистрированы на сайте www.pneumotox.com [2]. Они распределены по 25 группам, в каждой из которых имеются подгруппы в зависимости от формы поражения легких (табл. 2). Приводится частота случаев повреждения легких, связанных с конкретным лекарственным препаратом и ссылки на их описание в литературе. Поиск можно осуществлять как по лекарственным препаратам, так и по характеру повреждения легких.

Таблица 2. Клинические проявления медикаментозного повреждения легких

Группа	Характер поражения легких
I	Интерстициальные / паренхиматозные болезни легких (<i>interstitial / parenchymal lung disease</i>): острый и подострый пневмонит; эозинофильная пневмония – легочные инфильтраты и эозинофилия; организирующаяся пневмония; легочный фиброз; субклинические паренхиматозные тени и др.
II	Отек легких – ОРДС (<i>pulmonary edema – ARDS</i>): некардиогенный отек легких; ОРДС; ОРДС и гемолитико-уремический синдром; гипоксемия, артериальная десатурация и др.
III	Легочное кровотечение (<i>pulmonary hemorrhage</i>): диффузное альвеолярное кровотечение; пневморенальный синдром; кровохарканье; гематома и др.
IV	Поражение дыхательных путей (<i>airway involvement</i>): бронхоспазм, хрипы, БА; кашель; облитерирующий бронхолит; некроз дыхательных путей и др.
VI	Поражение центральных / крупных дыхательных путей (<i>central / large airway involvement</i>): ангиоотек; гематома; обструкция верхних дыхательных путей и др.
VI	Вовлечение плевры и/или перикарда (<i>pleural and/or pericardial involvement</i>): плевральный, перикардальный выпот; гемоторакс; пневмоторакс; хилоторакс; острый плеврит; полисерозит; утолщение плевры и др.
VII	Легочная васкулопатия (<i>pulmonary vasculopathy</i>): легочный эмболизм; легочная артериальная гипертензия; васкулит или капиллярит и др.
VIII	Изменения / вовлечение средостения (<i>mediastinal changes / involvement</i>): лимфоаденопатия; липоматоз; медиастинит; гематома и др.
IX	Поражения нейромышечные / ЦНС – нарушения дыхания во сне (<i>neuromuscular / CNS involvement – disordered breathing during sleep</i>): паралич диафрагмы; респираторная дискинезия; гиповентиляция; миастения и др.
X	Системные реакции, синдромы или состояния (<i>systemic reactions, syndromes or conditions</i>): эозинофильный гиперчувствительный синдром; антифосфолипидный синдром; волчаночный синдром; анафилаксия и др.
XI	Разное (<i>miscellaneous</i>)
XII	Сердечно-сосудистые поражения / токсичность (<i>cardiovascular involvement / toxicity</i>)
XIII	Опухолевые состояния (<i>neoplastic conditions</i>): рак легкого; лимфопролиферативные заболевания; мезотелиома и др.
XIV	Гемоглобинопатии – аномальные состояния Hb (приобретенные) (<i>hemoglobinopathies – abnormal Hb states [acquired]</i>)
XV	Патология (<i>pathology</i>)
XVI	Имидж-диагностика (<i>imaging</i>)
XVII	Инфекции (<i>infections</i>)
XVIII	Особые формы: «нечто, бросающееся в глаза» (<i>distinctive patterns: ‘eye-catchers’</i>)
XIX	Цитология, биохимия БАЛ или плевральной жидкости (<i>cytology, biochemistry of BAL or pleural fluid</i>)
XX	Педиатрические лекарственно-индуцированные и ятрогенные заболевания органов дыхания (<i>pediatric drug-induced & iatrogenic respiratory disease</i>)
XXI	Данные о повторных назначениях препаратов (<i>rechallenge data</i>)
XXII	Бытовые лекарства, соединения и опасные химические вещества (<i>household drugs, compounds & chemicals of concern</i>)
XXIII	Проблемы во время ИВЛ (<i>issues during mechanical ventilation</i>)
XXIV	Ветеринария (<i>veterinary medicine</i>)
XXV	Отравления (<i>poisoning by proxy</i>)

Примечание: ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ЦНС – центральная нервная система; БА – бронхиальная астма; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Основные группы лекарственных препаратов и средств медицинского применения, вызывающие повреждения легких

Анализ ретроспективных исследований, в которых подробно изучалась частота ИЗЛ, ассоциированных с медикаментами, показал, что основными причинно-значимыми ЛС были противоопухолевые лекарственные препараты (23–51% случаев), болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП; 6–72%), антибиотики (6–26%), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП; 0–23%), психотропные препараты (0–9%) и антиаритмические препараты (0–9%) [31–33, 42]. В регистре ИЗЛ Франции наиболее частыми причинами Л-ИЗЛ были амиодарон и нитрофурантоин [54].

Для минимизации медикаментозных повреждений легких и связанных с ними летальных исходов, важно знать наиболее общие группы лекарственных препаратов (табл. 3), способных вызвать повреждения легких, и помнить о возможных побочных эффектах препаратов на дыхательную систему [55, 56–62].

Химиотерапевтические препараты

Химиотерапевтические препараты широко используются в онкологии для лечения солидных новообразований и гематологических злокачественных заболеваний. Помимо этого, все чаще используют

их иммуносупрессивные свойства для лечения различных воспалительных заболеваний. Задачи врача – определение связи химиотерапевтического препарата с происходящими в легких изменениями, как правило, на основе диагностики исключения, и принятие решения о продолжении или прекращении лечения препаратом, который потенциально может спасти жизнь пациенту.

Выявление причин Л-ИЗЛ в онкологии усложняется при назначении препаратов в комбинированных схемах или в сочетании с лучевой терапией, которая может приводить к фиброзу легких. К наиболее частым противоопухолевым ЛС, вызывающим Л-ИЗЛ, относятся блеомицин, EGFR-препараты, гемцитабин, ингибиторы белка рапамицина в клетках (mTOR) и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, а также метотрексат, используемый при лечении опухолевых и ревматологических заболеваний. Считается, что у 10–20% пациентов, перенесших химиотерапию, развиваются респираторные симптомы, непосредственно связанные с лечением [62, 63]. Особое внимание следует уделить профилактике оппортунистических инфекций.

Клиническая картина побочных эффектов

Общими симптомами являются непродуктивный кашель, одышка, лихорадка (присутствует не всегда и, как правило, без озноба). Симптомы могут про-

Таблица 3. Основные группы лекарственных препаратов и средств медицинского применения, вызывающие повреждения легких

<p>Химиотерапевтические препараты</p> <p>Цитотоксические Азатиоприн Блеомицин Бусульфан Винбластин Зиностатин Интерлейкин-2 Мелфалан Митомицин С* Нитрозомочевины препараты (кармустин, ломустин и др.) Прокарбазин Хлорамбуцил Циклофосфамид Этопозид</p> <p>Нецитотоксические Блеомицин* Цитозин-арабинозид* Гемцитабин* Метотрексат* Прокарбазин*</p> <p>Препараты таргетной терапии</p>	<p>Антибиотики Амфотерицин В* Нитрофурантоин Сульфасалазин Даптомицин</p> <p>Противовоспалительные средства Ацетилсалициловая кислота* Соли золота Интерфероны Антагонисты лейкотриенов Метотрексат Нестероидные противовоспалительные препараты Пеницилламин*</p> <p>Анальгетики Плацидил* Пропоксифен* Салицилаты*</p> <p>Внутривенные препараты Препараты крови* Препараты для склеротерапии*</p> <p>Ингалянты Масло Кислород*</p>	<p>Сердечно-сосудистые препараты Амиодарон* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента Антикоагулянты β-адреноблокаторы* Дипиридамол Флекаинид Протамин* Токаирид</p> <p>Запрещенные вещества Героин* Метадон* Метилфенидат Кокаин Тальк</p> <p>Препараты различных групп Супрессоры аппетита Бромокриптин Дантролен Гидрохлортиазид* Метисергид Токолитики* Трициклические антидепрессанты* L-триптофан Рентгеноконтрастные средства</p> <p>Лучевая терапия</p>
---	--	--

Примечание: * – как правило, вызывают острую или подострую дыхательную недостаточность.

являться остро — во время или после введения препарата в случае реакции гиперчувствительности, могут развиваться постепенно — от нескольких недель до нескольких лет после 1-го применения химиопрепарата, а могут также проявляться спустя годы после прекращения приема химиопрепарата, возможна их реактивация после лучевой терапии [4, 55, 64]. При аускультации легких часто выслушиваются хрипы, которые являются неспецифическим признаком.

Рентгенограмма грудной клетки в случаях химиотерапевтического повреждения легких может быть без изменений в течение длительного времени, прежде чем появятся типичные изменения легочного рисунка в виде диффузного интерстициально-инфильтративного процесса. Рентгенологическая картина имеет диффузный смешанный альвеолярно-интерстициальный характер, который является признаком ранних эффектов химиотерапевтических препаратов (рис. 3). В некоторых случаях может появляться плевральный выпот.

При функциональном исследовании легких выявляют снижение DL_{CO} по сравнению с исследованием до начала лечения. Диффузия монооксида углерода может снижаться на дни или недели раньше того, как уменьшатся легочные объемы, появятся симптомы и рентгенологические изменения [63]. В нескольких проспективных исследованиях DL_{CO} использовалась для раннего выявления начала легочных реакций и своевременного прекращения введения химиотерапевтических препаратов для того, чтобы

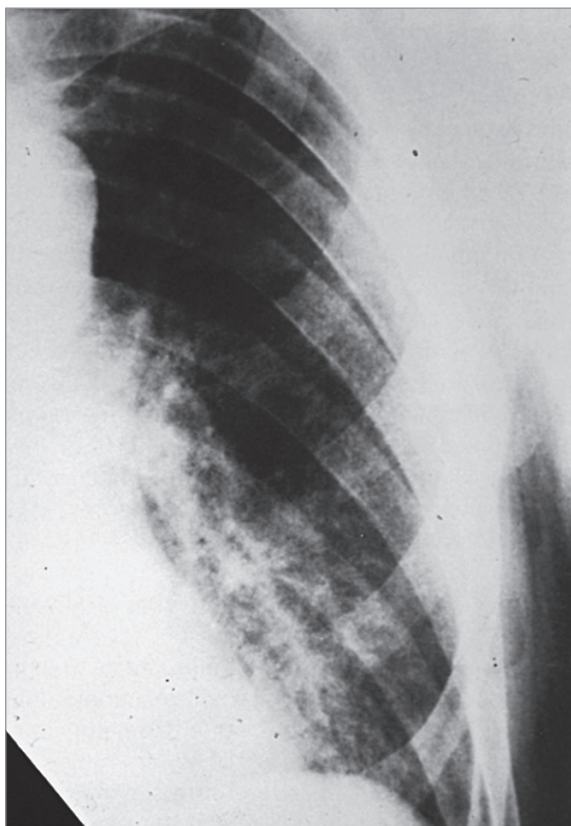


Рис. 3. Картина цитотоксического медикаментозного альвеолярно-интерстициального повреждения легкого (по Dulohery M. et al., 2022 [55])

минимизировать прогрессирование лекарственного повреждения легких [65].

БАЛ представляет наибольшую информативность для исключения инфекционного процесса. Его результаты для оценки ранних повреждений легких от химиотерапевтических препаратов достаточно variabelны [55].

Антибиотики и их производные

Блеомицин

Блеомицин представляет собой антибактериальное химиотерапевтическое средство. Он был выделен в 1966 г. из *Streptomyces verticillus* и используется в основном для лечения лимфомы Ходжкина и герминогенных опухолей. Блеомицин вызывает повреждение легких посредством иммуноопосредованного и прямого токсического действия [66]. Риск ИЗЛ составляет 6,8–21,0%, а уровень смертности достигает 48% [16, 47, 66]. Его способность оказывать негативное влияние на легкие была выявлена достаточно быстро и с тех пор является одним из основных факторов, ограничивающих его применение в клинической практике. Частота пневмотоксического действия блеомицина колеблется от 0 до 46% [55]. Исследование легочной функции и рентгенография грудной клетки показывают, что у 20% пациентов, получавших блеомицин развивается токсическое поражение легких, и до 3% из них умирают от легочных осложнений [63, 67].

Основными механизмами антинеопластического действия блеомицина являются прямое цитотоксическое действие, предотвращение ангиогенеза опухоли, стимуляция продукции различных цитокинов и образование свободных радикалов в результате формирования комплекса между 2-валентным железом и кислородом [68, 69]. Последний эффект объясняет увеличение токсичности блеомицина при вдыхании воздуха с высоким содержанием кислорода, что происходит во время анестезии и в послеоперационном периоде [70, 71]. Чувствительность к повышенному содержанию кислорода в воздухе может сохраняться месяцы и годы после прекращения приема препарата.

Одним из наиболее значимых факторов развития блеомицин-индуцированного поражения легких является кумулятивная токсичность. Пневмотоксичность значительно возрастает при получении суммарной дозы > 450 единиц, а при получении суммарной дозы > 550 единиц была отмечена 10% смертность. В то же время, при наличии факторов риска, и доза 50 единиц блеомицина может быть достаточной для развития легочных осложнений. Также большое значение имеет способ введения блеомицина: быстрое внутривенное вливание чаще приводит к легочным осложнениям, чем медленная инфузия и внутримышечные инъекции.

Блеомицин метаболизируется ферментом блеомицин-гидролазой преимущественно в почках. При

почечной недостаточности нарушается метаболизм препарата и повышается токсичность. Он присутствует в большинстве тканей, за исключением легких и кожи. Отсутствие детоксицирующего фермента в коже объясняет изменения, подобные склеродермии, которые иногда наблюдаются при лечении блеомицином [68].

Лучевая терапия сама по себе является распространенной причиной легочных осложнений и, помимо этого, способствует образованию свободных радикалов, токсичных как для опухолевых клеток, так и для окружающих тканей. Одновременное применение блеомицина и лучевой терапии может проявить синергизм в отношении побочных действий. Лечение блеомицином может также реактивировать радиационное поражение легких, возникшее ранее во время лучевой терапии [64]. Токсичность блеомицина может увеличиваться при совместном применении нескольких химиотерапевтических препаратов.

Клинические проявления блеомицин-индуцированного повреждения легких сильно варьируют, причем болезнь может протекать бессимптомно. До 39% случаев выявляются только при рентгенографии или МСКТ грудной клетки [16, 66]. Нарушения легочной функции встречаются часто и включают раннее снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) с последующим уменьшением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), что коррелирует с ухудшением симптомов заболевания [47, 66]. Для мониторинга побочных действий и раннего выявления токсического повреждения легких во время лечения блеомицином целесообразно использовать функциональные тесты и КТ грудной клетки. Прогрессивное падение DL_{CO} свидетельствует о необходимости прекращения лечения блеомицином [72]. Изменения жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и капиллярного кровотока также являются предикторами пневмотоксичности блеомицина [73]. Высокая чувствительность КТ позволяет установить токсическое повреждение легких блеомицином на ранней стадии. В одном исследовании из 100 пациентов, получавших блеомицин, изменения при КТ грудной клетки определялись у 38%, в то время как изменения на рентгенограммах – только у 15% [74]. В клинической практике рекомендуется проведение КТ только при наличии специфических симптомов.

Были описаны и другие, более редкие, формы блеомицин-индуцированного повреждения легких: пневмоторакс; пневмомедиастинум; гиперчувствительный пневмонит, характеризующиеся лихорадкой и эозинофилией в периферической крови или БАЛ [63, 65]; узловые поражения легких (рис. 4А), имитирующие метастазирование опухоли, для дифференциальной диагностики которых необходимо проведение биопсии [75]. Несмотря на то, что пневмотоксичность блеомицина проявляется диффузным альвеолярным повреждением (рис. 4Б), узловые об-

разования дают гистологическую картину организуемой пневмонии (рис. 4В) [60].

Л-ИЗЛ может возникнуть в любой период лечения. У пациентов с герминогенными опухолями, получавших высокие дозы блеомицина, среднее время развития Л-ИЗЛ составило 4,2 мес. от начала лечения. Кумулятивные дозы > 300 000 МЕ были связаны

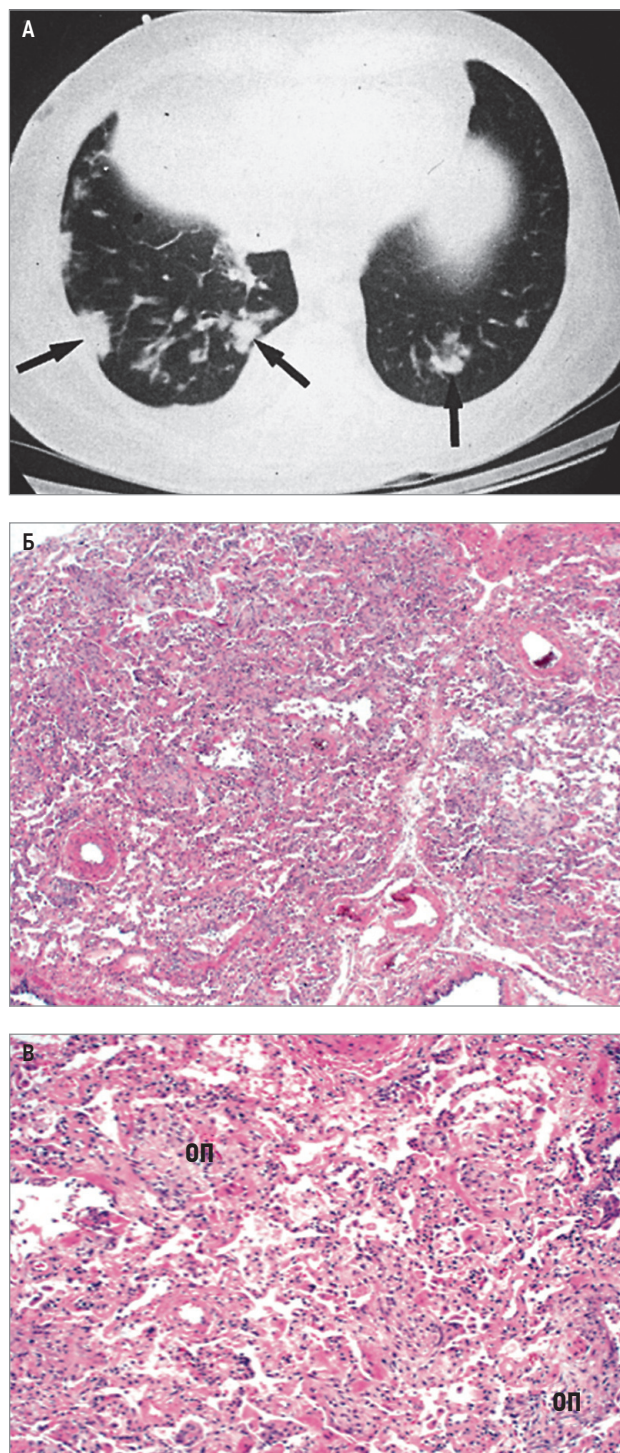


Рис. 4. Индуцированное блеомицином заболевание легких: А – узловой характер повреждения (стрелки); компьютерная томография; Б – гистологическая картина диффузного альвеолярного повреждения; В – гистологическая картина организуемой пневмонии (по Dulohery M. et al., 2022 [55])

Примечание: ОП – организуемая пневмония.

с 3,5-кратным увеличением риска Л-ИЗЛ [16]. Также описаны редкие реакции по типу идиосинкразии на прием низких доз в начале курса лечения [16, 47].

При подозрении на развитие токсического повреждения легких отмена блеомицина является оправданной и рекомендуется назначение глюкокортикостероидов (ГКС). Целесообразно избегать высоких концентраций кислорода во вдыхаемом воздухе и сопутствующей лучевой терапии, а также контролировать функцию почек в течение всего периода лечения. В одном исследовании было показано, что если пациент выживает после острого повреждения легких блеомицином, то с течением времени состояние легких может существенно улучшиться [76]. Однако если сформировался значительный фиброз, то процесс может прогрессировать, несмотря на введение ГКС. Гистологически терминальная стадия блеомицин-индуцированного пневмонита напоминает картину обычной интерстициальной пневмонии [56].

Митомицин С

Митомицин С используется для лечения опухолей мочевого пузыря, рака легкого, рака прямой кишки, метастатического рака молочной железы, метастатических опухолей печени и злокачественных опухолей пищевода. Частота митомицин-индуцированного пневмонита составляет 8–39% [77, 78]. Подобно блеомицину имеется прямая зависимость между кумулятивной дозой митомицина и частотой легочных проявлений. Развитие фиброза легких маловероятно при использовании дозы < 30 мг/м². Высокое содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, лучевая терапия и одновременное применение других химиотерапевтических препаратов, таких как блеомицин, доксорубицин или циклофосфамид, повышают пневмотоксичность.

Симптоматика, рентгенологическая картина и гистологические результаты митомицин-индуцированного пневмонита аналогичны блеомицину и алкилирующим препаратам. Отличие заключается в том, что DL₅₀ может не изменяться до появления клинических симптомов, что делает этот показатель ненадежным предиктором токсического повреждения легких [78]. Кроме того, терапия ГКС дает более существенный эффект, чем при других формах повреждения легких, связанных с химиотерапией.

Помимо митомицин-индуцированного пневмонита имеются сообщения о развитии микроангиопатии, гемолитической анемии, некардиогенного отека легких, легочной гипертензии, почечной недостаточности и легочной вено-окклюзионной болезни [79, 80]. У большинства пациентов побочные эффекты развились между 6 и 12 мес. после начала химиотерапии. У ½ пациентов развивался ОРДС с летальностью, достигающей 95% [80]. Смертность у пациентов с митомицин-индуцированным гемолитико-уремическим синдромом, у которых не развивается ОРДС, составляет 50% [79]. Микроангиопати-

ческие изменения с гиперплазией интимы артериол в легких и почках сопровождаются формированием капиллярных фибриновых тромбов. Лечение является поддерживающим, с использованием плазмозамещающих растворов, диализа и ГКС.

Другие противоопухолевые антибиотики

Множество других химиотерапевтических антибиотиков способны вызывать респираторные осложнения, хотя комбинированные химиотерапевтические режимы затрудняют верификацию связи с каким-либо конкретным препаратом.

Доксорубицин – антрациклиновый препарат, кумулятивный эффект которого проявляется кардиотоксичностью с возможным развитием кардиогенного отека легких. Редкие случаи интерстициальных пневмоний были описаны в комбинации с другими препаратами, как правило, с митомицином С. Инфузионные реакции с одышкой могут наблюдаться у 5–10% пациентов, получавших пегилированный липосомальный доксорубицин.

Эпирубицин – аналогичный препарат с меньшим количеством побочных эффектов. Легочные осложнения редки, но могут появляться в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами.

Митоксантрон является ингибитором топоизомеразы II типа, используется в лечении рассеянного склероза, острого лимфолейкоза, острого миелоидного лейкоза, рака молочной железы, рака печени, лимфомы Ходжкина и рака предстательной железы. Были описаны редкие случаи подострого течения интерстициальных пневмоний [81].

Актиномицин D может вызывать реактивацию предшествующего радиационного пневмонита [64].

Алкилирующие средства

Бусульфан

Бусульфан с 1961 г. используется для лечения хронических миелопролиферативных заболеваний и обладает значительной легочной токсичностью, обнаруженной вскоре после начала его применения. Частота легочных осложнений составляет 2,5–43% [82]. Повреждение легких может развиваться через 6 нед. после начала терапии, но чаще всего респираторные симптомы появляются от 8 мес. до 10 лет от начала терапии, в среднем – через 3,5 года. Смертность чрезвычайно высока и достигает 80% [64]. Нет эффективной терапии и нет ясного понимания значения отмены препарата с добавлением или без ГКС, хотя это и рекомендуется. Не было обнаружено очевидных факторов, усугубляющих пневмотоксичность, за исключением сопутствующей терапии другими химиотерапевтическими препаратами или лучевой терапии. Возраст и кумулятивная доза не играют никакой важной роли [55].

Рентгенограмма демонстрирует картину смешанного альвеолярно-интерстициального процесса в большей степени, чем при лечении другими

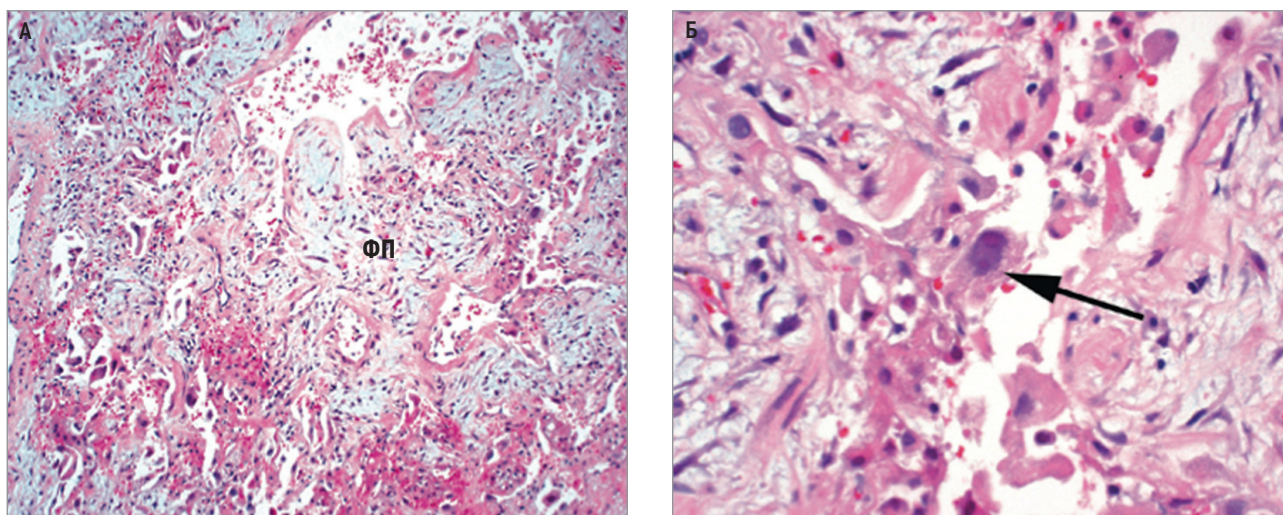


Рис. 5. Бусульфан-индуцированное диффузное альвеолярное повреждение: А – атипичные альвеолоциты II типа, интерстициальная организация с отеком фибробластической пролиферацией и хорошо различимыми гиалиновыми мембранами; Б – атипичные альвеолоциты II типа (стрелка) (по Dulohery M. et al., 2022 [55])

Примечание: ФП – фибробластическая пролиферация.

химиопрепаратами. Вероятно, это связано с высокой степенью десквамации поврежденных эпителиальных клеток в альвеолярном пространстве и появлением атипичных альвеолоцитов II типа с заметно увеличенным плеоморфным ядром и выступающими ядрышками [83] (рис. 5).

У некоторых пациентов, получающих бусульфан, этот процесс настолько выражен, что протекает как легочной альвеолярной протеиноз. Однако эта форма альвеолярного протеиноза более резистентна к лечебному лаважу, чем идиопатический легочный альвеолярный протеиноз.

Циклофосфамид

Циклофосфамид широко используется в комбинированной химиотерапии злокачественных гематологических заболеваний и солидных опухолей, а также в лечении гранулематозного полиангиита. Пневмотоксичность циклофосфамида оценивается в ~ 1% [84]. Описаны 2 формы индуцированного циклофосфамидом пневмонита: с ранним началом – 1–6 мес. после 1-го применения препарата (реакция на отмену циклофосфамида) и с поздним началом (развивается после нескольких месяцев или даже лет терапии, приводит к прогрессирующему фиброзу легких и 2-стороннему утолщению плевры и имеет минимальную реакцию на отмену циклофосфамида или введение ГКС) [56, 84]. Нет четкой зависимости между дозой циклофосфамида и развитием повреждения легких. Провоцирующими факторами являются кислород, лучевая терапия и сопутствующее введение других химиопрепаратов, таких как блеомицин, кармустин с целью подготовки к трансплантации костного мозга.

Хлорамбуцил

Хлорамбуцил используется для лечения хронических лимфоцитарных заболеваний. Клинические

проявления, рентгенографические и гистологические изменения хлорамбуцил-индуцированного пневмонита такие же, как и при применении других алкилирующих препаратов [62]. Суммарная доза > 2 г значительно увеличивает риск токсического повреждения легких. Проявляется, как правило, от 6 мес. до ≥ 1 года после начала терапии. Мониторирование функции легких, в частности DL_{CO} , позволяет выявить изменения на ранних этапах и своевременно отменить препарат. Имеется мало данных об эффективности терапии ГКС.

Мелфалан

Мелфалан применяется в лечении множественной миеломы. Зафиксировано относительно немного хорошо документированных случаев легочной токсичности, связанной с мелфаланом [85]. Мелфалан-индуцированные пневмониты могут быть острыми или подострыми. Чаще всего пациенты жалуются на резкое появление одышки, кашля и лихорадки. Нет специфических предикторов развития побочных эффектов. В целом частота легочных побочных эффектов от мелфалана низкая, в связи с чем этот препарат широко используется в долгосрочном лечении миеломы.

Ифосфамид

Ифосфамид структурно связан с циклофосфамидом и используется при лечении опухолей легких, яичек и молочной железы. В литературе есть сообщение о подостром интерстициальном пневмоните, хотя остается неясной именно роль ифосфамида, так как он был использован в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами. Описан 1 случай со смертельным исходом от острого ифосфамид-индуцированного пневмонита и 1 случай метгемоглобинемии, по-видимому вторичной, в результате взаимодействия 4-тиоифосфамида, ме-

таболита ифосфамида и глутатиона и, как следствие, окислительного стресса [86].

Другие алкилирующие средства

Прокарбазин в основном используется в лечении лимфомы Ходжкина и глиобластомы. Иногда на фоне лечения появляется выраженная эозинофилия, как реакция гиперчувствительности. Интерстициальный пневмонит с развитием необратимого фиброза бывает редко [50].

Оксалиплатин применяется при лечении заболеваний гортани и приводит к развитию диффузного альвеолярного повреждения, часто в сочетании с 5-фторурацилом. Во время инфузии препарата в 1,3% случаев развивались тяжелые анафилактические реакции. Эозинофильная пневмония встречается редко [87, 88].

Темозоломид является алкилирующим препаратом второго поколения и входит в стандарт лечения глиобластомы в качестве адъювантной терапии в сочетании с лучевой терапией, а также используется в лечении метастатической меланомы. Описано мало побочных эффектов со стороны дыхательных путей, в основном это фарингит, синусит, кашель, инфекции верхних дыхательных путей и одышка. В клинических исследованиях 2-й фазы пневмонит развивался у 4,8% пациентов. Отмечен 1 случай организуемой пневмонии после прекращения лечения [89].

Хлорозотоцин – алкилирующий препарат, используемый в лечении нейроэндокринных опухолей, был связан с несколькими случаями легкого пневмонита, которые разрешились после отмены препарата и введения ГКС [90].

Антиметаболиты

Метотрексат

Метотрексат входит в комбинации для лечения злокачественных опухолей, а также широко используется для лечения псориаза и ревматоидного артрита. Он нарушает метаболизм фолиевой кислоты, вследствие чего повреждаются реплицирующиеся клетки, что и приводит к различным, хорошо описанным побочным эффектам, в т. ч. подавлению костного мозга, воспалению слизистых оболочек, алопеции и желудочно-кишечным расстройствам. Пневмотоксичность развивается у 10% пациентов и редко приводит к летальным исходам. Метотрексат-индуцированное ИЗЛ имеет разное время и частоту возникновения [18]. В одном исследовании 48% случаев развились в течение 32 нед. после начала лечения, а в другом среднее время начала Л-ИЗЛ составило 23 дня. Описаны случаи Л-ИЗЛ, возникшие в период до 4 лет после начала лечения или после прекращения лечения. Л-ИЗЛ рецидивирует в $\sim 1/3$ случаев и связано с высокой смертностью (10–30%) [91]. Одышка, непродуктивный кашель и лихорадка обычно начинаются от нескольких дней

до нескольких недель после начала терапии, в редких случаях спустя месяцы или годы [92].

Метотрексат-индуцированный пневмонит (рис. 6) обычно регрессирует с добавлением ГКС или без них. Эозинофилия наблюдается в $1/2$ случаев и расценивается как реакция гиперчувствительности [63]. Ее особенностью является то, что она не обязательно повторяется при последующих введениях [93]. У $\sim 1/3$ пациентов еженедельно формируются гранулемы, идентифицированные при биопсии легких, что является необычным побочным действием по сравнению с другими химиопрепаратами [60]. Иногда отмечается лимфаденопатия прикорневых лимфатических узлов, что может имитировать манифестацию саркоидоза.

В отличие от большинства других химиотерапевтических препаратов, метотрексат-индуцированный пневмонит не зависит от дозы и не сопровождался предшествующим снижением DL_{CO} . Имеется несколько сообщений о летальных исходах после

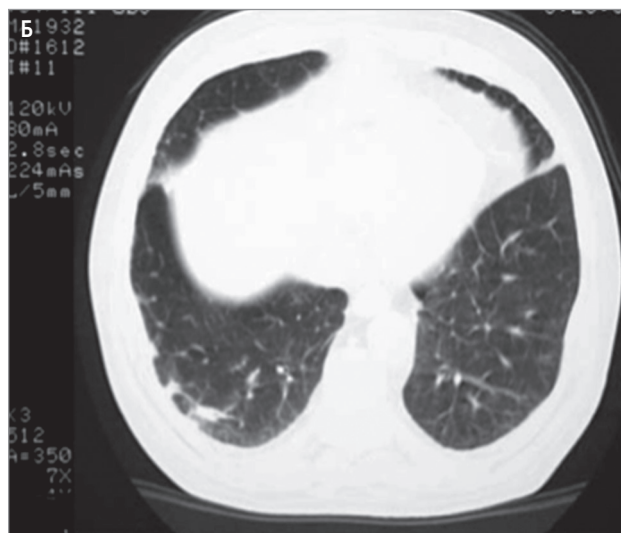


Рис. 6. Метотрексат-индуцированное заболевание легких у пациента с ревматоидным артритом: А – рентгенограмма; Б – компьютерная томография (по Peros-Golubicic T., Sharma O.P., 2006 [7])

интратекального введения метотрексата с последующим пероральным приемом. У ряда пациентов возможно развитие оппортунистических инфекций, связанных с дефицитом Т-клеток, в частности пневмоцистной пневмонии [94].

Азатиоприн и 6-меркаптопурин

Азатиоприн метаболизируется в 6-меркаптопурин, который обладает цитотоксической способностью [59]. Частота азатиоприн-индуцированных пневмонитов достаточно низкая, учитывая его широкое применение для лечения опухолевых и неопухолевых заболеваний [85]. Тем не менее необходима настороженность в отношении возможности развития этого побочного действия.

Цитозин-арабинозид

Цитозин-арабинозид является цитотоксическим препаратом, используемым для индукции ремиссии при остром лейкозе и других гематологических злокачественных заболеваниях до трансплантации костного мозга. Его использование в интенсивных режимах химиотерапии сопровождалось развитием некардиогенного отека легких с летальным исходом (рис. 7) [59]. Гистологическая картина ткани легких показывает существенное накопление внутри альвеол белкового материала без клеточной атипии и мононуклеарной инфильтрации, характерной для других цитотоксичных препаратов. В 2 больших исследованиях показано, что у 13–28% пациентов развивался ОРДС во время введения препарата, и у ~1/2 появлялись симптомы в течение 1 мес. после завершения лечения. Механизмы этой реакции неизвестны, однако она сопряжена с высокой смертностью. Лечение в значительной степени поддерживающее, включающее механическую вентиляцию, поддержание водно-солевого баланса и профилактику инфекционных осложнений [95].

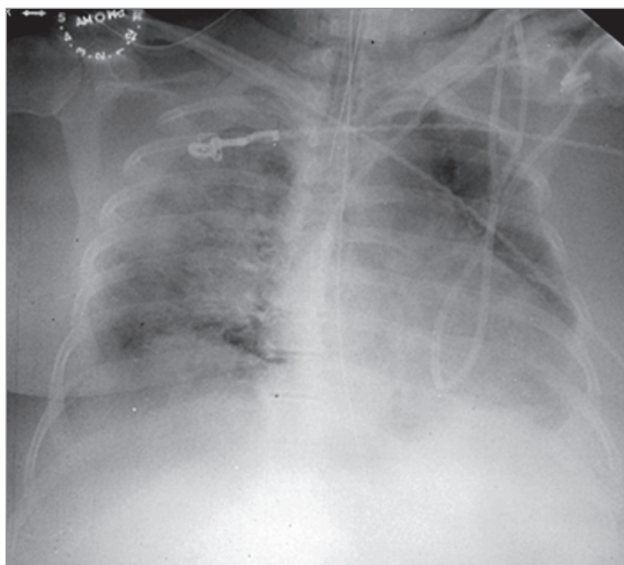


Рис. 7. Острый некардиогенный отек легких, индуцированный цитозин-арабинозидом. Рентгенограмма (по Dulohery M. et al., 2022 [55])

Гемцитабин

Гемцитабин по структуре и действию аналогичен цитозин-арабинозиду. Он обладает высокой активностью в отношении немелкоклеточного рака легких, молочной железы, поджелудочной железы и яичников. Как правило, хорошо переносится. Наиболее распространенные побочные действия – супрессия костного мозга, тошнота, сыпь, повышение трансаминаз и отеки. Одышка развивается у 10% пациентов, а тяжелая одышка – у 5% [96–98]. Некардиогенный отек легких встречался в 0,1–7,0% случаев [99]. Есть 3 основные формы лекарственного повреждения легких, связанного с гемцитабином: 1) появление неспецифической одышки в течение нескольких часов или дней после начала лечения; 2) острая реакция гиперчувствительности с бронхоспазмом; 3) тяжелое поражение дыхательных путей с выраженной одышкой, которая может прогрессировать до угрожающей жизни дыхательной недостаточности в течение нескольких часов после инфузии препарата (рис. 8). В большинстве случаев легочные осложнения гемцитабина разрешались с прекращением его введения. В тяжелых случаях помимо отмены гемцитабина требовались добавление ГКС, коррекция водно-солевого баланса и назначение диуретиков [96]. Также были описаны случаи диффузного альвеолярного кровоизлияния, легочные облитерирующие заболевания и тромботические микроангиопатии.

Риск развития Л-ИЗЛ возрастает при комбинации его с другими препаратами, особенно блеомицином, эрлотинибом и таксанами [17, 26, 100], при этом заболеваемость составляет 1–20%. Смертность, как правило, низкая [26], за исключением тяжелых случаев, когда требуется госпитализация. В отличие от блеомицина, не обнаружена взаимосвязь между дозой и началом развития заболевания [26, 100].

В ретроспективном исследовании 25 924 пациентов, получавших гемцитабин, Л-ИЗЛ выявлено в 0,6% случаев. Медиана времени начала болезни составила 65 дней, а кумулятивная заболеваемость – 1,1; 1,5 и 1,9% через 3, 6 и 12 мес. соответственно. Общие показатели заболеваемости были одинако-

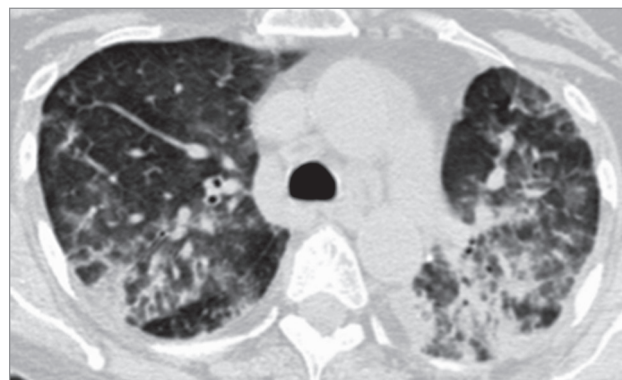


Рис. 8. Гемцитабин-индуцированная смешанная альвеолярная и интерстициальная инфильтрация. Компьютерная томография (по Dulohery M. et al., 2022 [55])

выми при монотерапии (1,7%) и комбинированной терапии (1,6%) [4].

Флударабин

Флударабин широко используется в лечении хронических лимфопролиферативных заболеваний. Пневмотоксичность была оценена в 8,6% в исследовании с участием у 105 пациентов [101–103]. Одышка возникает в течение 3 дней после 1-го курса химиотерапии, хотя возможно и позднее начало легочных симптомов. Рентгенологически определяются интерстициальные или смешанные альвеолярно-интерстициальные изменения. Большинство пациентов реагируют на отмену препарата и добавление к терапии ГКС [104].

Нитрозомочевина

Соединения нитрозомочевины играют важную роль в лечении глиом и других опухолей ЦНС, а также используются в протоколах трансплантации костного мозга. Пневмотоксичность колеблется от 1,5 до 20%, является дозозависимой и достигает 50% при получении суммарной дозы > 1 500 мг/м². Тем не менее возможно развитие легочных эффектов и при более низких дозах. Проявляется как острым повреждением легких, так и медленно развивающимся легочным фиброзом, преимущественно в верхних долях [105].

Продолжительность терапии до появления легочных побочных эффектов нитрозомочевины, как правило, составляет от 6 мес. до 3 лет. Отмечен синергизм в отношении побочных действий при комбинации с циклофосфамидом, лучевой терапией и другими химиотерапевтическими препаратами. Терапия обычно состоит в отмене препарата и добавлении ГКС, которые дают временный эффект [106].

Подофиллотоксины

Этопозид и тенипозид

Этопозид – ингибитор топоизомеразы II типа, широко используется в комбинированной химиотерапии немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого. Несмотря на широкое использование препарата, были зафиксированы лишь несколько случаев этопозид-индуцированного пневмонита [107]. Клинические проявления могут появиться вскоре после 1-го курса химиотерапии, хотя в большинстве случаев возникали после длительного лечения. Гистологическая картина характеризуется альвеолярным отеком, диффузным альвеолярным повреждением и атипией альвеолоцитов II типа. Терапия заключается в отмене препарата и назначении ГКС, которые обеспечивают временное улучшение. Кроме того, этопозид может увеличивать уровни внутриклеточного метотрексата, и, таким образом, сочетание метотрексата и этопозидов проявляет синергизм в отношении побочных реакций.

Тенипозид вызывает реакции гиперчувствительности в 3,6–6,5% случаев. Пневмотоксичность может проявляться одышкой, бронхоспазмом и легочной гипертензией [104].

Паклитаксел

Паклитаксел представляет собой сильнодействующий химиотерапевтический препарат, используемый в лечении рака легких, молочной железы и яичников. В литературе описаны хорошо задокументированные случаи пневмотоксичности паклитаксела, однако их частота неясна. Респираторные симптомы – кашель, одышка, свистящее дыхание, стеснение в груди появляются через несколько минут после введения препарата как проявления реакции гиперчувствительности I типа с образованием антител против паклитаксела [108]. При КТ грудной клетки (рис. 9) отмечаются интерстициальные и узловые изменения [109]. Проспективное исследование функции легких у 33 больных, получавших паклитаксел с карбоплатином (препарат с небольшим уровнем пневмотоксичности), показало изолированное снижение DL_{CO} без других клинических или рентгенологических признаков легочного повреждения [110]. В других исследованиях, проводимых среди пациентов с карциномой легких, была отмечена значительная ранняя и поздняя легочная токсичность в 10 и 68% случаев соответственно [111, 112].

Доцетаксел

Доцетаксел (Таксотер®) является высокоактивным химиопрепаратом для лечения рака молочной железы и немелкоклеточного рака легкого. Иногда встречаются реакции гиперчувствительности, которые хорошо поддаются терапии ГКС [113]. Комбинация доцетаксела и гемцитабина имеет большую вероятность вызывать тяжелое токсическое повреждение легких [114]. У некоторых пациентов может развиваться синдром «капиллярной утечки», периферические отеки, некардиогенный отек легких и/или плевральный выпот [115, 116]. Степень тяжести задержки жидкости может быть уменьшена путем профилактического лечения ГКС [117].

Винбластин

Винбластин, алкалоид растения барвинок, является одним из старейших химиотерапевтических препаратов и все еще используется в широком разнообразии схем для лечения гематологических злокачественных новообразований и солидных опухолей. Традиционно считалось, что винбластин обладает низкой легочной токсичностью. Однако комбинация винбластина и митомицина C дает осложнения в виде бронхоспазма, интерстициального пневмонита и некардиогенного отека легких [118, 119].

Полностью транс-ретиноевая кислота

Полностью транс-ретиноевая кислота (ПТРК) используется в лечении острой промиелоцитарной

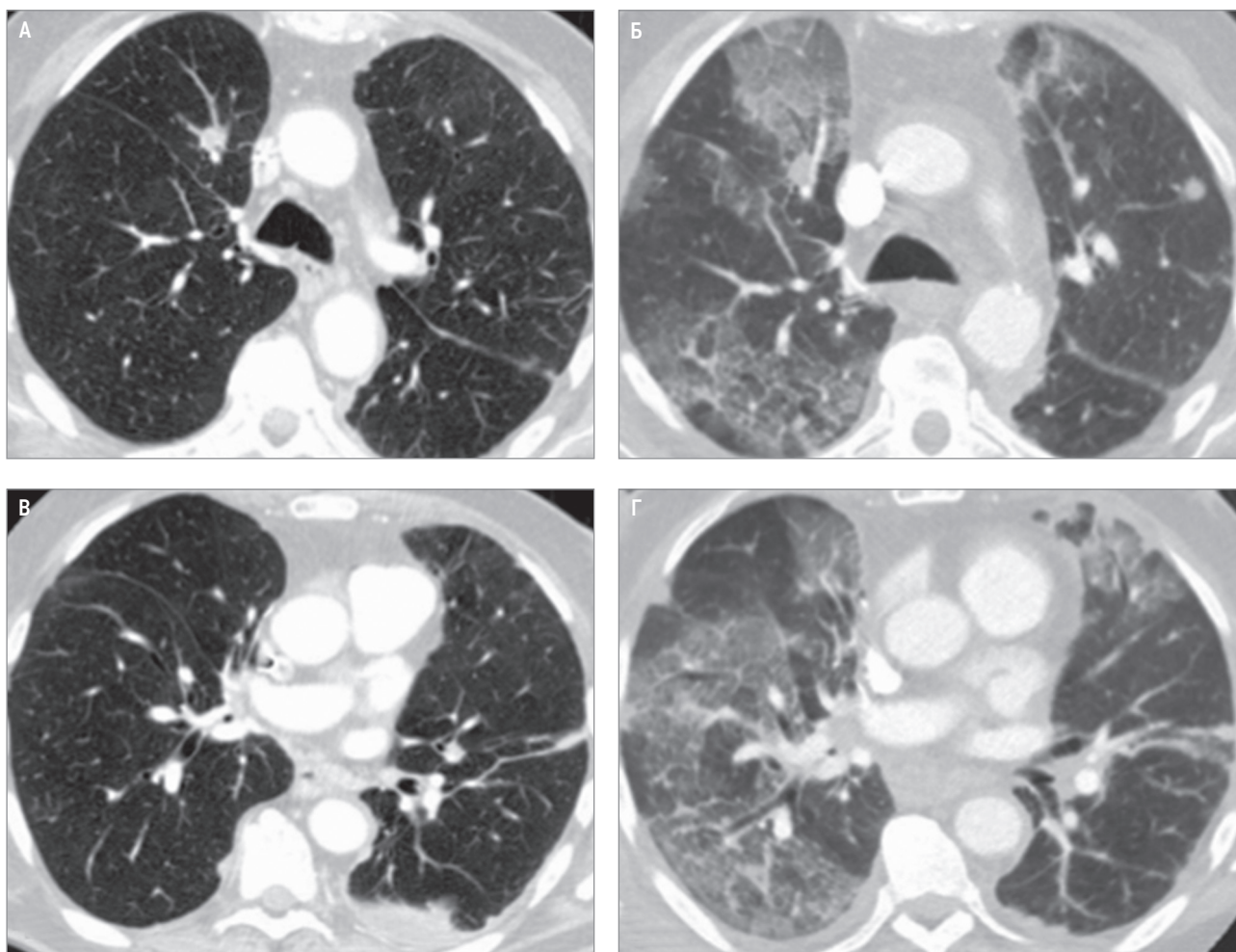


Рис. 9. Паклитаксел-индуцированное повреждение легких: А, Б – компьютерная томография грудной клетки пациента с немелкоклеточным раком легкого до начала терапии паклитакселом; В, Г – через 2 нед. после начала терапии паклитакселом; развитие мультифокальных изменений по типу «матового стекла» (по Dulohery M. et al., 2022 [55])

лейкемии, так как способствует дифференцировке миелоидных предшественников и стимулирует созревание клеток, что ведет к ремиссии. Также она уменьшает диссеминированное внутрисосудистое свертывание и геморрагические осложнения. Основной сложностью, ограничивающей ее использование, является развитие синдрома дифференциации (ранее назывался «синдром ретиноевой кислоты») у 25% пациентов, который может проявиться внезапно в промежутке между 2-м и 21-м днями лечения. Он состоит из диффузного отека, плевральных и перикардиальных выпотов, некардиогенного отека легких и может развиваться в генерализованный синдром «капиллярной утечки» (рис. 10). Как правило, это сопровождается гипотонией и острой почечной недостаточностью. Патогенез остается неясным, вероятно это связано с массивным высвобождением цитокинов из новых зрелых миелоидных клеток и адгезии гранулоцитов в легочном эндотелии. В одном исследовании у 9 из 35 пациентов с промиелоцитарной лейкемией, получающих ПТРК, развился ОРДС [120]. Внутривенная терапия ГКС является эффективной, и профилактическое назначение пероральных ГКС позволяет снизить до 10% осложнений.

Смертность, связанная с ПТРК-индуцированной легочной токсичностью, оценивается ~ 9%. Гистологическое исследование выявляет интерстициальную инфильтрацию миелоидными клетками. При прогрессировании легочный синдром включает в себя наличие миелоидных и бластных клеток в БАЛ, узловых изменений на рентгенограмме, легочный лейкостаз, некардиогенный отек легких, ОРДС, синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз) и диффузные альвеолярные геморрагии [121].

Иринотекан и топотекан

Иринотекан – полусинтетический камптотецин, используется для лечения распространенного колоректального рака самостоятельно либо в комбинации с 5-фторурацилом, а также в некоторых клинических исследованиях лечения рака легкого. Исследования иринотекана в Японии зафиксировали 1,8% случаев пневмонита [122–124]. Клиническими особенностями в этих исследованиях были одышка, лихорадка и ретикулонодулярные легочные затемнения. ГКС эффективны у большинства пациентов, но у некоторых больных развилась фатальная дыхательная недостаточность. Последующие исследования в США

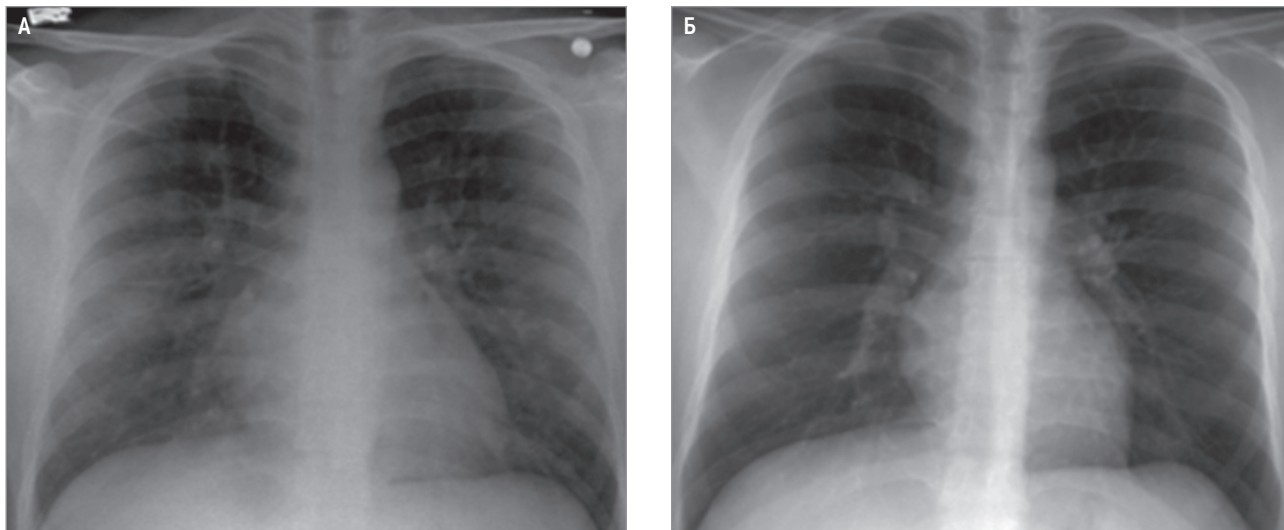


Рис. 10. «Синдром ретиновой кислоты»: А – рентгенограмма вскоре после начала терапии при развитии почечной недостаточности и периферических отеков; мультифокальные 2-сторонние тени, согласующиеся с острым повреждением легких и синдромом «капиллярной утечки»; Б – рентгенограмма грудной клетки после отмены терапии и терапии глюкокортикостероидами; разрешение процесса (по Dulohery M. et al., 2022 [55])

выявили кашель и одышку у 20% пациентов [125]. Многие из этих пациентов имели внутригрудные злокачественные опухоли. Лучевая терапия и существовавшие ранее болезни легких могут увеличить риск иринотекан-индуцированного интерстициального пневмонита.

Топотекан – аналогичный препарат и редко вызывает легочные осложнения, в т. ч. диффузное альвеолярное повреждение и облитерирующий бронхиолит.

Таргетная терапия

Препараты, направленные на EGFR

EGFR-таргетные препараты включают низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназного рецептора (RTKI) и моноклональные антитела, используемые для лечения НМРЛ, рака молочной железы и колоректального рака [23, 27]. Развитие понимания патогенеза злокачественных процессов позволило определить специфические антигены опухолей, что привело к разработке таргетных иммунотерапевтических препаратов, а именно специфических моноклональных антител.

Бевацизумаб

Бевацизумаб (Авастин®) представляет собой моноклональные антитела, нацеленные на фактор роста эндотелия сосудов и предназначенные для подавления неоангиогенеза опухоли. Используется в сочетании с традиционными химиотерапевтическими препаратами при лечении метастатического рака толстой кишки, почечно-клеточного рака, рака молочной железы, саркомы, рака яичников, глиобластомы, плоскоклеточного и немелкоклеточного рака легкого. Может давать геморрагические осложнения, включая фатальные легочные кровотечения, предположительно в результате массивного некроза опухоли

и преимущественно у пациентов с плоскоклеточным раком легкого. В то же самое время бевацизумаб увеличивает частоту тромбоэмболических осложнений в 2 раза. Это может объясняться вторичным повреждением эндотелия сосудистой стенки с активацией коагуляционного каскада. Были описаны случаи тромботической микроангиопатии с гипертензией и острой почечной недостаточностью, случаи застойной сердечной недостаточности, а также формирование трахеопищеводных и бронхопищеводных фистул при лечении рака легкого [126–129].

Цетуксимаб и панитумумаб

Цетуксимаб и панитумумаб – 2 препарата моноклональных антител, направленных против рецепторов эпидермального фактора роста, которые все чаще используют при лечении многих опухолей. Оба характеризуются низкой легочной токсичностью. В недавнем постмаркетинговом исследовании частота Л-ИЗЛ при EGFR-таргетной терапии моноклональными антителами панитумумаб и цетуксимаб составила 1,3 и 1,2% соответственно, с началом заболевания в среднем на 101-й день [23]. В другом исследовании показано, что заболевание начиналось в среднем через 113 дней после введения 1-й дозы панитумумаба, причем в 28% случаев – после 6 мес. терапии [36]. Примечательно, что многие пациенты получали и другие препараты, имеющие риск развития Л-ИЗЛ. Смертность при Л-ИЗЛ, связанных с цетуксимабом и панитумумабом, составила 42 и 51% соответственно [31]. Отмечались инфузионные реакции с бронхоспазмом и осиплостью голоса в 23% случаев. Показано назначение ГКС и отмена препарата [130, 131].

Трастузумаб и трастузумаб эмтанзин

Трастузумаб селективно связывается с белком рецептора-2 эпидермального фактора роста человека

и используется в адъювантной терапии метастатического рака молочной железы. Как и в случае с другими моноклональными антителами, инфузионные реакции могут развиваться в 15% случаев и проявляться ангионевротическим отеком, лихорадкой и бронхоспазмом. Острая или подострая интерстициальная пневмония отмечена в 0,5% случаев, смертность составляет 0,1% [132].

Трастузумаб эмтанзин является конъюгатом антитела и лекарственного вещества, которое содержит трастузумаб и цитотоксический микротубулярный ингибитор. Он также используется при раке молочной железы и может вызывать острый пневмонит. Частота его достаточно низкая — от 0,8 до 1,2%, но может быть жизнеугрожающее течение, требующее отмены препарата [133].

Ритуксимаб

Ритуксимаб представляет собой синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши / человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. Утвержден в 1997 г. для лечения неходжкинской лимфомы. Постоянно открывающиеся новые свойства ритуксимаба привели к росту его использования в различных клинических ситуациях — от аутоиммунных воспалительных заболеваний до лимфопролиферативных заболеваний после трансплантации.

Наиболее распространенными побочными эффектами ритуксимаба являются инфузионные реакции у > 50% пациентов, проявляющиеся лихорадкой, ознобом, одышкой, гипотензией, ринитом, крапивницей, зудом и ощущением набухания горла и языка. Замедление или прекращение инфузии ритуксимаба и добавление ГКС может уменьшить эти симптомы. Имеются сообщения о летальных исходах в течение 24 ч после инфузии ритуксимаба в связи с развитием комплекса инфузионных реакций, включающего гипоксию, инфильтрацию легких, ОРДС, инфаркт миокарда, фибрилляцию желудочков или кардиогенный шок. Около 80% фатальных инфузионных реакций наблюдались в течение первой инфузии. Другие случаи легочных осложнений ритуксимаба бывают довольно редко. Описаны единичные случаи диффузного альвеолярного кровотечения и десквамативной интерстициальной пневмонии [134].

Ингибиторы тирозинкиназы

Гефитиниб

Гефитиниб (*Иресса*[®]) является селективным ингибитором тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста, экспрессия которых наблюдается во многих солидных опухолях; тормозит рост различных линий опухолевых клеток человека, метастазирование и ангиогенез, а также ускоряет апоптоз опухолевых клеток, повышает противоопухолевую активность химиотерапевтических препара-

тов, лучевой и гормональной терапии. Используется у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого.

Острая интерстициальная пневмония отмечалась у 1% пациентов, при этом смертность приближалась к 30% [135, 136]. Наиболее распространенными симптомами, которые появлялись через 24–42 дня, были одышка с кашлем или без него и лихорадка [135]. При КТ регистрировались диффузные нарушения прозрачности по типу «матового стекла» [137]. При гистологическом исследовании выявлялось диффузное альвеолярное повреждение, интерстициальное воспаление с фиброзом или без, а также организующаяся пневмония [136, 138–140]. Некоторые пациенты реагируют на отмену препарата и назначение ГКС, а у других развивается прогрессирующая дыхательная недостаточность.

Эрлотиниб

Эрлотиниб (*Тарцева*[®]) — другой мощный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста человека, широко используется для лечения аденокарциномы легких. Эрлотиниб имеет низкую легочную токсичность [141–143]. Она проявляется организующейся пневмонией или диффузным альвеолярным повреждением [143]. Симптомы появляются в среднем через 47 дней и похожи на таковые при большинстве индуцированных лекарствами повреждений легких (одышка, кашель и лихорадка) [141]. Лечение поддерживающее с отменой препарата. Значение ГКС остается неясным.

Иматиниб

Иматиниб (*Гливек*[®]) используется в лечении хронического миелолейкоза и желудочно-кишечных опухолей [144]. Общими осложнениями являются периферические, периорбитальные отеки и отек легких в результате задержки жидкости [145–147]. Имели место случаи легочной инфильтрации с эозинофилией и острая интерстициальная пневмония [144, 148–151]. Одышка, кашель и лихорадка развиваются в среднем через 49 дней [152]. Рентгенологические исследования показали изменения по типу «матового стекла» или узловые образования. В БАЛ присутствуют лимфоциты, макрофаги и эозинофилы [151, 153, 154]. При биопсии легких были выявлены интерстициальное воспаление и фиброз, альвеолит и легочный альвеолярный протеиноз [149, 153, 154]. Лечение заключается в отмене препарата и назначении ГКС. Повторное введение ЛС не всегда вызывает рецидив повреждения легких, но существует определенный риск и целесообразно рассмотреть возможность назначения альтернативного препарата [153, 155].

Дазатиниб и бозутиниб

Являются ингибиторами тирозинкиназы и используются для лечения хронического миелолейкоза и острого лимфобластного лейкоза с положительной филадельфийской хромосомой. Дазатиниб дает такие

побочные действия, как плевральный выпот, легочная гипертензия и паренхиматозные повреждения легких.

Плевральный выпот, в основном лимфоцитарный и экссудативный, был зарегистрирован у 10–35% пациентов [156–160]. Сопутствующие заболевания легких и более высокая начальная суточная доза являются факторами риска для развития плеврального выпота [158]. Лечение включает ГКС, диуретики, плевростент и отмену дазатиниба [156, 158, 161, 162].

Легочная артериальная гипертензия считается редким осложнением и появляется после 8–48 мес. лечения [163–167]. Симптомами являются тахипноэ, одышка при физической нагрузке, усталость и периферические отеки [163–167]. В этом случае терапию дазатинибом прекращают и повторно препарат не назначают [163–167].

Пневмонит – другое редкое осложнение дазатиниба. В одном исследовании пневмонит развился у 40 (23%) пациентов [168]. Паренхиматозные изменения в легких разрешились или частично разрешились у 9 пациентов. Повторное назначение дазатиниба у пациентов с паренхиматозными нарушениями может быть использовано [168]. Наиболее распространенным осложнением бозутиниба является плеврит [169].

Сунитиниб и сорафениб

Сунитиниб и сорафениб – небольшие молекулы ингибиторов тирозинкиназы, которые ингибируют рецепторы различных тирозинкиназ (> 80), участвующих в процессах роста опухолей, патологического ангиогенеза и образования метастазов; мощные ингибиторы рецепторов тромбоцитарного фактора роста (α и β), рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия (1, 2 и 3), рецепторов фактора стволовых клеток, рецепторов Fms-подобной тирозинкиназы-3, рецепторов колониестимулирующего фактора 1R и рецепторов нейротрофического глиального фактора.

Сунитиниб используется для ингибирования ангиогенеза в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей и почечноклеточного рака. Сунитиниб редко дает одышку, кашель и легочную эмболию [170].

Сорафениб используется для ингибирования ангиогенеза в почечно-клеточной карциноме и неоперабельной гепатоцеллюлярной карциноме. Легочная токсичность проявляется диффузными изменениями, одышкой, кашлем и лихорадкой [171]. Хотя она встречается достаточно редко, но может быть фатальной у некоторых пациентов, поэтому препарат должен быть немедленно отменен при появлении легочных симптомов [171].

Иммуномодулирующие препараты

Интерфероны

IFN применяются для лечения самых разнообразных злокачественных, инфекционных и вос-

палительных заболеваний. Их использование сопровождалось различными легочными реакциями. IFN- α вызывал тяжелый бронхоспазм у пациентов с существовавшей ранее бронхиальной астмой (БА) [172]. Описаны неказеозные гранулемы в легких, лимфатических узлах, печени и коже и гранулематозные реакции по типу саркоидоза, регрессировавшие после снижения дозы или отмены IFN с добавлением ГКС или без них (рис. 11) [173]. IFN-индуцированные интерстициальные заболевания легких проявлялись одышкой, кашлем, 2-сторонними изменениями на рентгенограмме, CD8- преобладающим лимфоцитарным ответом в БАЛ и сотовым интерстициальным рисунком на гистологии [174]. В некоторых случаях, на фоне терапии IFN, развивалась организуемая пневмония [95]. Большинство пациентов отреагировали на отмену IFN и назначение ГКС. IFN- γ был использован в лечении ИЛФ. В одном исследовании у 4 пациентов с поздним ИЛФ развилась острая гипоксемическая дыхательная недостаточность. В 3 случаях пациенты не ответили на ГКС и осложнение закончилось летальным исходом [175]. Применение IFN- γ также связано с высокой частотой развития тяжелого радиационного пневмонита, когда он используется в комплексной терапии немелкоклеточного рака легких.

Ингибиторы mTOR

Ингибиторы mTOR (*mechanistic target of rapamycin protein inhibitors* – мишени рапамицина в клетках) применяются преимущественно в лечении почечно-клеточного рака и нейроэндокринных опухолей, а также в качестве средств, подавляющих отторжение трансплантата [13, 14]. Сиrolимус, темсиrolимус и эверолимус ассоциированы с легочной токсичностью [14, 176].

Сиrolимус изначально был разработан как противогрибковое средство, выделенное из *Streptomyces hygroscopicus*. Он обладает антипролиферативным и выраженным иммуносупрессивным свойством, используется для предотвращения отторжения трансплантата и в качестве лекарственного покрытия стентов. Изучается для лечения лимфангиолейомиоматоза [177].

Метаанализ 5 клинических исследований, включавших 2 233 больных злокачественными опухолевыми заболеваниями, получавших эверолимус, показал, что заболеваемость Л-ИЗЛ составляет 10,4%, не выявлено связи с продолжительностью лечения и видом опухоли [176]. Несколько форм лекарственного повреждения легких были описаны для сиrolимуса: подострое начало интерстициального пневмонита (который обычно проходит после прекращения терапии), организуемая пневмония и диффузные альвеолярные кровоизлияния. Также сообщалось о редких случаях альвеолярного протеиноза и гранулематоза. Как правило, эти легочные осложнения обратимы после прекращения терапии. У иммуносупрессированных пациентов

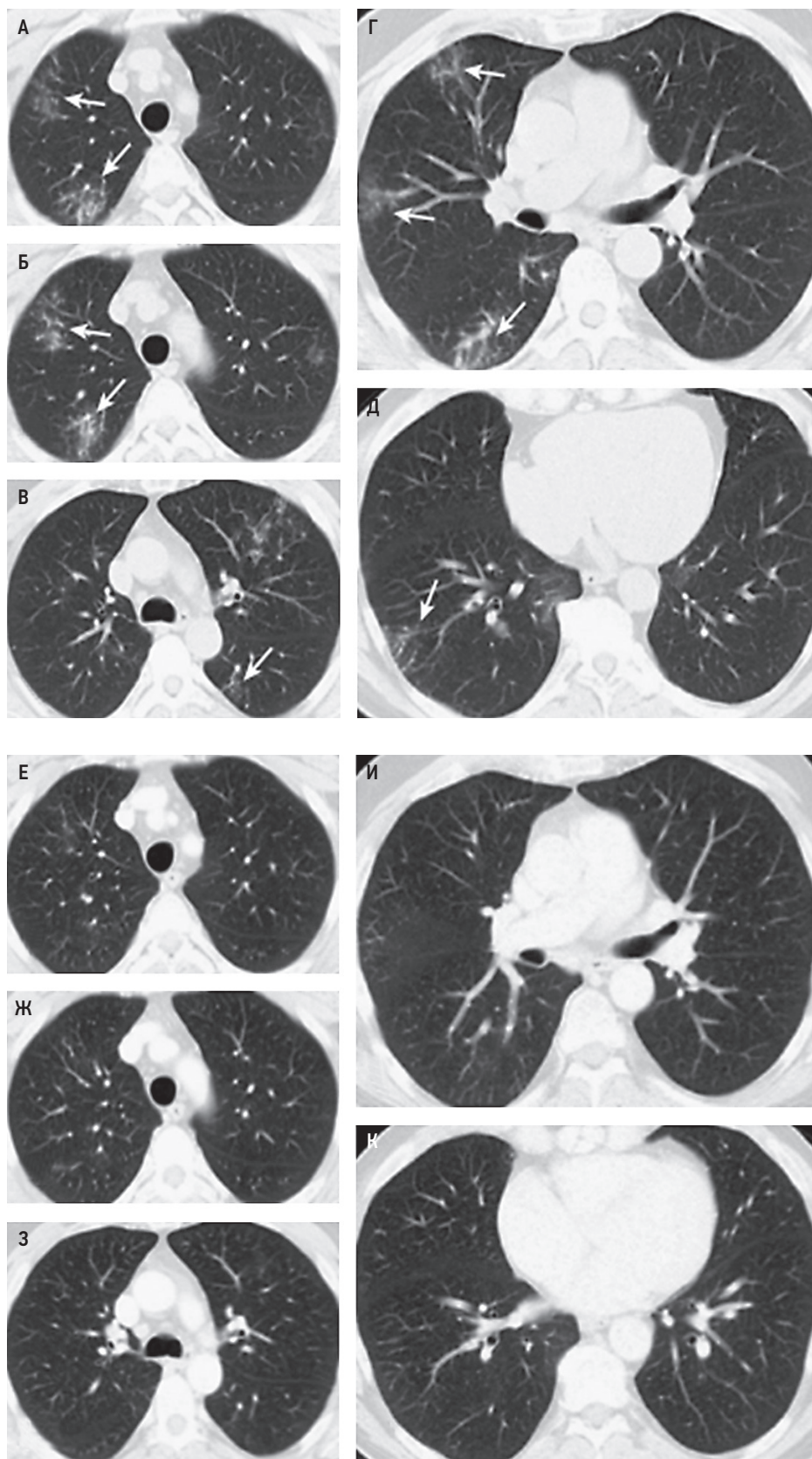


Рис. 11. Интерферон-индуцированная саркоидная реакция: А–Д – компьютерная томография грудной клетки пациента с почечно-клеточным раком; мультифокальные 2-сторонние очаговые узелки (стрелки), расположенные вдоль сосудов и бронхов, характерные для саркоидоза; инфекционная этиология не обнаружена; Е–К – компьютерная томография грудной клетки после отмены интерферона- α ; разрешение мелких узелков (по Dulohery M. et al., 2022 [55])

могут развиваться различные оппортунистические инфекции [178].

Эверолимус – аналогичный иммунодепрессант, который используется в качестве иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов и в лечении почечно-клеточного рака и нейроэндокринных опухолей. Легочная токсичность проявляется в виде организуемой пневмонии и интерстициального пневмонита с подострым началом и различной степенью тяжести [179]. В БАЛ обнаруживается лимфоцитоз, иногда повышение эозинофилов [180]. Трансбронхиальная биопсия у 3 пациентов выявила интерстициальное лимфоцитарное воспаление [180]. Лечение в легких случаях не требуется, достаточно наблюдения, а в тяжелых случаях необходима отмена препарата и назначение глюкокортикоидов, хотя их значение до конца не установлено [14, 181].

Темсиролимус активен в отношении различных солидных опухолей, рака эндометрия, рака молочной железы и нейроэндокринных опухолей. Одобрен FDA для лечения распространенной почечно-клеточной карциномы. В ретроспективном обзоре из 22 пациентов, получавших лечение темсиролимусом, восемь пациентов (36%) имели легочные осложнения. Респираторные симптомы были только у $1/2$ из них. Рентгенологические исследования показали 2 формы изменений – нарушение прозрачности по типу «матового стекла» и альвеолярную консолидацию. Пневмониты повторялись в случаях повторных введений препарата [182]. Рекомендуются отмена препарата [183, 184].

Анализ МСКТ-данных после клинических испытаний темсиролимуса и эверолимуса показал, что частота рентгенологических изменений, характерных для Л-ИЗЛ, значительно выше, чем клинических (в группе эверолимус – 54 vs 13,5%, в группе темсиролимус – 29 vs 6%) [14]. Заболеваемость Л-ИЗЛ у реципиентов с трансплантацией органов варьировала от 2,8 до 12,7% [13].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

Ингибиторы контрольных точек (*immune checkpoint inhibitors*) запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) и его лигандов (PD-L1 и PD-L2), а также антиген-4-цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) относятся к новым классам препаратов, используемых при лечении метастатической меланомы, НМРЛ и лимфомы Ходжкина [44, 185]. Метаанализ клинических испытаний ингибиторов PD-1 и PD-L1 выявил частоту заболеваемости Л-ИЗЛ 3,6% для ингибиторов PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) и 1,1% для ингибиторов PD-L1 (авелумаб и дурвалумаб). Заболеваемость, степень тяжести и смертность от Л-ИЗЛ были выше у ингибиторов PD-1 по сравнению с PD-L1, при этом смертность составила 8%. Не выявлена связь с дозой препаратов или продолжительностью лечения [185].

В наблюдательном исследовании с участием 1 826 пациентов с опухолевыми заболеваниями, по-

лучавшими ингибиторы контрольных точек, частота заболеваемости Л-ИЗЛ составила 3,5%, смертность – 9,4%. Время начала заболевания варьировало от 0,2 до 27,4 мес., причем 42% приходилось на первые 2 мес. лечения [44]. При комбинированной терапии заболеваемость Л-ИЗЛ была выше по сравнению с монотерапией [186].

Антимикробные препараты

Нитрофурантоин

Острая реакция

Нитрофурантоиновый пневмонит является одним из наиболее общих лекарственно-индуцированных заболеваний легких [187–189]. Механизмы острой легочной реакции неизвестны, а встречается она с частотой 0,018–0,180% и, вероятно, этот показатель занижен [189]. Намного чаще встречается у женщин, возможно, в связи с тем, что женщины больше используют этот препарат.

Типичная реакция в виде лихорадки, одышки и кашля появляется от нескольких часов до нескольких дней после начала терапии. В крови обнаруживаются лейкоцитоз, эозинофилию и повышение скорости оседания эритроцитов. На рентгенограмме выявляется альвеолярный или интерстициальный, но может быть и смешанный процесс. Плевральный выпот был у $1/3$ пациентов, чаще 1-сторонний. Возможно развитие бронхоспазма [189]. Лечение заключается в отмене нитрофурантоина и симптоматической терапии. Роль ГКС в ускорении разрешения неизвестна.

Хроническая реакция

Нет клинической связи между острой и хронической легочной реакцией на нитрофурантоин. Хронические реакции встречаются гораздо реже острых и чаще у женщин. Для хронических реакций не характерно наличие лихорадки и эозинофилии [188–190]. Одышка и кашель, как правило, появляются постепенно от 6 мес. до нескольких лет после непрерывного или периодического использования нитрофурантоина.

Рентгенограмма показывает диффузный интерстициальный процесс [189, 190]. Функциональные тесты выявляют рестриктивные изменения. Бронхоспазм или обструкция дыхательных путей не свойственны хронической реакции. В БАЛ лимфоцитарная реакция. Гистологический анализ легочной ткани показывает наличие воспалительных клеток и фиброз. Клинически, рентгенологически и гистологически это состояние часто имитирует другие формы поражения легких, в т. ч. неспецифическую интерстициальную пневмонию (рис. 12).

В литературе существуют противоположные точки зрения по поводу назначения ГКС. Одни авторы считают, что они требуются почти всегда. Другие предполагают, что изменения в легких разрешатся спонтанно после отмены препарата [190]. Общие

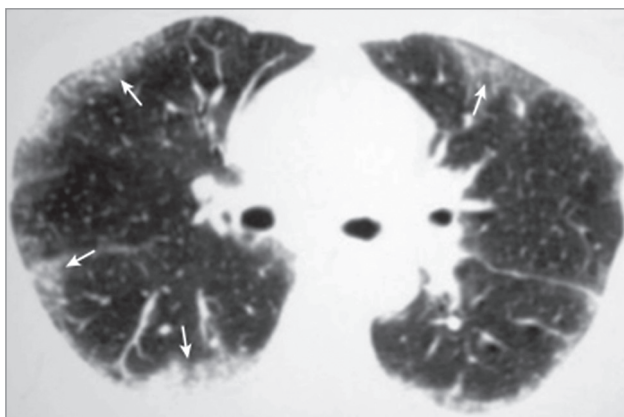


Рис. 12. Нитрофурантоин-индуцированный интерстициальный пневмонит; 2-сторонние пятнистые субплевральные тени по типу «матового стекла» (стрелки); картина неспецифической интерстициальной пневмонии. Компьютерная томография (по Dulohery M. et al., 2022 [55])

рекомендации сводятся к наблюдению пациента от 2 до 4 мес. после отмены нитрофурантоина с повторными исследованиями функции легких и рентгенографией. Если нет положительной динамики, назначаются ГКС [191].

Сульфасалазин

Сульфасалазин является противомикробным препаратом, который используется в течение многих лет

для лечения воспалительных заболеваний кишечника [192]. Встречаются 2 формы лекарственного повреждения легких при лечении сульфасалазином: нарушение прозрачности легких с эозинофилией и организуемая пневмония. После 1–8 мес. непрерывной терапии у пациентов появляется кашель, одышка, и в $\sim 1/2$ случаев лихорадка. Рентгенограмма показывает различные изменения в легких, начиная с нарушения прозрачности в верхней доле до диффузного интерстициального процесса. Значительная эозинофилия крови отмечается у $> 1/2$ пациентов. Разрешение процесса происходит в течение 1 нед. – 6 мес. после отмены препарата и при необходимости добавления ГКС. Сульфасалазин метаболизируется до 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина, оба метаболита являются причиной эозинофильной пневмонии.

Даптомицин

Даптомицин, применяемый при лечении тяжелых инфекций, связан с риском развития эозинофильного Л-ИЗЛ (рис. 13). В ретроспективном исследовании 102 пациентов, получавших даптомицин, Л-ИЗЛ с эозинофилией развилось в 2,9% случаев [193]. Обзор базы данных FDA выявил 7 подтвержденных, 23 вероятных и 38 возможных случаев даптомицин-индуцированной эозинофиль-

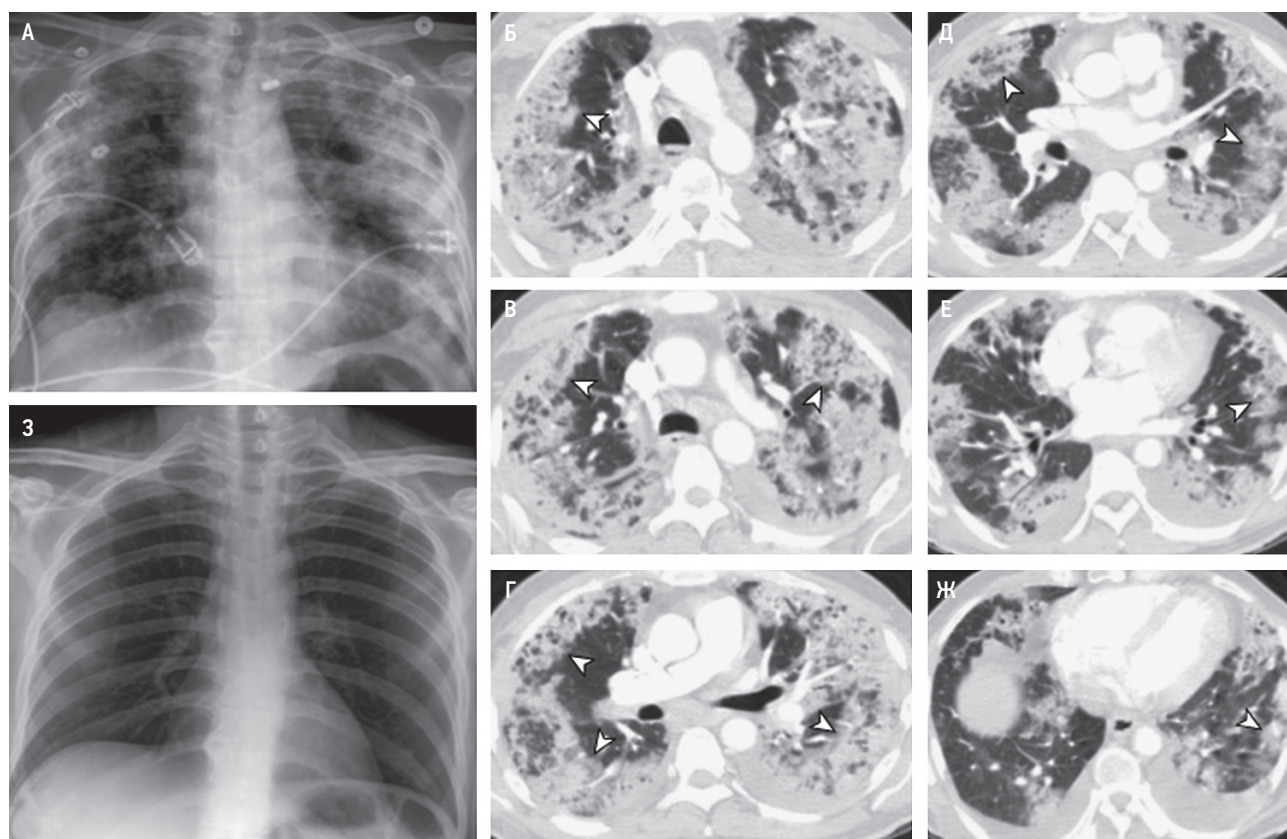


Рис. 13. Антибиотик-индуцированная эозинофильная пневмония: А – рентгенография грудной клетки пациента, принимавшего даптомицин; 2-сторонние сливные инфильтраты по периферии легких; Б–Ж – компьютерная томография грудной клетки вскоре после рентгенографии (А); мультифокальные 2-сторонние, расположенные по периферии области нарушения прозрачности по типу «матового стекла» с консолидацией (стрелки); 3 – рентгенография после прекращения даптомицина; полное разрешение легочной патологии (по Dulohery M. et al., 2022 [55])
Примечание: при бронхоскопии выявлена эозинофилия; кровотечения и признаков инфекции не обнаружено.

ной пневмонии в период между 2004 и 2010 г. Следует отметить, что в этом наблюдении все пациенты выздоровели [194].

Другие антимикробные препараты

Есть множество различных сообщений о побочных реакциях антимикробных препаратов. Но при существующем сегодня их широком использовании, частота повреждающего легкое действия чрезвычайно мала. Полимиксин и аминогликозиды, при высокой концентрации в крови, приводят к слабости дыхательной мускулатуры [195]. Антибиотики могут достигать токсических концентраций в крови у пациентов, которым эти препараты вводятся в брюшную или плевральную полости, у лиц с почечной недостаточностью или у пациентов, получающих их вместе с миорелаксантами во время общей анестезии (этот эффект обратим с физостигмином) [196].

Запрещенные вещества

Героин

Героиновый отек легких является наиболее распространенным лекарственно-индуцированным заболеванием легких во всем мире [2]. Метаболитом героина является диацетил-морфин, обладающий высокой липофильностью, благодаря чему он преодолевает гематоэнцефалический барьер значительно легче, чем морфин. Механизмы, обуславливающие героин-индуцированный некардиогенный отек легких, включают в себя прямое токсическое действие на альвеолярно-капиллярные мембраны, что приводит к увеличению проницаемости и трансудации жидкости в альвеолы; нейрогенный ответ на повреждение ЦНС; аллергическую реакцию; острое гипоксическое влияние на альвеолярно-капиллярные мембраны в сочетании со вторичной повышенной проницаемостью.

Героин может вызвать отек легких уже при первом внутривенном введении. Считается, что действие героина дозозависимое, однако точная доза неизвестна. У 40% наркоманов, госпитализированных по поводу передозировки наркотиков, развивается острый отек легких с тяжелой гипоксемией и гиперкапнией. Некардиогенный отек легких с самого начала похож на другие формы ОРДС. Как правило, давление заклинивания в легочных капиллярах в пределах нормы. Симптомы одышки и сонливости начинают появляться в течение нескольких минут внутривенного введения, но могут быть отсроченными на несколько часов или даже дней. В результате гиповентиляции развивается гипоксемия и гиперкапния. Зрачки сужаются. Аускультация легких выявляет хрипы. Рентгенологические изменения характерны для некардиогенного отека легких.

Легочная функция у больных, перенесших отек легких изменена. Даже после рентгенологического регресса отека и возвращения легочных объемов к норме, сохраняется снижение DL_{CO} .

Повреждения легких могут развиваться при использовании героина внутривенно, перорально, ингаляционно, вдыхании носом. Чаще всего ими являются подострый пневмонит, организуемая пневмония, аспирационная пневмония, эозинофильная пневмония, диффузное альвеолярное кровотечение, бронхоспазм, фатальное удушье, пневмоторакс, гиповентиляция, легочная гипертензия. Сообщалось о бронхоэктазах и некротических бронхитах у хронических наркоманов, но они скорее могут быть результатом частых аспираций желудочного содержимого, чем эффектами героина [2].

Метилфенидат

Метилфенидат может иметь более серьезные неблагоприятные побочные эффекты при пероральной или внутривенной передозировке, чем героин или любой другой наркотик. У пациентов могут быть боли в груди, затрудненное дыхание, кровохарканье, панлобулярная эмфизема, снижение легочной функции [197, 198].

Кокаин

Употребление кокаина остается серьезной проблемой во всем мире. Внутривенное и ингаляционное применение сопровождается большим количеством неблагоприятных эффектов со стороны легких, помимо хорошо известных кардиальных эффектов — левожелудочковой недостаточности с застоем в малом круге кровообращения и отеком легких. Основными формами повреждения легких кокаином являются: инфекции и аспирации, некардиогенный отек легких (рис. 14), эмболизация твердыми частицами, талькоз, диффузное альвеолярное повреждение с кровоизлиянием, внутриальвеолярная эозинофильная инфильтрация, тени в легких с полостями или без них и организуемая пневмония [199, 200].

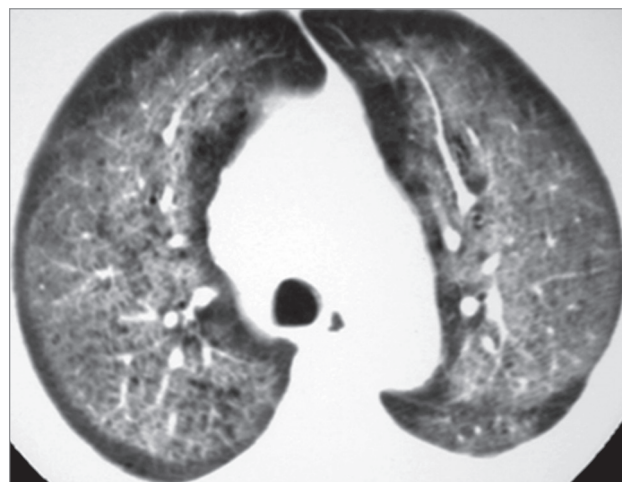


Рис. 14. Некардиогенный отек легких после ингаляции кокаина у пациента с развившимися тяжелой одышкой и кашлем; мультифокальные 2-сторонние области нарушения прозрачности по типу «матового стекла» с уменьшением к периферии. Компьютерная томография (по Dulohery M. et al., 2022 [55])

Тальковый гранулематоз

Тальк (силикат магния), целлюлоза и другие вещества, применяют в качестве наполнителей во многие таблетированные лекарства. Наркоманы, которые используют пероральные препараты — *меперидин, метадон, метилфенидат, амфетамин, трипеленнамин* — часто раздавливают таблетки, смешивают их с различными растворами и вводят внутривенно. Это приводит к постепенному развитию гранулематозного интерстициального фиброза и гранулематозной окклюзии легочной артерии [199–201]. При аутопсии наркоманов, принимавших различные наркотики, тальковый гранулематоз обнаруживается с частотой 15–80%.

Основными симптомами являются одышка и кашель, на более поздних стадиях развивается легочная артериальная гипертензия, возможны обморок после физической нагрузки, правосторонняя сердечная недостаточность и даже внезапная смерть. Рентгенография грудной клетки может быть нормальной у половины пациентов с доказанным тальковым гранулематозом, а может выявлять диффузные микронодулярные тени размером 1–3 мм, имитирующие

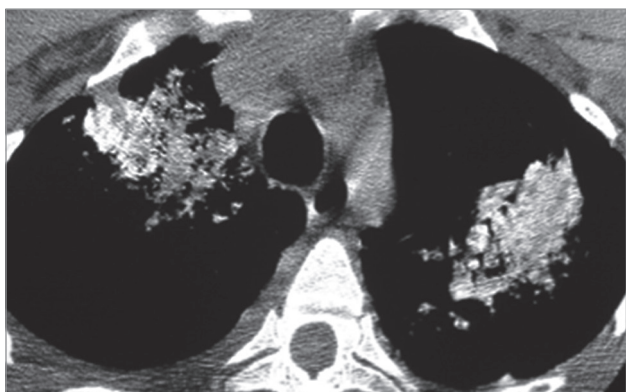
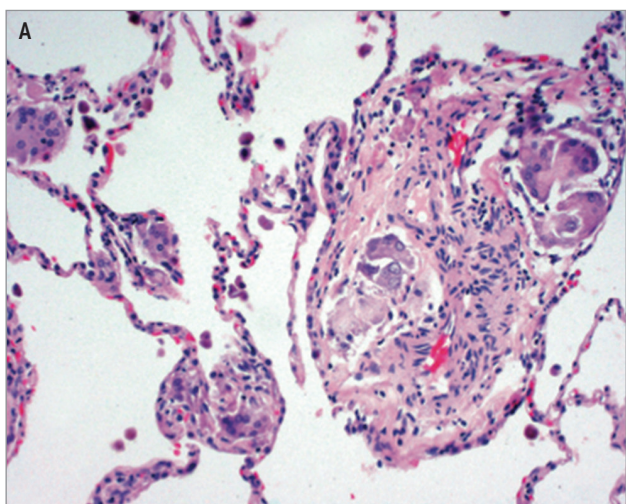


Рис. 15. Инъекционный талькоз у внутривенного наркомана; 2-сторонние масса-подобные образования, соответствующие инъекционному тальковому гранулематозу. Компьютерная томография в мягкотканном режиме (по Dulohery M. et al., 2022 [55])



альвеолярный микролитиаз или ГП. На КТ грудной клетки определяются зоны просветления (рис. 15). Легочные функциональные тесты выявляют сниженную DL_{CO} до появления каких-либо других отклонений.

Гистологическая картина легочной ткани демонстрирует гранулематозные изменения с многоядерными гигантскими клетками, мононуклеарные воспалительные клетки, лимфоциты и фиброз. Тальк обнаруживается двойным лучепреломлением кристаллов (с использованием поляризованного света) в пределах гранулемы (рис. 16). Анализ БАЛ показывает повышенный лимфоцитоз и иногда содержание внутриклеточного и свободного талька. Терапия ГКС малоэффективна.

Сердечно-сосудистые препараты

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) широко используются для лечения артериальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности. Вскоре после начала их применения, появились сообщения о непродуктивном кашле и реже ангионевротическом отеке. Сухой кашель развивается у 5–20% пациентов, принимающих каптоприл, эналаприл, лизиноприл или любой другой ингибитор АПФ. Механизм появления кашля связывают с торможением распада брадикинина и накоплением кининов, что, с одной стороны, приводит к сосудистому отеку гортани, а с другой — к бронхоконстрикции. Торможение распада брадикинина вызывает увеличение синтеза простагландинов, особенно ПГЕ₂, что в свою очередь может приводить к стимуляции афферентных С-волокон и возникновению мучительного сухого кашля.

Кашель обычно появляется в первые несколько недель после начала терапии, а у некоторых пациентов и через несколько месяцев, протекает в лег-

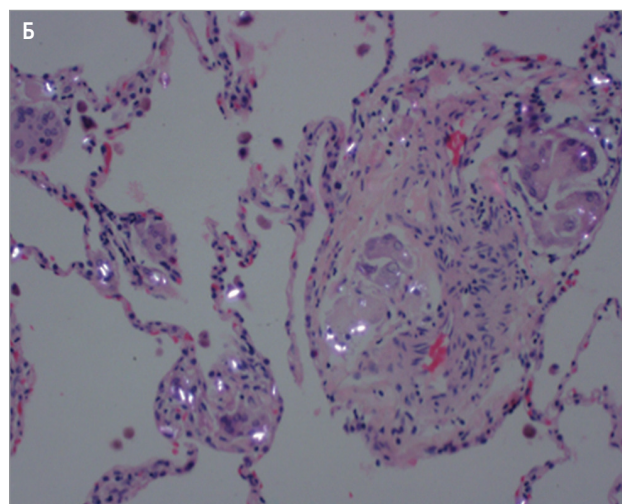


Рис. 16. Периваскулярная интерстициальная гранулематозная реакция на частицы инородного тела при внутривенном введении наркотиков: А — микроскопия в нормальном свете; Б — микроскопия в поляризованном свете (по Dulohery M. et al., 2022 [55])

кой форме, но может быть очень раздражающим и привести к прекращению приема этих препаратов у половины пациентов. Кашель обычно прекращается в течение 4 дней после отмены препарата. Бронхоспазм, связанный с ингибиторами АПФ бывает в редких случаях. Большинство пациентов могут быть переведены на лечение лекарственными препаратами из других классов. Следует отметить, что селективные антагонисты рецепторов ангиотензина имеют гораздо более низкую частоту сухого кашля, по сравнению с ингибиторами АПФ, и могут представлять собой терапевтическую альтернативу для многих пациентов.

Ингибиторы АПФ вызывают ангионевротический отек гораздо реже, чем сухой кашель. Это осложнение возникает у 0,1–0,2% пациентов, как правило, в течение нескольких часов, в крайнем случае через 1 нед., после начала терапии и может быть опасным для жизни. Его развитие опосредовано брадикининами, но определенную роль могут играть аутоантитела и активация системы комплемента. Лечение поддерживающее и состоит из защиты дыхательных путей. Хотя часто применяются адреналин, антигистаминные препараты и ГКС, но их роль остается неясной. Ингибитор АПФ следует прекратить и в будущем избегать использования любого препарата из этой группы.

Амиодарон

Амиодарон имеет значительное преимущество в купировании желудочковых и предсердных аритмий у пациентов, которые не реагируют на большинство других антиаритмических препаратов. Фармакологической особенностью амиодарона является высокая липофильность и способность к выраженной аккумуляции. Это йодсодержащий препарат, и метаболизм его осуществляется в т. ч. путем дейодирования (при дозе 300 мг выделяется ~ 9 мг элементарного йода). При продолжительном лечении концентрации йода могут достигать 60–80% концентраций амиодарона. Амиодарон накапливается в хорошо перфузируемых органах (печень, легкие, миокард, почки и селезенка) и депонируется в жировой ткани. С кумулятивной способностью связана большая вариабельность фармакокинетических параметров и данные по периоду полувыведения ($T_{1/2}$) противоречивы. Выведение амиодарона после перорального приема осуществляется в 2 фазы: начальный период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 4–21 ч, во 1-й фазе $T_{1/2}$ – 25–110 дней. После продолжительного перорального приема средний $T_{1/2}$ – 40 дней, а по некоторым данным, препарат обнаруживают в крови в течение 6–12 мес. Это объясняет дозозависимость развития побочных действий и, в большинстве случаев, медленное начало и вялотекущее улучшение с возможными рецидивами после отмены препарата или возникновение симптомов после прекращения лечения амиодароном.

Применение амиодарона связано с рядом побочных эффектов, в т. ч. микроотложения в роговице

(в ~ 100% случаев), микроотслойки сетчатки, оптическая нейропатия, периферическая нейропатия, нарушение функции печени, дисфункция щитовидной железы (гипертиреоз или гипотиреоз), пигментация кожи, фотосенсибилизация и другие.

Наиболее серьезным побочным эффектом со стороны легких является интерстициальный пневмонит, называемый в литературе «амиодароновое легкое», который может иметь летальный исход. Помимо этого, со стороны дыхательной системы частыми осложнениями бывают острый или подострый пневмонит, эозинофильная пневмония, организуемая пневмония, облитерирующий бронхолит с пневмонией, в т. ч. с летальным исходом, плеврит, легочный фиброз; более редкими – бронхоспазм у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью (особенно у пациентов с БА), ОРДС, легочное кровотечение. Частота легочной токсичности амиодарона колеблется в широких пределах, средний показатель – от 4 до 6% [202, 203]. Большинство составляют мужчины, но это может быть связано с более широким его использованием у мужчин.

Механизм пневмотоксичности связан с накоплением в легочной ткани эндогенных фосфолипидов, метаболизм которых нарушается под влиянием амиодарона. Амиодарон связывает липиды лизосом альвеолярных макрофагов, что нарушает катаболизм фосфолипидов и приводит к их отложению в альвеолах.

Симптомами являются постепенно развивающаяся одышка, непродуктивный кашель, умеренная лихорадка без озноба. На боль в груди жалуются ~ 10% больных. При аускультации можно услышать влажные хрипы, но они могут быть связаны с отеком легких на фоне застойной сердечной недостаточности, имеющей место у многих больных. В качестве дифференциально-диагностического теста может использоваться мозговой натрийуретический пептид.

Лабораторные данные: количество лейкоцитов в норме или слегка повышено; как правило, нет эозинофилии, повышена скорость оседания эритроцитов, отсутствуют или в небольшом титре антитела. На начальных этапах рентгенологические изменения едва различимы и могут быть асимметричными или даже ограничены верхними долями. Легочные функциональные тесты выявляют снижение общей емкости легких и диффузионной способности легких (DL_{CO}), приводящей к гипоксемии. Предрасполагающими факторами являются исходно сниженная функция легких или изменения на рентгенограмме до начала приема препарата.

Если продолжается прием амиодарона, развивается диффузный интерстициальный или альвеолярный процесс. Плевральной выпот бывает редко. У 20% пациентов амиодароновый пневмонит начинается остро, имитируя пневмонию (рис. 17).

Большинство пациентов с амиодароновым пневмонитом принимали препарат в дозе 400 мг в сутки по крайней мере 1 мес., а некоторые в течение



Рис. 17. Пневмотоксичность амиодарона у пациента, перенесшего аортокоронарное шунтирование; острая амиодарон-индуцированная интерстициальная пневмония, развившаяся через 10 дней после операции, с гистологической картиной диффузного альвеолярного повреждения. Рентгенография (по Peros-Golubicic T., Sharma O.P., 2006 [7])
Примечание: механическая вентиляция стала толчком к проявлению пневмотоксичности амиодарона.

нескольких лет. Однако имеются сообщения о возникновении амиодаронового пневмонита у пациентов, принимавших маленькую дозу – 200 мг в сутки.

В то же самое время есть данные о том, что у пациентов, получавших 200 мг в сутки в течение нескольких месяцев или даже лет не развивался амиодароновый пневмонит, пока не потребовалось повышение дозы для лучшего контроля аритмии.

Как правило, системные побочные эффекты, такие как периферическая нейропатия и дисфункция печени, коррелируют с концентрацией амиодарона в сыворотке крови, но нет такой связи в случае с легочной токсичностью. Возможно, это объясняется не только большим содержанием фосфолипидов в легких (они составляют основу сурфактанта – 85%), но и тем, что синтез, секреция и реутилизация (рециклизация) сурфактанта осуществляется альвеолоцитами II типа, а в катаболизме важную роль играют альвеолярные макрофаги [204]. Нарушение этих процессов амиодароном ведет к развитию диффузного поражения легких.

Обычно амиодароновый пневмонит протекает как интерстициальный, альвеолярный или смешанный процесс, иногда имитирующий эозинофильную пневмонию, но могут быть и сливающиеся инфильтраты (рис. 18), представляющие собой организующую пневмонию [205, 206]. КТ грудной клетки позволяет подтвердить диагноз, потому что амиодарон, будучи йодированным соединением, является рентгеноконтрастным и на КТ инфильтраты, инду-

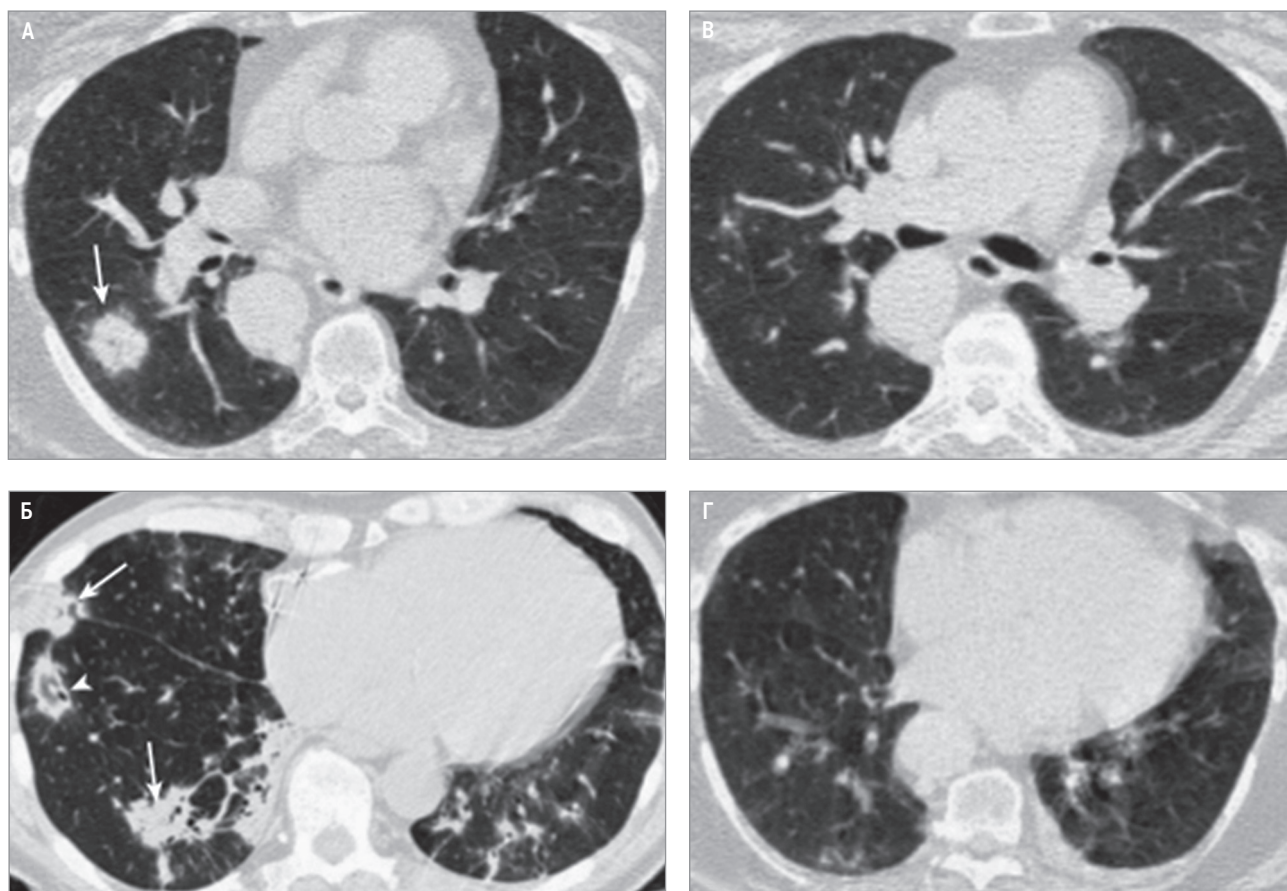


Рис. 18. Легочная токсичность амиодарона, картина узловой организующей пневмонии; А, Б – правильные узелки в легких (стрелки); один узелок имеет вид «матового стекла», окруженный уплотнением (Б, конец стрелки) и характерный для организующей пневмонии; В, Г – почти полное разрешение узелков после отмены амиодарона и лечения глюкокортикостероидами. Компьютерная томография (по Dulohery M. et al., 2022 [55])

цированные амиодароном выглядят плотнее, чем окружающие мягкие ткани в стенке грудной клетки.

Первоначально считалось, что необходима гистологическая верификация амиодаронового пневмонита, хотя отмена препарата и добавление ГКС давали положительную динамику, что подтверждало предполагаемый диагноз. БАЛ дает неоднозначные результаты [202]. Обнаружение пенистых макрофагов в промывной жидкости или на биопсии только подтверждает наличие препарата; их присутствие само по себе не обязательно означает проявление токсичности амиодарона, однако их отсутствие исключает диагноз. Хотя в последние годы не используется скинтиграфия легких с Ga-67 (галлий-67), она весьма информативна в дифференциальной диагностике пневмонита и застойной сердечной недостаточности [207].

Диагноз амиодаронового пневмонита является диагнозом исключения. Если диагноз не был установлен, врач должен решить, следует ли прибегать к биопсии для исключения других заболеваний или отменить амиодарон (уменьшить дозу) и добавить ГКС. Гистологическая картина обычно обнаруживает «пенистые» альвеолярные макрофаги, альвеолоциты II типа, содержащие пластинчатые включения сурфактанта и эпителиальные клетки, а также инфильтрацию различными воспалительными клетками (рис. 19А, Б). Гистопатологические формы амиодарон-индуцированного повреждения легких различаются, наиболее распространенной является интерстициальная пневмония, у некоторых пациентов это может проявляться организующейся пневмонией. Снижение скорости оседания эритроцитов может быть следующим после отмены или уменьшения дозы амиодарона признаком, подтверждающим диагноз.

Есть сообщения о том, что у пациентов, принимающих амиодарон, может развиваться послеоперационный ОРДС от 18 до 72 ч после операции с высокой летальностью, достигающей 40–50% [208, 209]. Нар-

коз, механическая вентиляция и высокое содержание кислорода во вдыхаемом воздухе во время операции и в послеоперационном периоде способствует этому осложнению. В одном популяционном исследовании с амиодароном связаны ~ 2,7% случаев острого повреждения легких [209]. Оно может развиваться через несколько дней после внутривенного введения препарата в высоких дозах.

Лечение заключается в отмене амиодарона и назначении ГКС на длительный период – 2–6 мес., а возможно и дольше. Исходы могут быть разными. Высокая смертность от легочного фиброза и дыхательной недостаточности без назначения ГКС, но могут быть летальные исходы несмотря на лечение ГКС. Большинство же пациентов отвечают на отмену препарата и добавление ГКС (рис. 16). Есть много случаев, когда больные продолжали принимать амиодарон, потому что это был единственный препарат, который контролировал аритмию, и одновременно получали ГКС для подавления пневмонита [210].

Протамин

Протамин сульфат является антидотом гепарина и используется для устранения антикоагулянтного эффекта гепарина при его передозировке, перед операцией у больных, получающих гепаринотерапию, после операции на сердце и кровеносных сосудах с использованием экстракорпорального кровообращения. Описаны случаи некардиогенного отека легких, развившегося от нескольких минут до 1–2 ч после введения протамин сульфата [211]. Частыми побочными эффектами является системная гипотензия, анафилактические реакции и бронхоспазм, повышение давления в легочной артерии с нормальным давлением заклинивания. Половина пациентов, у которых развились анафилактические реакции и бронхоспазм, использовали в прошлом протамин сульфат или протамин-цинк-инсулин. Кожные тесты могут подтвердить

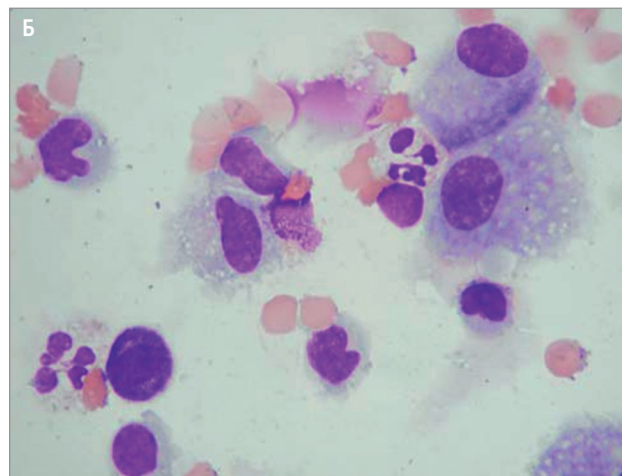
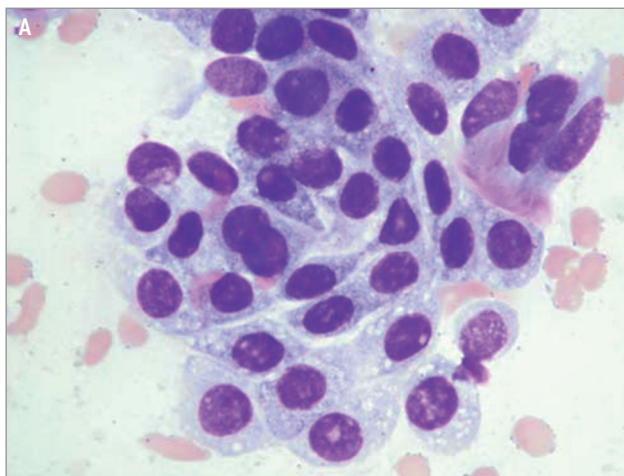


Рис. 19. Цитологическая картина пневмотоксичности амиодарона: А – цитологический отпечаток трансbronхиальной биопсии легкого; «пенистые» альвеолоциты II типа; Б – бронхоальвеолярный лаваж; тучная клетка среди альвеолярных макрофагов, нейтрофилов и эритроцитов (по Peros-Golubicic T., Sharma O.P., 2006 [7])

аллергию. Терапия поддерживающая, рекомендуется повторная интубация, если пациент был экстубирован, вспомогательная вентиляция с высокой концентрацией кислорода, высокие дозы ГКС и лечение гипотонии агонистом α -адренергических рецепторов.

Антагонисты β -адренергических рецепторов

Антагонисты β -адренергических рецепторов являются одними из самых часто назначаемых препаратов. Собственно β -адренорецепторы бывают 2 типов: β_1 -рецепторы, преимущественно расположенные в сердце, и β_2 -рецепторы, преимущественно расположенные в бронхах. Препараты β -адреноблокаторов (β -блокаторов) являются конкурентными антагонистами [57].

Пропранолол был первым β -адреноблокатором. Очень быстро стало понятно, что он оказывают неблагоприятное действие на лиц с обструктивными заболеваниями легких, вызывая бронхоспазм. Исследования также показали, что пропранолол повышает сопротивление дыхательных путей у здоровых людей и у больных БА в стадии ремиссии [212]. Таким образом, его следует избегать у всех пациентов с обструктивными заболеваниями легких, даже если они находятся в стадии ремиссии или протекают бессимптомно.

Следующие β -адреноблокаторы представлены в порядке убывания бронхопровокационного потенциала: *пропранолол*, *тимолол*, *надолол*, *метопролол*, *атенолол* и *лабеталол* [213].

Два свойства β -адреноблокаторов определяют их бронхопровокационный потенциал: кардиоселективность и внутренняя симпатомиметическая активность. Кардиоселективность является более важным критерием, так как при этом препарат в большей степени блокирует β_1 -рецепторы в сердце и мало влияет на β_2 -рецепторы, расположенные в стенках бронхов. Пропранолол, тимолол и надолол не являются кардиоселективными и имеют более высокий бронхопровокационный потенциал. Метопролол имеет некоторую кардиоселективность, а атенолол имеет значительную кардиоселективность, что делает его одним из препаратов выбора у пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей, нуждающихся в β -блокаторе. Другой важный механизм, снижающий бронхоконстрикторный эффект – внутренняя симпатомиметическая активность (способность блокатора в некоторой степени стимулировать адренорецептор). *Пиндолол* имеет значительную внутреннюю симпатомиметическую активность и соответственно низкий бронхопровокационный потенциал. В качестве исключения из правил, лабеталол уникален тем, что имеет низкий бронхопровокационный потенциал, несмотря на отсутствие кардиоселективности или внутренней симпатомиметической активности. Он является комбинированным α - и β -адреноблокатором и предполагается, что его

α -адреноблокирующая способность обеспечивает ему бронхопротективные свойства.

Бисопролол является кардиоселективным β_1 -адреноблокатором без собственной симпатомиметической активности и обладает незначительным сродством к β_2 -адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, в целом не влияет на сопротивление дыхательных путей.

Таким образом, атенолол, метопролол, лабеталол и бисопролол являются препаратами, которые, в случае необходимости, могут быть использованы с относительной безопасностью у лиц с обструктивными заболеваниями легких. Тем не менее они всегда должны сочетаться с ингаляционными агонистами β_2 -адренергических рецепторов. Блокаторы кальциевых каналов могут быть хорошей альтернативой для β -блокаторов.

Такие же эффекты были описаны у больных БА, принимающих глазные капли *тимолол* при глаукоме. Описано много неблагоприятных побочных реакций при местном применении глазных капель тимолол, в т. ч. ряд фатальных случаев астматического статуса [214]. Тимолол всасывается через конъюнктиву, отсутствует эффект первого прохождения через печень, что приводит к созданию концентрации в сыворотке даже больше, чем при пероральном приеме. Глазные капли другого β -адреноблокатора – бетаксолола показали себя более безопасными у пациентов с заболеваниями дыхательных путей.

Есть отдельные сообщения о связанных с β -блокаторами интерстициальных пневмонитах [215]. *Пропафенон* является антиаритмическим препаратом, схожим по структуре с пропранололом, и может вызвать бронхоспазм [216].

Токаинид и алекаинид

Токаинид используется в лечении рефрактерных желудочковых аритмий. Зарегистрированы > 100 случаев острого интерстициального пневмонита, начинающегося от 3 нед. до нескольких месяцев после начала терапии [217]. Реакция на отмену препарата хорошая, ГКС достаточно эффективны.

Флекаинид – другой антиаритмический препарат, с его применением связано развитие ОРДС и интерстициального лимфоцитарного пневмонита [85, 218].

Противовоспалительные препараты

Аспирин

Противовоспалительные препараты являются одними из наиболее часто используемых лекарств, хотя у многих из них есть легочные побочные эффекты. Аспирин – наиболее широко используемый препарат в мире. Существуют > 200 лекарственных препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту (аспирин). Считается, что ~ 5% больных БА гиперчувствительны к аспирину и его пероральный прием может привести к фатальному бронхоспазму [219]. Следует избегать приема аспирина и других

НПВП пациентам, страдающим аспириновой триадой (БА, непереносимость НПВП, полипозный риносинусит). Эти побочные реакции не имеют дозозависимости и даже очень маленькие дозы могут вызвать выраженную реакцию. В случае передозировки, когда уровень в сыворотке крови превышает 40 мг/дл, салицилаты могут быть причиной некардиогенного отека легких.

Другие нестероидные противовоспалительные препараты

Большинство НПВП могут давать такие же побочные эффекты, как аспирин, в т. ч. обострение БА, гиперкалиемию, некардиогенный отек легких, лекарственно-индуцированную СКВ и легочные инфильтраты с эозинофилией. *Напроксен* чаще вызывает эозинофильные инфильтраты, чем другие препараты [220].

Пеницилламин

Пеницилламин используется для лечения болезни Вильсона–Коновалова, ревматоидного артрита, системной склеродермии и цистинурии и может давать легочные осложнения: пеницилламин-индуцированная СКВ, проявляющаяся пневмонитом, альвеолитом и иногда плевритом; облитерирующий бронхиолит и синдром Гудпасчера с диффузным альвеолярным кровотечением [221]. В случае ранней диагностики, соответствующая терапия с гемодиализом, плазмаферезом и иммуносупрессивными препаратами могут предотвратить летальный исход. ГКС малоэффективны, и состояние, как правило, прогрессирует.

Лефлуноמיד

Лефлуноמיד используется для лечения ревматоидного и псориатического артрита и имеет значительно улучшенный профиль безопасности. Это ингибитор синтеза пиримидинов, который оказывает, главным образом, иммуномодулирующее и значительное противовоспалительное действие. Его основным побочным эффектом является гепатотоксичность, которая может усугубляться при одновременном приеме с метотрексатом. Несколько форм поражения легких лефлуноמידом, в основном состоящих из реакций гиперчувствительности, были обнаружены в постмаркетинговых наблюдательных исследованиях. Легочные осложнения были выявлены у 61 из 5 053 пациентов, из них 24 летальных исхода. Предшествующие заболевания легких, прием лефлуномида, курение и низкая масса тела были независимыми факторами риска. В меньшей степени имела значение нагрузочная доза [222]. Сообщалось об истинных гиперчувствительных пневмониях, проявляющихся симптомом «матового стекла» и плохо очерченными гранулемами [223]. Диффузное альвеолярное кровотечение и легочный альвеолярный протеиноз встречаются редко. Колестирамин используется для выведения лефлуномида в случае раз-

вития серьезных побочных действий. Колестирамин, принятый внутрь, связывает лефлуноמיד и его метаболиты, удаляет их из организма и в значительной степени сокращает период полувыведения [224].

Биологические препараты

Эти препараты произвели настоящую революцию в лечении ряда хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника и псориаз. Препараты против фактора некроза опухоли- α (TNF- α) – *инфликсимаб* (химерные моноклональные антитела к TNF- α), *этанерцепт* (блокатор рецепторов TNF- α) или *адалимумаб* (рекомбинантное моноклональное антитело к TNF- α) – используются с различным успехом при этих заболеваниях, что обеспечивает непосредственное вмешательство в начальное звено воспалительного каскада. Неудивительно, что инфекции становятся основной проблемой при лечении этими препаратами. Туберкулез, в частности, может легко активироваться при нарушении Т-клеточного иммунитета. Кожные тесты на туберкулез являются обязательными перед началом лечения. Интересно, что другие оппортунистические инфекции, в т. ч. грибковые инфекции легких, хотя и описаны, но являются меньшей проблемой. Несколько форм поражения легких были описаны в связи с инфликсимабом, в том числе, острые реакции гиперчувствительности с или без эозинофилии, неспецифическая интерстициальная пневмония, обострения ревматоидного артрита, связанные с интерстициальной пневмонией и васкулитом [225]. В отношении 2 других анти-TNF- α препаратов, адалимумаба и этанерцепта, имеются единичные сообщения о развитии легочного фиброза [226, 227]. Этанерцепт также вызывал гранулематоз легких [228].

Антагонисты лейкотриенов

Мощные противоастматические препараты: *зафирлукаст*, *монтелукаст* и *пранлукаст*, были причиной эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдрома Чарджа–Стросс) [229–231]. Описаны случаи легочных инфильтратов, кардиомиопатии и эозинофилии у пациентов, получавших зафирлукаст. В систематическом обзоре представлено 62 случая эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, возникшего после начала приема антагонистов лейкотриенов [231]. Эозинофильный гранулематоз появлялся от 6 до 18 мес. после начала применения антагониста лейкотриенов. Положительная динамика наблюдалась после отмены антагониста лейкотриенов с увеличением или без объема терапии. В настоящее время остается неясным вопрос, являются ли антилейкотриеновые препараты триггерами этих реакций, или они выявляют существующие эозинофильные инфильтраты [231]. В любом случае регресс симптомов связан с прекращением антагониста лейкотриенов и возобновлением ГКС.

Глюкокортикостероиды

Хорошо известно, что ГКС, назначаемые в иммуносупрессивных дозах, предрасполагают к развитию оппортунистических инфекций. Наиболее необычным побочным эффектом ГКС является липоматоз средостения. Отложение жира в средостении приводит к его расширению, что имитирует лимфаденопатию или другие новообразования. Клинически эти пациенты имеют синдром Иценко—Кушинга. Рентгенограмма, как правило, трактуется как лимфаденопатия. КТ грудной клетки позволяет определить жировую ткань, отличающуюся по плотности от остальных структур средостения. Липоматоз средостения не требует отмены ГКС, так как жир не нарушает жизненно важных структур [2].

Лекарственно-индуцированная системная красная волчанка

Известны > 50 лекарственных препаратов, применение которых так или иначе связано с развитием СКВ. Однако всего 5 из них вызывают лекарственно-индуцированную СКВ и приводят к появлению антинуклеарных антител: *гидралазин, прокаинамид, изониазид, фенитоин* и *пеницилламин*, и только у небольшого количества пациентов клинически развивается волчаночный синдром [55]. Считается, что пациенты, у которых вырабатываются антинуклеарные антитела, являются «медленными ацетиляторами», т. е. имеют более медленные темпы метаболизма этих препаратов. Симптомы почти всегда начинаются незаметно, через много месяцев или даже лет после того, как пациент начал принимать препарат.

Общими симптомами являются полиартралгия, миалгия, лихорадка, плеврит и кожные проявления. Заболевание почек бывает редко, возможно потому, что это медикаментозно-индуцированный вид СКВ, а не спонтанный ее тип. Антиядерные антитела положительные у всех пациентов с лекарственно-индуцированной СКВ. Тем не менее антитела к 2-цепочечной ДНК отрицательные. Уровень комплемента может быть нормальным. Реакция Кумбса положительная у $\sim 1/3$ пациентов. Увеличенная скорость оседания эритроцитов и гипергаммаглобулинемия — общие неспецифические результаты [232]. Основным отличием лекарственно-индуцированной СКВ является отсутствие типичных для спонтанной формы заболевания LE-клеток [29].

Рентгенологически лекарственно-индуцированная форма заболевания неотличима от спонтанной СКВ и включают в себя плевральный выпот у $\sim 1/3$ пациентов, инфильтраты и ателектазы в легких и кардиомегалию с выпотом в перикард. Глюкоза в плевральной жидкости в норме или коррелирует с уровнем глюкозы в крови.

Симптомы обычно исчезают после отмены препарата. Иногда требуется добавление ГКС для более быстрого разрешения симптомов. Если применение препарата не может быть прекращено по клиниче-

ским причинам, должны использоваться максимально низкие дозы вместе с ГКС [232].

Ингаляционные средства

Масло

Вдыхание масла может быть причиной различных легочных заболеваний, начиная от бессимптомного одиночного узла до диссеминированного процесса с тяжелой дыхательной недостаточностью [233, 234]. Однако чаще всего болезнь протекает бессимптомно и случайной находкой оказываются изменения на рентгенограмме, которые имитируют более серьезный процесс, такой как бронхогенная карцинома. Пациенты редко осознают, что, используя масляные капли в нос, масляные растворы для смазывания глаз и минеральное масло как медицинские препараты, они принимают лекарства, содержащие масла.

Существуют 3 типа масел: минеральные масла, растительные масла и животные жиры. Минеральные масла являются наиболее часто ингалируемыми. Они ингибируют активность ресничек, нарушая тем самым мукоцилиарный клиренс. Масляные капельки поглощаются макрофагами, вновь выделяются при их гибели, не выводятся с мокротой и, таким образом, цикл повторяется. Масло может вызывать фиброзные или гранулематозные реакции в легких. Растительные масла (например, оливковое или касторовое масло) не вызывают местную реакцию и могут быть выведены с мокротой. Животные жиры (например, молоко, сливочное масло) быстро гидролизуются до свободных жирных кислот, повреждающих легочную ткань с последующим формированием фиброза. Диагноз может быть поставлен при обнаружении масла в легочной ткани. В диагностике липоид-индуцированных инфильтратов используется КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ). КТ-ангиография позволяет видеть легочные сосуды внутри области консолидации [196]. Лечение сводится к прекращению применения лекарств, содержащих масла, прогрессирование заболевания маловероятно.

Кислород

Воздействие высоких концентраций кислорода может способствовать развитию или усугублению ОРДС. Существуют 2 теории относительно механизма кислородо-индуцированных заболеваний легких. Во-первых, высокая концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе вызывает образование и высвобождение свободных радикалов. Эти короткоживущие молекулы разрушают липидные мембраны, дезактивируют внутриклеточные ферменты и повреждают ДНК [235]. Согласно другой теории, высокая концентрация кислорода вызывает непосредственное повреждение эндотелиальных клеток и альвеолоцитов I типа, что приводит к повышению проницаемости альвеоларно-капиллярной мембра-

ны и транссудации жидкости в альвеолярное и интерстициальное пространства [236]. Исследования, проводимые на здоровых добровольцах, которые дышали 100% кислородом от 6 до 48 ч, показали, что в ряде случаев развивался трахеобронхит с симптомами саднения за грудиной, чувством стеснения в груди и кашлем. Также было выявлено снижение жизненной емкости легких и диффузионной способности легких (DL_{CO}). Развитие толерантности к гипероксии связано с индивидуальной, генетически детерминированной способностью человека увеличивать выработку антиоксидантов.

Повреждающее действие кислорода происходит в 2 фазы: острую или экссудативную и подострую или пролиферативную; хотя одна фаза может перекрываться другой. Экссудативная фаза начинается в промежутке между 48 и 72 ч, в зависимости от доли кислорода во вдыхаемом воздухе, и проявляется периваскулярным, интерстициальным и альвеолярным отеком, ателектазами, а также альвеолярным кровотечением. Эта фаза обратима.

Пролиферативная фаза развивается с четвертого по седьмой день и характеризуется прогрессирующей резорбцией экссудата и гиперплазией альвеолоцитов II типа. Она сопровождается отложением коллагена и эластина в интерстиции и повреждением гиалиновых мембран. Обычно это необратимая фаза. Клинически прогрессирующая гипоксемия требует большей фракции вдыхаемого кислорода и вспомогательной вентиляции, что усугубляет течение процесса. Рентгенологическая картина характеризуется неравномерным распределением альвеолярно-интерстициального рисунка и наличием неоднородных ателектазов.

Не существует клинических способов диагностики токсического действия кислорода. Биопсия легких может показать изменения повреждающего действия кислорода, но основная ее ценность заключается в том, чтобы исключить другие причины повреждения легких. Поддержание артериального $PO_2 < 80$ мм рт. ст. или вдыхаемой доли кислорода от 0,40 до 0,50 сводит к минимуму вероятность повреждающего действия кислорода. Баротравма и вентилятор-индуцированные повреждения могут иметь схожую клиническую картину.

Различные препараты

Лейкостаз, индуцированный рентгеноконтрастным веществом

Агрегацию гранулоцитов, вызванную рентгеноконтрастным веществом и приводящую к не кардиогенному отеку легких, часто расценивают как аллергическую реакцию. При этом отсутствуют признаки анафилаксии как крапивница, отек гортани или бронхоспазм. Не обязательно наличие аллергической реакции на йод в анамнезе. Клинически, одышка и признаки гипоксемии появляются от нескольких минут до часа после введения рентгеноконтрастного вещества. Гистологическое исследование легких,

проведенное в течение нескольких часов после реакции, показывает агрегаты гранулоцитов, обтурирующие микроскопические легочные артериолы и капилляры. Лечение поддерживающее, возможно назначение высоких доз ГКС, хотя они могут быть и неэффективными [2].

Отек легких, индуцированный токолитиками

Токолитики — это β -адреномиметики, расслабляющие матку и широко используемые для предупреждения преждевременных родов. Наиболее часто используемые препараты — тербуталин, альбутерол, фенотерол, ритодрин и др. Описано много случаев, когда эти препараты вызывали отек легких у здоровых женщин [2]. Частота варьирует от 0,5 до 5%. Предрасполагающими факторами являются применение ГКС, многоплодная беременность, гипергидратация (особенно физиологическим раствором) и анемия. Гемодилюция может быть диагностирована по снижению уровня гемоглобина, гематокрита и альбумина. β -адреномиметики стимулируют β -адренорецепторы и повышают пульс матери и сердечный выброс, а также вызывают периферическую вазодилатацию, которая может привести к снижению артериального давления. Токолитики могут применяться длительно во время беременности, незадолго до родов их прием прекращают и назначают ГКС в целях ускорения созревания легких плода. С отменой токолитических препаратов дилатированные сосуды возвращаются к нормальному тону. Во время родов сокращения матки приводят к аутотрансфузии. Увеличение венозного тонуса и увеличение объема крови может привести к отеку легких, как правило, в послеродовом периоде. Лечение проводят кислородом и диуретиками. В некоторых случаях целесообразно возобновление токолитиков для расширения периферических сосудов. ГКС усугубляют ситуацию за счет минералокортикоидного эффекта, который способствует задержке жидкости. Дифференциальный диагноз проводится между аспирацией желудочного содержимого, левожелудочковой сердечной недостаточностью, эмболией околоплодными водами и гипертрансфузией.

Гидрохлортиазид

Описаны > 40 случаев острого начала диффузных изменений в легких, связанных с гидрохлортиазидом [237]. В 90% они были зарегистрированы у женщин, которые принимали препарат не ежедневно, а периодически по поводу задержки жидкости. Неблагоприятные побочные реакции могут возникнуть сразу после применения первой дозы или в течение нескольких дней. Характерно быстрое начало одышки, которая уменьшается через 48–72 ч после отмены препарата. Может быть небольшая лихорадка. Эозинофилия и антиядерные антитела не были выявлены. На рентгенограмме определялись диффузные 2-сторонние альвеолярные интерстициальные изменения.

Метисергид, бромокриптин и каберголин

Метисергид, бромокриптин и каберголин структурно похожи и вызывают аналогичные плевро-легочные реакции. Метисергид в последнее время редко используется для лечения мигрени, так как существуют гораздо более эффективные препараты. Бромокриптин и каберголин применяются для лечения болезни Паркинсона. Они могут вызывать обратимые утолщение плевры и плевральный выпот, развивающиеся постепенно, не сопровождающиеся болевым синдромом и исчезающие после отмены препарата [238].

Декстран

Низкомолекулярный декстран может вызвать некардиогенный отек легких. Он используется, главным образом, при гистероскопических операциях для повышения фертильности. Обычно в полость матки вводится 500 мл декстрана и полость матки растягивается. Частота некардиогенного отека легких значительно увеличивается, если используется > 500 мл препарата или продолжительность процедуры составляет > 45 мин. При этом поверхность эндометрия чрезмерно раздражается. Помимо некардиогенного отека легких может развиваться коагулопатия [239].

Амфетаминаминергические препараты

В 1960-е гг. участились случаи легочной гипертензии, связанные с применением мощных анорексигенных препаратов. Наиболее часто ее вызывали *дексфенфлурамин*, *фенфлурамин* и *фентерамин* [240]. Также отмечалось поражение клапанов сердца при применении этих препаратов [241]. Одышка, шумы в сердце и сердечно-сосудистые симптомы сохранялись после прекращения применения этих препаратов. Изъяты с фармацевтического рынка они были только в 2004 г. Ретроспективное исследование 340 больных с легочной гипертензией показало, что 29% из них использовали стимуляторы, в т. ч. *метамфетамин*, *амфетамин* и кокаин. Как правило, данную информацию достаточно сложно получить от самих пациентов.

Склеротерапия варикозно-расширенных вен пищевода

Склеротерапия варикозно-расширенных вен пищевода при помощи морруата натрия, тетрадецилсульфата натрия или этаноламина олеата может привести к различным осложнениям. Обычно ~ 1 мл одного из этих веществ вводится внутрь или вокруг варикозных вен, в течение 1 процедуры делается от 15 до 20 инъекций. В одном исследовании рентгенограмма грудной клетки выполнялась сразу же после процедуры. В 85% случаев были обнаружены те или иные изменения. Плевральный выпот был у 25–50% пациентов, расширение средостения – у 33%, ателектаз – у 12%, инфильтраты в легких – у 9% и ОРДС у < 1% пациентов. После процедуры отмечались ли-

хорадка, боль в груди и трудность при глотании, что редко имело серьезные последствия [242].

Фенитоин

Фенитоин обладает противоэпилептическим, противосудорожным, антиаритмическим и миорелаксирующим действием. В литературе имеются противоречивые данные по поводу того, вызывает ли фенитоин повреждение легких и увеличение лимфатических узлов средостения. Описаны 2 осложнения его применения: фенитоин-индуцированная СКВ и в более редких случаях – гиперчувствительный пневмонит с преобладанием лимфоцитов в БАЛ или ткани легкого. С другой стороны, фенитоин является одним из наиболее часто используемых препаратов в течение весьма длительного периода времени и нет достоверных данных о появлении серьезных болезней легких, связанных с его приемом [243, 244].

Дантролен

Дантролен является длительно действующим миорелаксантом, используемым в лечении больных со спастическими неврологическими расстройствами. Описаны несколько случаев плеврита и перикардита или их сочетание, связанных с применением этого препарата. У некоторых пациентов, принимавших дантролен, была отмечена эозинофилия в периферической крови [245].

Классификация лекарственно-индуцированных поражений легких

В зависимости от вида лекарственного препарата и наличия факторов риска могут развиваться следующие заболевания легких и респираторные синдромы лекарственно-индуцированных поражений легких (ЛИПЛ), которые можно объединить в следующие группы [246, 247]:

- интерстициальные заболевания легких:
 - экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА; синоним – гиперчувствительный пневмонит);
 - экзогенный токсический альвеолит (ЭТА), ОРДС как проявление острого ЭТА;
 - иммуноопосредованные ИЗЛ;
 - некардиогенный отек легких;
 - эозинофильная пневмония;
 - липоидная пневмония;
- поражения плевры:
 - плевральный выпот;
 - волчаночный синдром с плевральным выпотом;
 - эозинофильный плеврит;
 - утолщение / фиброз плевры;
 - пневмоторакс;
- поражение / дисфункция дыхательных путей:
 - бронхоспазм, бронхиальная обструкция, БА;
 - облитерирующий бронхиолит;
 - кашель;
 - дисфония или осиплость;
 - кальцификация хрящевых колец;

- поражение легочных сосудов:
 - легочная гипертензия;
 - легочная тромбоэмболия;
 - легочная веноокклюзионная болезнь;
 - легочное кровоизлияние / диффузное альвеолярное кровоизлияние;
 - легочные васкулиты:
 - ANCA-положительный ангиит;
 - эозинофильный гранулематоз с полиангиитом;
- поражение средостения:
 - лимфаденопатия;
 - лимфопролиферативные заболевания;
 - медиастинальный липоматоз;
- поражение дыхательных мышц:
 - слабость / паралич дыхательных мышц (миастения-подобный синдром);
 - ригидность дыхательных мышц;
 - центральная респираторная депрессия, апноэ.

Течение заболевания может быть острым, подострым или хроническим. Возможно сочетание одновременно несколько типов поражения. В одном случае лекарственные препараты могут быть причиной некардиогенного отека легких, в другом — ЭАА (антибиотики и др.) или ЭТА (нитрофурантоин, амиодарон и др.), облитерирующего бронхоолита (D-пеницилламин, сульфасалазин) или псевдосиндрома Гудпасчера (D-пеницилламин).

Среди пациентов с медикаментозным ЭТА, наблюдавшихся в НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, наиболее частым этиологическим фактором был амиодарон (табл. 4).

Так же как и ЭАА, ЭТА может протекать в острой, подострой и хронической формах. Острая реакция в легочной ткани при приеме нитрофурантоина может наступить в течение 1-го мес. приема препарата. У ~ 15% пациентов, принимающих амиодарон, развивается послеоперационный ОРДС [9]. В случаях поражения легких производными нитрофурана у 10–15% больных острой формой ЭТА описаны плевральные выпоты, токсико-аллергическая сыпь на коже. Хроническая форма может развиваться в интервале от 2 мес. до 5 лет непрерывного лечения нитрофуран-

тоином. Хронический ЭТА, как правило, развивается при приеме химиопрепаратов. Иногда, заболевание может протекать бессимптомно и выявляются только при рентгенологическом исследовании (до 39% случаев) [31, 66].

Наиболее информативным методом диагностики лекарственных поражений легких является ВРКТ. Выделяют следующие КТ-паттерны: ДАП, все виды известных интерстициальных пневмоний: НСИП, обычную интерстициальную пневмонию (ОИП), организирующуюся пневмонию (ОП), десквамативную интерстициальную пневмонию (ДИП), облитерирующий бронхоолит с организирующейся пневмонией (ОБОП), отек легких, эозинофильную пневмонию, ЭАА, диффузное альвеолярное кровоизлияние (ДАК) (рис. 20).

Острая форма амиодарон-индуцированного ЭТА клинически может проявляться как ОРДС с КТ-картиной диффузных изменений в легких по типу диффузного альвеолярного кровоизлияния (ДАК), диффузного альвеолярного повреждения (ДАП), острой интерстициальной пневмонии (ОСИП) (рис. 21).

При подостром амиодарон-индуцированном ЭТА на КТ органов грудной клетки (ОГК) могут выявляться 2-сторонние инфильтративные изменения в легких альвеолярного (52,4%) или смешанного альвеолярно-интерстициального (42,6%) характера, с преимущественным перибронховаскулярным распределением инфильтративных изменений (47,5%) (рис. 2Б, 2И). Наряду с инфильтративными изменениями в 21,3% могут наблюдаться изменения по типу ОП, медиастинальная лимфаденопатия (40,9%) и плевральный выпот (27,8%) [249].

При хронической форме амиодарон-индуцированного ЭТА основным и обязательным лучевым симптомом являются фиброзные изменения локального (59,3%) и выраженного диффузного характера (40,6%) (рис. 22).

Изменения в клиническом анализе крови и биохимических показателей неспецифичны. В ряде случаев может выявляться гиперэозинофилия периферической крови, что указывает на присоединение аллергического повреждения легочной ткани (метотрексат, прокарбазин). Характерно раннее формирование ЛГ.

Иммуноопосредованные ИЗЛ развиваются в результате нарушения регуляции иммунного ответа при применении моноклональных антител и цитокинов. Клинические и лучевые проявления заболевания аналогичны таковым при ЭТА, ЭАА, саркоидозе органов дыхания (псевдосаркоидозе) и могут регрессировать при своевременной отмене препаратов и назначении ГКС (рис. 23).

ИЗЛ, вызванное терапией моноклональными антителами к интерлейкинам (ИЛ) 12/23 (устекинумаб), к ИЛ-23 (гуселькумаб) и к ИЛ-17А (секукинумаб) характеризуются КТ-картиной НСИП: «матовое стекло», ретикулярные затенения (рис. 24).

Таблица 4. Частота развития медикаментозного экзогенного токсического альвеолита, по данным НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ПСПБГМУ имени И.П. Павлова

Препарат	Число пациентов	Процент развития ЭТА, %
Амиодарон	42	75
Антибиотики	7	13
Химиотерапевтические препараты	4	7
Нейроактивные препараты	1	2
Биологически активные добавки	1	2
Марихуана	1	2

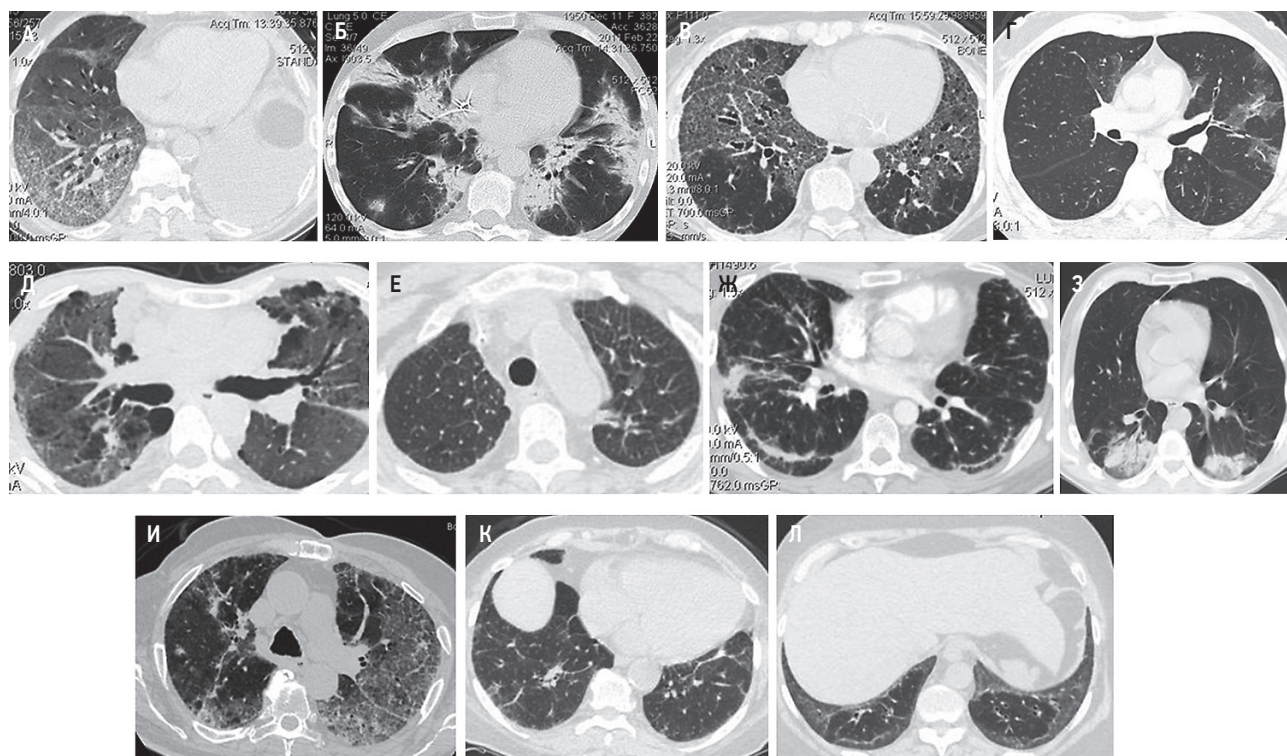


Рис. 20. Паттерны при лекарственно-индуцированных поражениях легких: А – диффузное альвеолярное повреждение, острая форма амиодарон-индуцированного экзогенного токсического альвеолита; Б – организующаяся пневмония, подострая форма амиодарон-индуцированного экзогенного токсического альвеолита; В – фиброзная неспецифическая интерстициальная пневмония вследствие длительного приема психотропных препаратов; Г – респираторный бронхиолит в сочетании с интерстициальным заболеванием легких вследствие употребления кокаина; Д – плевропульмональный фиброэластоз при применении инъекционных (метадон) и ингаляционных (синтетические смеси) наркотических веществ; Е – признаки интерстициального отека легких при приеме цитарабина; Ж – альвеолит вследствие терапии блеомицином (неклассифицируемый КТ-паттерн); З – организующаяся пневмония вследствие терапии интерфероном; И – неспецифическая интерстициальная пневмония, подострая форма амиодарон-индуцированного экзогенного токсического альвеолита; К – экзогенный токсический альвеолит, индуцированный химиотерапией по схеме FOLFOX (неклассифицируемый КТ-паттерн); Л – неспецифическая интерстициальная пневмония на фоне терапии метотрексатом. Компьютерная томография (по Орловой Г.П. и др., 2021 [248])

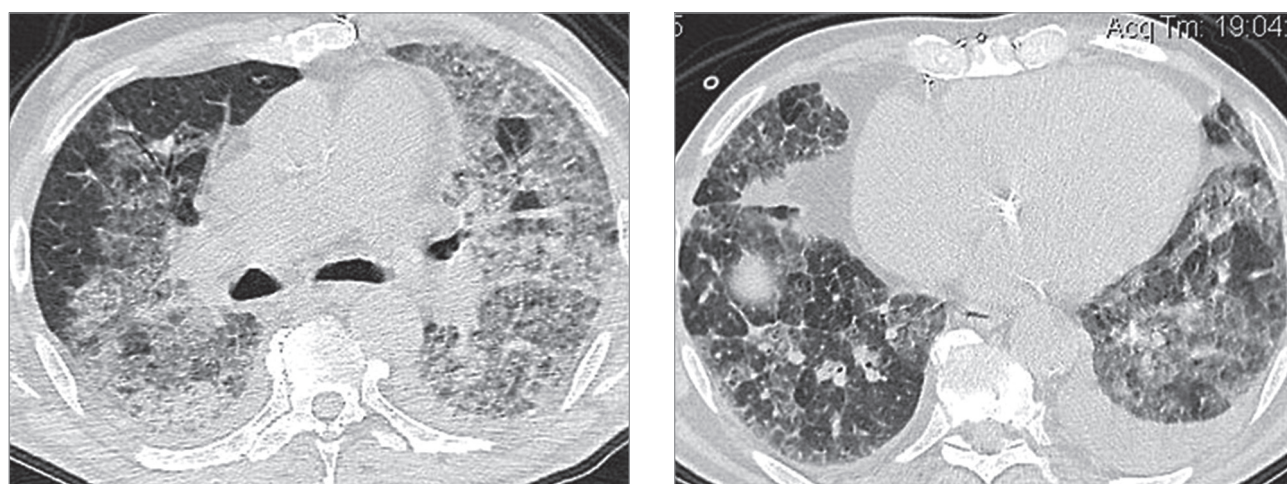


Рис. 21. Острая форма амиодарон-индуцированного экзогенного токсического альвеолита – острый респираторный дистресс-синдром; паттерн острой интерстициальной пневмонии; 2-сторонние интерстициальные изменения с мозаичным характером распределения по типу «бульжной мостовой», 2-сторонний плевральный выпот. Компьютерная томография (по Яковлевой Н.С. и др, 2019 [249])

Некардиогенный отек легких (НОЛ) – отек легких, не обусловленный заболеванием сердца. Список лекарственных средств, способных вызвать НОЛ (чаще всего в случаях их передозировки) расширяется:

- нейроактивные препараты (галоперидол, хлордиазепоксид);
- наркотические средства (героин, пропоксифен, метадон, кокаин);

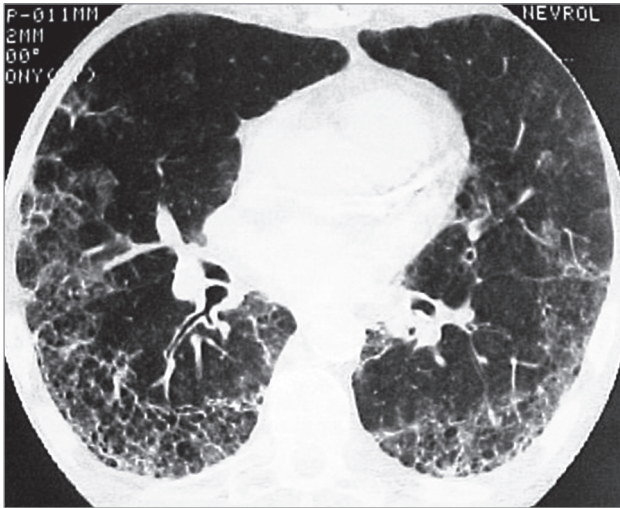


Рис. 22. Хроническая форма амиодарон-индуцированной легочной токсичности; паттерн обычной интерстициальной пневмонии. Компьютерная томография (по Орловой Г.П. и др., 2021 [248])

- противоопухолевые препараты (колхицин, цитарабин, метотрексат, циклофосфамид, гемцитабин, митомицин);
- IL-2;
- TNF- α ;
- рентгеноконтрастные препараты;
- другие препараты (ацетилсалициловая кислота, лидокаин, гидрохлортиазид, клопидогрел, тербуталин; ритодрин, налоксон – опиоидный ненаркотический анальгетик, налмефен – антагонист опиоидных рецепторов).

НОЛ развивается у 20% больных, получавших цитотоксическую химиотерапию. Признаки НОЛ имеют место у $> 1/3$ лиц, госпитализированных в связи с превышением дозы наркотических средств (героин, пропоксифен, метадон). НОЛ также может развиваться при передозировке опиоидных наркотических анальгетиков – кодеина, бупренорфина, и налбуфина. Если в 1968–1971 гг. среди пациентов,

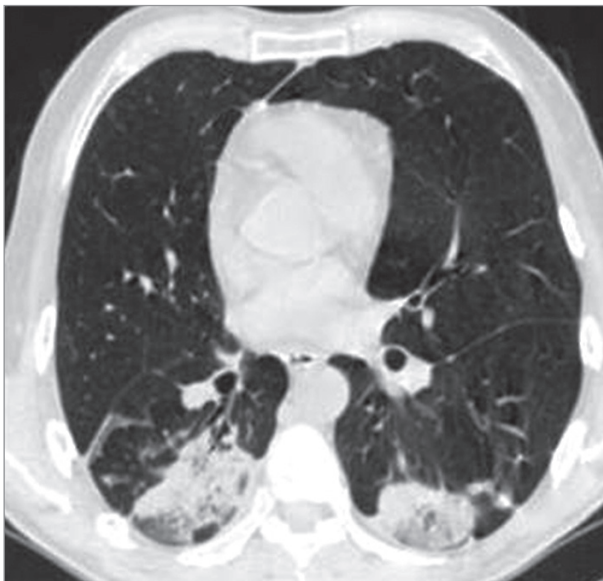
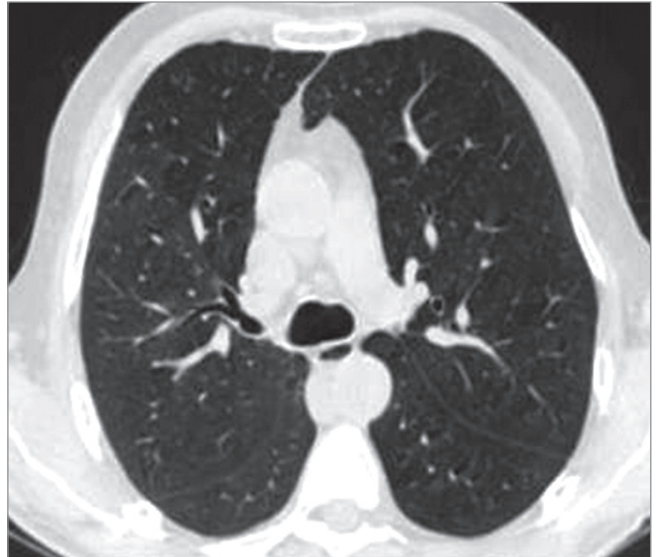
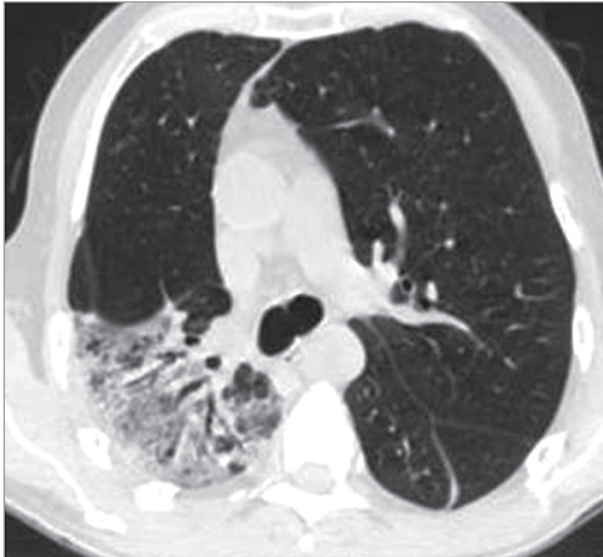


Рис. 23. Интерферон-индуцированное интерстициальное заболевание легких; картина организуемой пневмонии с обратной динамикой через 4 мес. после отмены препарата. Компьютерная томография (из архива Орловой Г.П.)

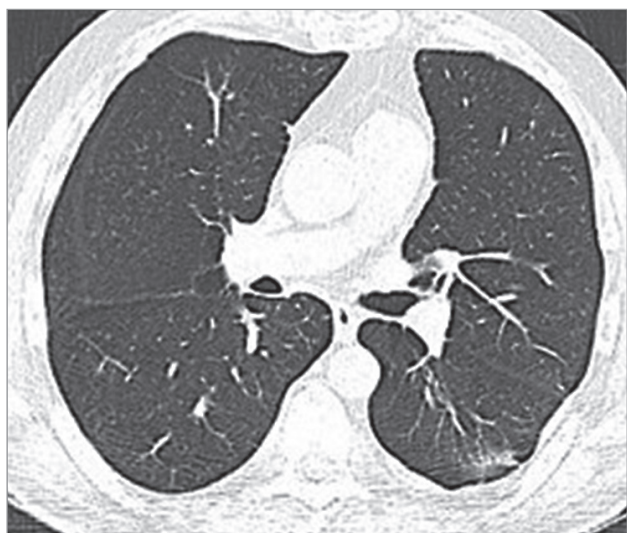
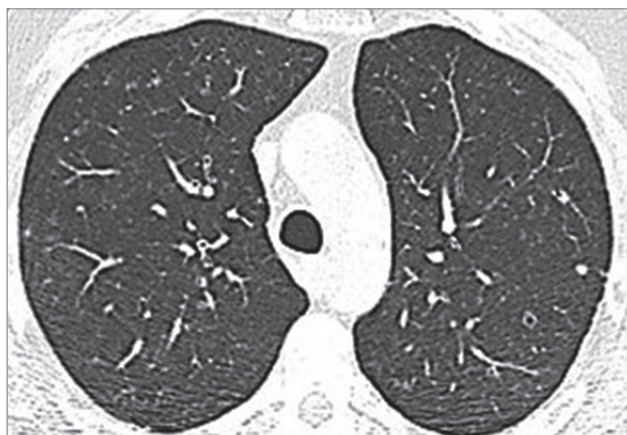


Рис. 24. Картина очаговых затенений преимущественно в верхних отделах легких и интерстициальных изменений в левом легком у пациента, в течение 20 мес. получавшего моноклональное антитело, ингибитор интерлейкина-17 нетакимаб по поводу псориаза. Компьютерная томография (из архива Орловой Г.П.)

госпитализированных с передозировкой героина, НОЛ диагностировался в 48–80% случаев, то в 1992–2000 гг. – только в 0,8–2,4% случаев [250].

Кроме передозировки препаратов, факторами риска развития заболевания, являются пожилой воз-

раст и непереносимость лекарственного препарата [251, 252].

Патогенез НОЛ изучен недостаточно. Предполагается, что повышение проницаемости легочных капилляров может развиваться за счет селективной ингибции циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, приводящей к избыточному синтезу лейкотриенов (ацетилсалициловая кислота), воздействия на ЦНС (транквилизаторы, ацетилсалициловая кислота), дегрануляции тучных клеток с высвобождением медиаторов – лейкотриенов и гистамина (опиаты), повреждения эндотелия капилляров вследствие активации комплемента (героин, β -симпатомиметики) [248].

Морфологическая картина неспецифична: инфильтрация лимфоцитами альвеол и межальвеолярных перегородок, пролиферация альвеолоцитов II типа, облитерирующий бронхиолит. При длительном воздействии этиологического фактора развивается интерстициальный фиброз.

Ведущими клиническими проявлениями НОЛ являются одышка и непродуктивный кашель. В зависимости от степени выраженности отека легких, кашель может сопровождаться выделением пенистой мокроты. Вследствие гиповентиляции отмечаются цианоз, сонливость. Аускультация выявляет крепитацию. Повышение температуры тела не характерно.

Некардиогенный генез отека легких позволяют подтвердить соответствующие данные анамнеза и исключение сердечно-сосудистых заболеваний после консультации кардиолога. Так же, как и при экзогенных альвеолитах, данные лабораторных исследований неинформативны. В клиническом анализе крови иногда определяется лимфоцитоз. Различная степень гипоксемии и гиперкапнии – наиболее часто регистрируемый признак НОЛ. Рентгенологическое и КТ-исследования выявляют признаки отека легких, ацинарные инфильтраты (рис. 25). При прогрессировании заболевания развиваются рестриктивные нарушения механики дыхания. Выявление нарушений бронхиальной проходимости на уровне мелких бронхов может свидетельствовать о формировании ОБ.

НОЛ следует дифференцировать с кардиогенным и нейрогенным отеками легких. При кардиогенном отеке легких у больного выявляется заболевание сердечно-сосудистой системы, подтвержденное данными электрокардиограммы и эхокардиографией, уровнем мозгового натрийуретического пептида (> 700 пг/мл при норме 47 пг/мл), повышением давления в системе малого круга кровообращения. Рентгенография и КТ органов грудной клетки выявляют отек, плевральный выпот, увеличенные размеры сердца. Катетеризация легочной артерии определяет повышение давления заклинивания легочной артерии > 18 мм рт. ст. При нейрогенном отеке легких в анамнезе имеется патология ЦНС (черепно-мозговая травма, геморрагический инсульт, эпилепсия). Патогенез нейрогенного отека легких сочетает механизмы кардиогенного и некарди-



Рис. 25. Повреждение легких вследствие одновременной передозировки героином и этанолом: А – 2-стороннее диффузное затемнение на передне-задней рентгенограмме органов грудной клетки; Б, В – 2-сторонние обширные зоны интерстициальных изменений по типу «матового стекла», подчеркнутость границ вторичных легочных долек, пятнистый характер распределения (паттерн «булыжной мостовой») при компьютерной томографии (по Орловой Г.П. и др., 2021 [248])

огенного отеков легких (повышение проницаемости легочных капилляров и вазоконстрикция прекапиллярных сосудов легких).

Тактика ведения больного заключается в своевременной адекватной оценке общего состояния пациента и отмене соответствующего препарата, вызвавшего НОЛ. В большинстве случаев отмена препарата приводит к полному выздоровлению. В зависимости от тяжести состояния больного, может возникнуть необходимость в использовании вспомогательной вентиляции легких, во введении антагонистов опиатов (при передозировке опиатов). Патогенетически обосновано назначение мочегонных, кислорода. Положительный эффект применения глюкокортикоидных препаратов при НОЛ не доказан.

Легочная эозинофилия может проявляться как простая легочная эозинофилия (синдром Леффлера), острая или хроническая эозинофильная пневмония. Заболевание могут вызывать разнообразные лекарственные препараты: амиодарон, амфотерицин В, блеомицин, карбамазепин, дифенилгидантоин, этамбутол, этопозид, гранулоцит-макрофаг колонийстимулирующий фактор, изониазид, метотрексат, миноциклин, митомицин-С, нитрофурантоин, парааминосалициловая кислота, прокарбазин, сульфасалазин, сульфонамиды, тетрациклин, тразодон. Синдром Леффлера проявляется «летучими» инфильтратами в легких (на рентгенограммах или КТ органов грудной клетки) с быстрой обратной динамикой через 6–12 дней (рис. 26), гиперэозинофилией до 20–40%. При морфологическом исследовании

отмечаются заполнение альвеол эозинофилами, лимфоцитами и плазматическими клетками, содержащими в цитоплазме эозинофильные гранулы, обтурация дистальных бронхиол скоплениями эозинофилов, утолщение стенок бронхов за счет бесклеточного отека, периваскулярная инфильтрация эозинофилами [9, 246, 253]. Острая эозинофильная пневмония характеризуется яркой клинической картиной с выраженной дыхательной недостаточностью. При КТ ОГК выявляются инфильтрация, паттерны острой интерстициальной пневмонии (ОСИП), НСИП, ОП. Хроническая эозинофильная пневмония проявляется прогрессирующей одышкой, рестриктивными нарушениями внешнего дыхания, при аускультации могут выслушиваться крепитация. КТ ОГК выявляет участки «матового стекла», консолидации, ретикулярные затемнения.

Дифференциальная диагностика проводится с ЭАА и пневмонией. Для ЭАА не характерны эозинофилия крови и жидкости БАЛ, а также и повышение уровня IgE в крови. При пневмонии выявляется связь с инфекционным фактором, отмечаются симптомы интоксикации и соответствующие изменения лабораторных показателей. На фоне антибактериальной терапии наблюдается положительная клинико-рентгенологическая динамика.

Липоидная пневмония (ЛП) представляет собой инфильтрацию паренхимы легких с последующим фиброзным уплотнением в результате вдыхания липидосодержащих веществ (животные жиры, минеральные масла) [254]. В 1925 г. *G.F. Laughlen* впервые

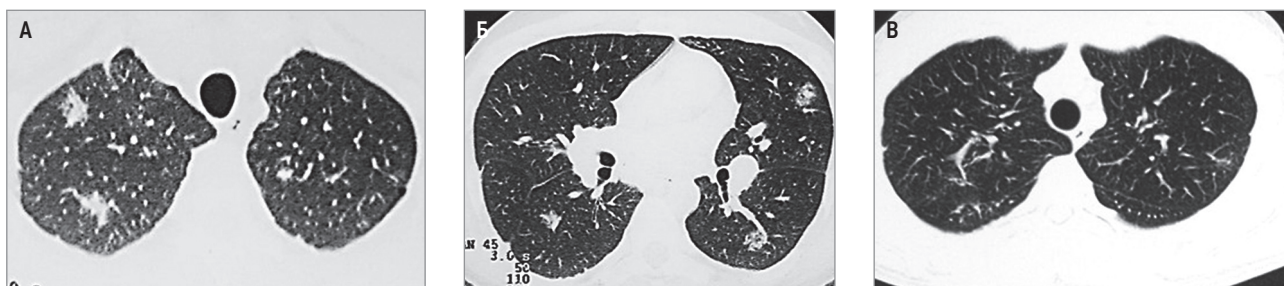


Рис. 26. Повреждение легких вследствие длительного курения марихуаны и синтетических наркотических смесей: А, Б – 2-сторонние фокусы инфильтрации, близкие к округлой форме, без четких контуров; КТ-паттерн эозинофильных инфильтратов; В – при контрольной компьютерной томографии быстрая положительная динамика на фоне терапии через 3 нед. (по Орловой Г.П. и др., 2021 [248])

выявил при аутопсии масляные капли в легочной ткани у 3 детей и 1 взрослого пациента, которые принимали (эндонозально или перорально) препараты, содержащие масла [255]. По данным ретроспективных исследований, распространенность ЛП составляет $< 1 : 10$ млн населения [256]. Минеральные масла, обладая вязкими, инертными свойствами, при аспирации не раздражают слизистую оболочку верхних дыхательных путей, не провоцируют смыкание надгортанника и кашлевой рефлекс, ослабляют мукоцилиарный механизм транспорта и, как следствие, не эвакуируются из трахеобронхиального дерева, накапливаясь в легочной паренхиме в виде фагоцитированной макрофагами эмульсии.

Наиболее часто ЛП встречается у детей и пожилых людей. Факторами риска развития ЛП являются нарушения развития, анатомические аномалии (дивертикул Ценкера) и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальный рефлюкс, потеря сознания, дисфагия, неврологические заболевания, трахеостома, злоупотребление алкоголем и наркозависимость, курение электронных сигарет, содержащих растительный глицерин [257–259]. Клиническое течение может быть острым (лихорадка, кашель), хроническим, которое часто протекает бессимптомно.

Острое течение наблюдается редко, как правило, при массивной аспирации / ингаляции нефтепродуктов.

Морфологически выявляется отек и утолщение межальвеолярных перегородок, гигантоклеточная и лимфоцитарная инфильтрация, пенистые макрофаги с липидными включениями, фиброз [260].

Хроническое течение развивается при повторных аспирациях животного жира, минеральных или растительных масел в течение длительного времени (от 1 мес. до ≥ 10 лет) [254]. При прогрессировании пневмофиброза появляется одышка, сухой кашель. На КТ органов грудной клетки выявляются консолидации, «матовое стекло», «булыжная мостовая», центрилобулярные очаги («дерево в почках») (рис. 27) [258, 261].

Диагностика основывается на цитологическом исследовании жидкости БАЛ, где выявляются пенистые альвеолярные макрофаги с жировыми включениями и гистологической верификации.

При прекращении контакта, как правило, наблюдается клиническое улучшение, рентгенологические изменения могут сохраняться. При наличии дыхательной недостаточности применяются системные ГКС, сегментарный или тотальный БАЛ [261, 257].

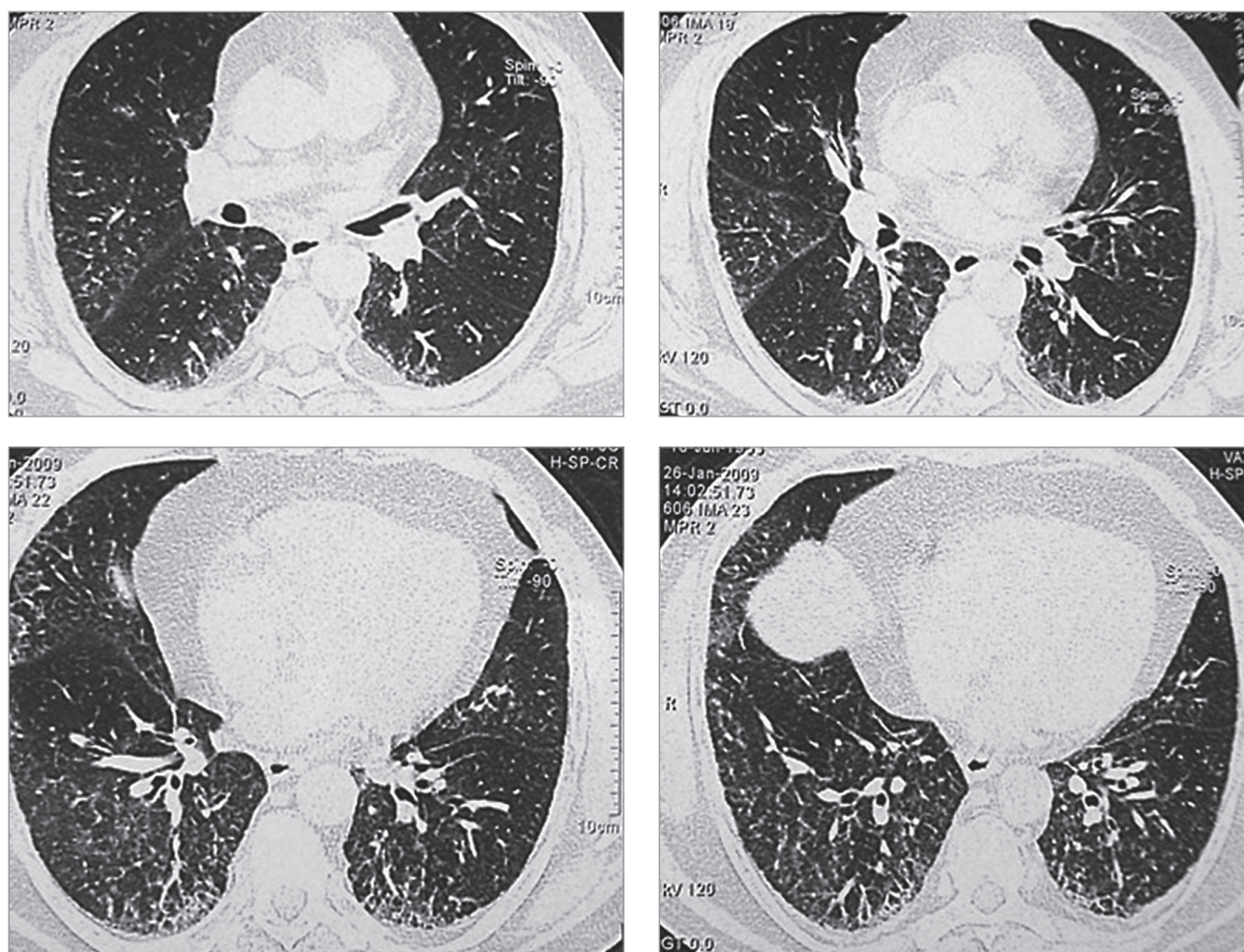


Рис. 27. Хроническая липоидная пневмония вследствие длительной микроаспирации масла; паттерн фиброзной неспецифической интерстициальной пневмонии. Компьютерная томография (из архива Орловой Г.П.)

Поражения плевры

Плевральный выпот может развиваться при лечении метотрексатом, нитрофуранами, амиодароном, прокарбазином, кармустином, циклофосфамидом, блеомицином, бусульфаном, митомицином-С, антикоагулянтами, бромокриптином, гранулоцит-макрофаг колонийстимулирующим фактором, IL-2, метизергидом, токолитическими препаратами (например, тербуталином). Может наблюдаться у 50–80% больных лекарственно-индуцированным волчаночным синдромом [246]. Ингибитор протеинтирозинкиназы дазатиниб вызывает плевральный выпот в 16–54% случаев [9, 262, 263].

Утолщение плевры наблюдается при применении эрголиновых препаратов [253].

Волчаночный синдром может развиваться при применении > 75 лекарственных препаратов, включая гидралазин, прокаинамид, хинидин, изоиазид, дифенилгидантоин, нитрофураны, тетрацилин, сульфаниламиды, НПВП, золото, тиазиды, β-адреноблокаторы. Волчаночный синдром характеризуется частыми легочно-плевральными осложнениями при редком вовлечении в процесс почек и нервной системы. Гидроторакс развивается в 50–80% случаев. Иммунологическое исследование выявляет положительные тесты на антинуклеарный фактор и антигистоновые антитела, при отрицательном тесте дсДНК и нормальном уровне комплемента, редко повышается уровень циркулирующих иммунных комплексов [10, 246, 253, 264].

Пневмоторакс может развиваться на поздних стадиях медикаментозных поражений легких, индуцированных блеомицином, кармустином и ретиноевой кислотой [248].

Поражение и дисфункция дыхательных путей

Облитерирующий бронхиолит (ОБ) и ОБ с организуемой пневмонией (ОБОП) вызываются > 35 лекарственными препаратами, включая противомикробные препараты (миноциклин, нитрофурантоин, цефалоспорины и амфотерицин-В), абакавир, противоопухолевые препараты (бусульфан, метотрексат, блеомицин, доксорубин, талидомид, цитозинарабинозид, цитарабин оксифосфат, хлорамбуцил, ритуксимаб, оксалиплатин), сердечнососудистые препараты (амиодарон, ацебутолол), противовоспалительные средства (золото, сульфасалазин, месалазин, D-пеницилламин, буцилламин и инфликсимаб), иммунодепрессанты (азатиоприн, 6-меркаптопурин, такролимус, сиролимус и эверолимус), противосудорожные средства (кабамазепин, фенитоин) и другие препараты (IFN, тиклопидин, L-триптофан, вдыхаемый кокаин, внутривенный героин, флувастатин, ризедронат). ОБОП развивается в 1–15% случаях приема амиодарона и у 1,8–2,2% больных, подвергшихся лучевой терапии [265, 9].

Ведущими клиническими проявлениями являются одышка и кашель. При аускультации, в ряде случаев, могут выслушиваться «попискивание» или

крепитация. На рентгенограммах органов грудной полости выявляется повышенная прозрачность легочной ткани. КТ выявляет воздушные ловушки и мозаичность изменений. Морфологически обнаруживается облитерация мелких проводящих путей с концентрическим сужением их просвета за счет массивной лимфоидной инфильтрации. Типичные для немедикаментозного ОБ, окклюзионные пробки из грануляционной ткани обычно не выявляются [266, 267].

Бронхоспазм могут вызывать многие лекарственные препараты: ацетилсалициловая кислота, НПВП, β-адреноблокаторы, кокаин, дипиридамола, IL-2, метилфенидат, нитрофурантоин, протамин, сульфасалазин. Эта реакция часто развивается у лиц, страдающих БА или ХОБЛ. Осложнение развивается через минуты или часы после приема препаратов, может быть тяжелым и трудно поддаваться лечению. В связи с этим назначение β-блокаторов пациентам с БА и другими obstructивными заболеваниями нецелесообразно [9].

Кашель в 5–25% случаев могут вызывать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (каптоприл, хинаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл, фозиноприл, эналаприл и др.). Сухой кашель возникает через 1 мес. лечения и чаще развивается у женщин. Возможны также першение в горле, ринит, синуситы. Возникший упорный сухой кашель на фоне приема ингибиторов АПФ является достаточным основанием для их отмены и перехода на прием блокаторов рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан, эпросартан, телмисартан и др.). Препараты этой группы не ингибируют расщепление брадикинина и других кининов, благодаря чему лишены свойства вызывать упорный сухой кашель [9].

Легочная кальцификация, кальцификация хрящевых колец, — редкое лекарственное поражение легких. Может развиваться при длительном приеме витамина D, антацидов, препаратов кальция, фосфора.

Поражение легочных сосудов

Веноокклюзионная болезнь легких (ВОБЛ) характеризуется окклюзией или сужением легочных вен и венул рыхлой или более плотной и богатой коллагеном волокнистой тканью, что ведет к клиническим проявлениям легочной артериальной гипертензии — постепенным нарастанием одышки. ВОБЛ вызывается оральными контрацептивами, блеомицином, митомицином, кармустином и другими цитотоксическими препаратами.

На рентгенограммах органов грудной клетки характерны линии Керли при отсутствии кардиомегалии. Могут выявляться рассеянные, пятнистые затенения, плевральный выпот, чаще правосторонний. Однако отсутствие этих рентгенографических изменений не исключает ВОБЛ. Высокорастворимая КТ ОГК выявляет центрилобулярное «матовое стекло», септальные линии, небольшие узелки, участки

консолидации, лимфаденопатия и плевральные выпоты. Сочетание плохо очерченных узлов, утолщение междольковых перегородок и лимфаденопатия позволяют заподозрить ВОБЛ [268, 269].

Прогноз неблагоприятный.

Дифференциальный диагноз ВОБЛ следует проводить со следующими патологиями:

- легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) (идиопатической, семейной, ассоциированной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, лекарственными или токсическими воздействиями, врожденными пороками сердца, обусловливающими шунтирование крови из большого круга кровообращения в малый, вирусом иммунодефицита человека, портальной гипертензией и др.). Следует отметить, что посткапиллярное поражение, приводит к увеличению висцерального плеврального и легочного капиллярного давлений с транссудацией жидкости в плевральное пространство, что приводит к плевральным выпотам. Это может служить дифференциально-диагностическим признаком ВОБЛ, так как при первичной легочной гипертензии плевральные выпоты встречаются крайне редко [269];
- легочной гипертензией, обусловленной патологией левых отделов сердца;
- патологией легких и/или гипоксемией (ХОБЛ, ИЗЛ и др.);
- хроническими тромботическими и/или эмболическими заболеваниями;
- другими причинами (гематологическими, системными, метаболическими и другими заболеваниями).

Для уточнения диагноза показано выполнение вентиляционно-перфузионного сканирования, катетеризации правых отделов сердца, биопсии легкого.

Показана специфическая терапия легочной артериальной гипертензии, однако простагландин эпопростенол следует применять осторожно, так как описаны случаи развития острого молниеносного отека легких и смерти пациента при внутривенном введении эпопростенола даже в очень низкой дозе может вызвать отек легких. Рассматривается вопрос о непрерывном внутривенном введении эпопростенола с относительно медленным повышением дозы. В настоящее время трансплантация легких является единственным методом лечения, способным значительно продлить и улучшить жизнь пациентов с ВОБЛ [269, 270].

Васкулиты. ANCA-ассоциированный васкулит развивается при лечении анти tireоидным препаратом пропилтиоурацилом, миноциклином, левамизолом, сульфасалазином, аллопуринолом, пропилтиоурацилом и гидралазином. Заболевание протекает с развитием легочного капиллярита (или без него) и легочных кровотечений [271]. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) описан при приеме ацетилсалициловой кислоты, макролидов, сульфаниламидов, а также антагонистов лейкотри-

енов у больных БА [246, 266, 272]. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом характеризуется триадой синдромов: астматическим синдромом, гиперэозинофилией крови, некротическим васкулитом. Характерен высокий уровень иммуноглобулина E. При КТ ОГК патологические изменения выявляются у $> 2/3$ пациентов. Чаще всего, обнаруживаются преходящие и уменьшающиеся со временем паренхиматозные затемнения (по типу «матового стекла» и консолидации) и реже узелки. В 10% случаев могут выявляться плевральные выпоты [273].

Легочная гипертензия (ЛГ) может развиваться при приеме средств, подавляющих аппетит (амфетамин, аминорекс, фенфлурамин), β -блокаторов, митомицина С, ингибиторов протеинкиназы. [9, 274]. Лекарственно-индуцированная ЛГ составляет ~ 10% всех случаев ЛАГ [265]. Длительная терапия IFN- β через 3 года приводит к развитию легочной гипертензии у 66% больных [276].

Легочная тромбоэмболия вызывается оральными контрацептивами, прокаинамидом, фенитоином, ретиноевой кислотой (изотретиноином). Отмечается повышение адгезивной способности тромбоцитов и снижение тонуса вен, что повышает риск тромбоэмболии в 4–7 раз [9].

Легочные кровоизлияния являются или осложнением антикоагулянтной терапии, в т. ч. и абциксимабом, или лекарственно-обусловленной тромбоцитопенией. В очень редких случаях могут быть проявлением легочно-почечного синдрома (псевдосиндрома Гудпасчера). Легочные кровоизлияния могут развиваться при приеме пропилтиоурацила, фенитоина, нитрофуранов, цитозин-арабинозид (цитарабин), метотрексата, амиодарона, хинидина и оксифенбутазона, высоких доз циклофосамида, митомицина, пенициллина, кокаина, гидралазина, нитрофурантоина, карбамазепина и моксалактама. Описывают развитие легочного кровоизлияния от анти-CD52 антитела (алемтузумаб), анти-CD20 антитела (ритуксимаб), сиролимуса. Диагноз устанавливается при БАЛ, выявляющем нарастающее окрашивание кровью жидкости БАЛ в последующих порциях [9, 277–279].

Легочно-почечный синдром (псевдосиндром Гудпасчера) встречается редко и напоминает синдром Гудпасчера. Проявляется одышкой, гипопластической анемией, гематурией. Патоморфологически выявляются легочные кровоизлияния, но линейных отложений Ig не обнаруживается. Заболевание развивается при приеме D-пенициллина.

Поражение средостения

Средостенная лимфаденопатия может развиваться при приеме фенитоина, блеомицина, карбамазепина, амиодарона и др. (рис. 28). Кроме того, при лечении IFN- α и IFN- β может развиваться т. н. псевдосаркоидный синдром [9, 279].

Медиастиальный липоматоз представляет собой накопление избытка неинкапсулированного жира в средостении. Развивается при глюкокортикоидной

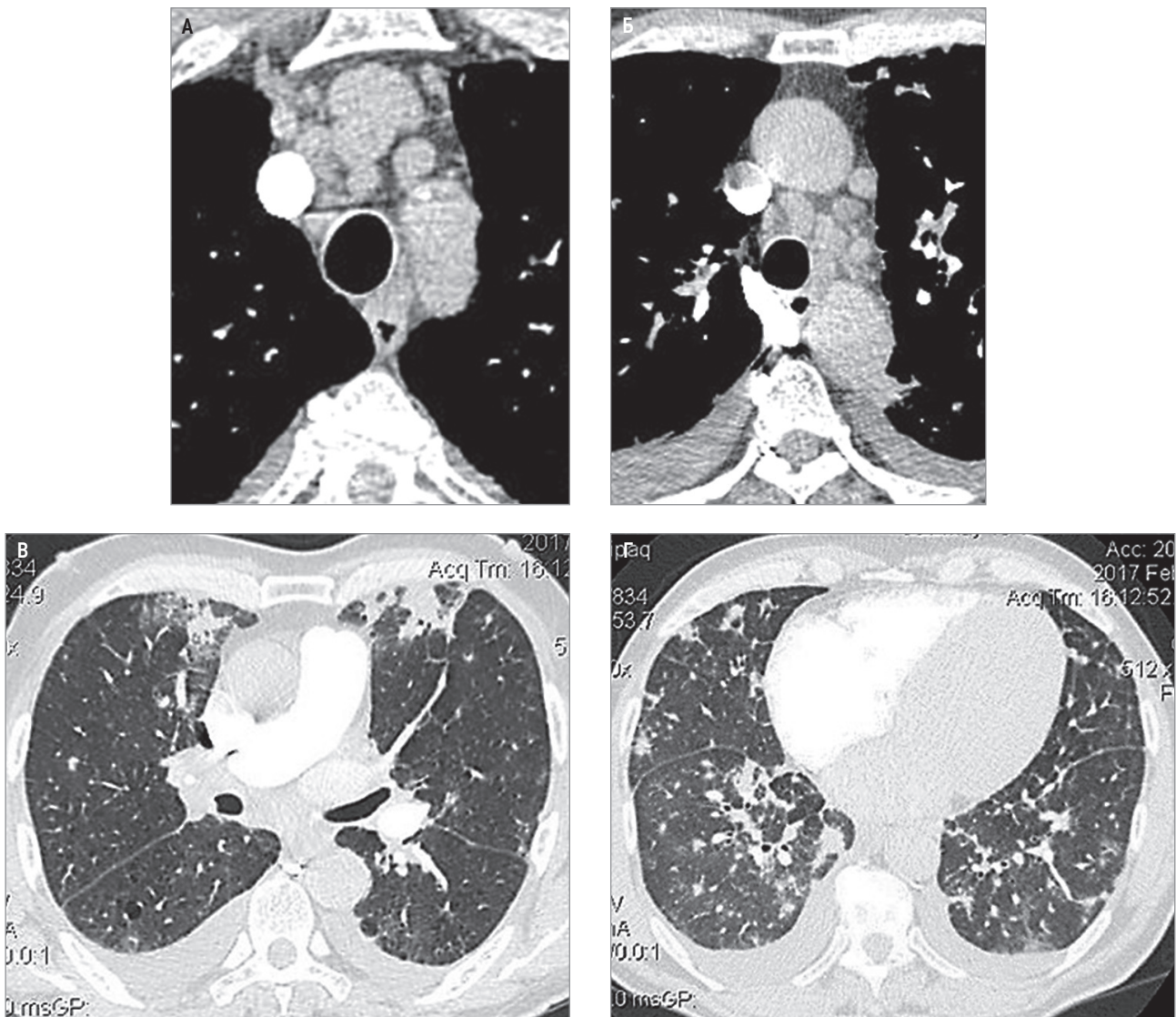


Рис. 28. Амиодарон-индуцированный экзогенный токсический альвеолит: А, Б – многочисленные увеличенные внутригрудные лимфатические узлы, 2-сторонний плевральный выпот при компьютерной томографии органов грудной клетки в мягкотканном режиме; В, Г – картина заболевания в легочном электронном окне (по Орловой Г.П. и др., 2021 [248])

терапии (синдром Иценко–Кушинга). Выявляется при рентгенологическом исследовании: расширение переднего и заднего средостения без деформации трахеи. Жировые отложения в костодиафрагмальном углу также часто увеличены [9].

Поражение дыхательных мышц наиболее часто возникают при неврологических нарушениях. Некоторые лекарственные препараты (прокаинамид, D-пеницилламин) ингибируют нервную проводимость, что приводит к периферической нейропатии и блоку нейромышечной функции. Развивается слабость респираторных мышц.

Осложнения

ЛИПЛ могут осложняться пневмофиброзом, дыхательной недостаточностью, тромбоэмболией легочной артерии и ее мелких ветвей, легочной гипертензией, пневмотораксом.

Тяжесть поражения оценивается согласно международно согласованной классификации тяжести ле-

карственно-индуцированных ИЗЛ, разработанной на основе общих терминологических критериев для неблагоприятных событий Национальным институтом рака [70]:

- 1-я степень (легкая) – бессимптомные, только рентгенологические данные;
- 2-я степень (умеренная) – симптоматическая, не снижающая активности в повседневной жизни;
- 3-я степень (тяжелая) – симптоматическая, влияющая на повседневную деятельность или на сатурацию кислорода;
- 4-я степень (опасная для жизни или трудоспособности) – требующая терапии по жизненным показателям или респираторной поддержки;
- 5-я степень (летальный исход).

Лечение

Определяющим фактором в лечении Л-ИЗЛ является отмена препарата. Большинство легочных

реакций обратимы после прекращения поступления препарата в организм. Не всегда это возможно, если препарат используется по жизненным показаниям. В таких случаях рекомендуется лечение минимально возможной дозой и добавление ГКС [4]. Использование ГКС бывает полезным в большинстве лекарственных повреждений легких. Однако данные об эффективности ГКС в лечении Л-ИЗЛ различаются. Из 75 пациентов с опухолевыми заболеваниями и иринотекан-индуцированным ИЗЛ, получавших ГК, выздоровление зафиксировано в 61% случаев. Из 10 пациентов с Л-ИЗЛ на пеметрексед, получавших ГКС, 5 человек ответили на лечение, 4 – не ответили, 1 – умер [24]. В другом исследовании сообщили о 100%-ном выздоровлении после прекращения приема препаратов и терапии ГКС 6 пациентов с Л-ИЗЛ, получавших комбинированную терапию гемцитабином и доцетакселом [31]. При анализе Л-ИЗЛ вследствие разных причин, 62% пациентов получали ГКС, а остальные 38% выздоровели без поддерживающей терапии ГКС [42]. Ретроспективный характер этих исследований и отсутствие четких критериев для назначения ГКС означает, что данные препараты используются в основном у пациентов с тяжелыми заболеваниями и паттерном ДАП.

На сегодняшний день нет универсальных рекомендаций по дозам и длительности использования ГКС. Это может быть пульс-терапия высокими дозами или длительный прием низких доз ГКС. Дозы ГКС варьировали в широких пределах и включали высокие дозы перорального и внутривенного метилпреднизолона, при этом дозировка и длительность отчасти определялись рентгенологической картиной [281]. *Takatani et al.* сообщили о средней кумулятивной дозе 5 240 мг преднизолона для ДАП, по сравнению с 2 722 мг для КОП, 415 мг для ГП и 264 мг для НСИП [38]. Слабые подтверждающие данные о роли ГКС предполагают повышенным риском рецидива Л-ИЗЛ после прекращения приема или ранней отмены ГКС (в течение 3 мес. после начала заболевания) [39]. Преимущества высоких дозировок ГКС не установлены.

Паттерн ДАП имеет худший прогноз. В одном исследовании ни один из пациентов с ДАП не ответил на лечение ГКС и общая смертность составила 37,5%. Однако имеются данные об улучшении МСКТ-паттерна на фоне терапии ГКС: 75% при КОП, 45,8% – НСИП и 36,4% – ГП [42].

Хотя терапия ГКС использовалась во многих исследованиях, в настоящее время нет доказательств, на основании которых можно рекомендовать использование ГКС во всех случаях Л-ИЗЛ. Следует отметить, что терапия ГКС рекомендуется у пациентов с тяжелым поражением, с режимами дозирования по усмотрению лечащего врача. Все зависит от конкретной клинической ситуации, выраженности симптомов и тяжести состояния пациента. Для разработки рекомендаций по лечению необходимы дальнейшие исследования.

При Л-ИЗЛ назначаются ГКС в начальной дозе 0,5–1,0 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон с последующим снижением дозы в зависимости от быстроты обратной динамики заболевания. Предпочтительные препараты – преднизолон и метилпреднизолон. Следует учитывать, что рецидив «амиодаронового легкого» может возникать на фоне снижения дозы ГКС даже через несколько недель или месяцев после отмены препарата. В тяжелых случаях и в зависимости от этиологического фактора применяется пульс-терапия ГКС. Так, при гефитиниб-индуцированном альвеолите пульс-терапия высокими дозами системных ГКС высокоэффективна, в отличие от средних доз препаратов [282]. Показано применение экстракорпоральных методов лечения: плазмаферез, гемосорбция, плазмацитозферез с инкубацией лимфоцитов с ГКС.

В случаях ЭТА, обусловленного таргетной иммунотерапией онкологических больных, Национальная комплексная сеть по борьбе с раком (NCCN) рекомендует терапию ГКС. При 2-й степени тяжести альвеолита рекомендуется доза 1 мг/кг в сутки в пересчете на преднизолон. При 3–4-й степенях тяжести альвеолита доза преднизолона должна составлять 2–4 мг/кг в сутки [283]. В случаях развития «цитокинного шторма» при химерной антигенной рецептор-T-клеточной терапии онкологических больных, рекомендуется применение комбинации тоцилизумаба и ГКС [284].

При иммуноопосредованных ИЗЛ, развившихся при применении ингибиторов иммунных конечных точек, рекомендуются ГК (преднизолон 1–2 мг/кг в сутки или метилпреднизолон 0,5–1 мг/кг в сутки) в случаях легкой и умеренной степени тяжести [285]. В тяжелых случаях рекомендован прием высоких доз ГКС (метилпреднизолон 2–4 мг/кг в сутки) в сочетании с иммуносупрессивными препаратами (микофенолат мофетил, циклофосфамид). При необходимости может быть назначен инфликсимаб [285].

В России были проведены 2 исследования по изучению клинической эффективности N-ацетилцистеина (НАС) у больных с ОРДС на ранних стадиях и влиянию длительной терапии НАС на динамику клинических и функциональных изменений у больных, перенесших острое повреждение легких / ОРДС, вызванный вирусом гриппа А(Н1N1.) В одном исследовании 37 больных ОРДС [основная причина ОРДС – пневмония, в т. ч. вызванная вирусом гриппа А(Н1N1)] на ранних стадиях получали НАС в дозе 70 мг/кг массы тела в виде постоянной внутривенной инфузии в течение 10–12 ч в сутки 7 дней. Терапия НАС приводила к быстрому и значительному улучшению показателей оксигенации, повышению сердечного индекса и ударного объема левого желудочка, к уменьшению числа случаев синдрома полиорганной недостаточности, но не оказывала влияния на летальность больных ОРДС [286]. В другом исследовании клинико-функциональные параметры пациентов, принимавших НАС

в дозе 1 800 мг в сутки перорально в течение 3 мес., сравнивали с показателями больных, не получавших данной терапии. Терапия НАС привела к более быстрому улучшению диффузионной способности легких (DL_{CO}) через 3 мес. и приросту дистанции в 6-минутном шаговом тесте [287].

Вероятно, использование НАС в высоких дозах было бы полезно и при ОРДС вследствие лекарственного повреждения легких. Однако клинических исследований, подтверждающих данное предположение нет.

В исследовании на животных показано, что будесонид смягчает повреждение легких, вызванное большим объемом вентиляции, вероятно за счет влияния на проницаемость эпителия, уменьшения отека, подавления местного и системного воспаления, а также снижения апоптоза [288].

Прогноз

Прогноз поражений легких, вызванных лекарственными средствами, зависит от конкретного лекарственного препарата и формы повреждения легких, а также от основного заболевания, по поводу которого он назначался. Прогноз Л-ИЗЛ варьируется в зависимости от препаратов и исследований. Полное выздоровление возможно после снижения дозы, отмены ЛС и/или использования ГКС [13, 27, 35]. Тем не менее у большей части пациентов с Л-ИЗЛ не бывает улучшения или наблюдается прогрессирующее течение заболевания [27, 100].

Смертность от Л-ИЗЛ часто обусловлена дыхательной недостаточностью, полиорганной недостаточностью, прогрессированием основного заболевания или неблагоприятными эффектами терапии ГКС. У пациентов с онкологическими заболеваниями смертность колеблется от 14 до 51% [23, 27, 28, 39, 66], в то время как у неонкологических больных она варьирует от 0 до 41% [26, 91, 289].

Острые формы лекарственных поражений легких могут разрешаться через 24–48 ч после отмены этиологически значимого препарата. При хронических формах прогноз серьезный и зависит от сроков установления диагноза. При остром течении метотрексат-индуцированного ИЗЛ летальность достигает 15%. «Амиодароновое легкое» заканчивается летально в 40–50% случаев, несмотря на терапию ГКС [31, 290]. Подострый и хронический амиодарон-индуцированные ЭТА в 5–20% случаев прогрессируют даже после отмены препарата и у 10–33% пациентов заканчивается летально. Так, 90-дневная летальность у госпитализированных пациентов от амиодарон-индуцированного ЭТА составляет 37% [314]. Клинико-рентгенологическое выздоровление с исходом в пневмофиброз у выживших наблюдалось в среднем через 36 мес. в 66% случаев [31, 291]. Летальность при ОРДС от амиодарона достигает 10% [292].

В частности, потребность в искусственной вентиляции легких связана со смертностью > 60% [293]. Быстрое развитие симптомов, начальная тяжесть

заболевания и гипоксемия в момент выявления болезни также предсказывают высокую смертность [39]. Большая степень повреждения легких и гомогенный паттерн при МСКТ связаны с более высокой смертностью у пациентов, получавших амиодарон [289]. При ДАП-паттерне смертность составляет 40–83% [23, 27, 34]. Следует отметить, что при диффузных затемнениях по типу «матового стекла» часто наблюдается полное восстановление МСКТ-картины [24].

Профилактика

Для профилактики ЛИПЛ необходимо избегать полипрагмазии, одновременного назначения нескольких препаратов, обладающих пневмотропным токсическим действием. Большинство лекарственных препаратов метаболизируются системой цитохрома P450. Рекомендуется избегать одновременного назначения препаратов, метаболизирующихся одним и тем же изоферментом CYP. Для предотвращения токсических побочных эффектов препаратов целесообразно (при наличии возможности) изучение профиля CYP пациента перед назначением медикаментозной терапии.

Заключение

Частота ЛИПЛ может быть недооценена, поскольку в подавляющем большинстве случаев диагноз ставится методом исключения и врачи не всегда сообщают о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных препаратов.

Клиницисты должны проявлять настороженность в отношении легочных симптомов и помнить, что необъяснимая болезнь легких может быть вызвана лекарствами. Уточнить, связаны ли случаи повреждения легких с конкретным ЛС, можно на сайте www.pneumotox.com.

В настоящее время известны > 450 препаратов, которые вызывают ИЗЛ. Однако нет единого диагностического подхода к обследованию пациентов с подозрением на Л-ИЗЛ. Клинические и рентгенологические особенности Л-ИЗЛ часто трудно отличить от других причин ИЗЛ (например, инфекций, повреждения легких при злокачественных новообразованиях и заболеваниях соединительной ткани), отсутствуют характерные клинико-рентгенологические показатели.

Большое значение имеет оценка корреляций клинических и лабораторных данных, и рентгенологической картины. МСКТ-визуализация играет важную роль в выявлении изменений в легких, однако не существует рентгенологических паттернов, специфичных для Л-ИЗЛ. Хотя БАЛ и биопсия легких не являются патогномоничными методами выявления лекарственной токсичности, они позволяют исключить ИЗЛ и инфекцию, выявить характер повреждения паренхимы легкого. В случаях повреждений легких, индуцированных химиотерапевтическими препаратами, следует проводить

дифференциальную диагностику с диффузными заболеваниями легких, рентгенологический скрининг и функциональные тесты, особенно мониторинг DL_{CO} , которые могут помочь в раннем выявлении поражения легких на фоне химиотерапии. Повторное назначение вызывающего подозрения препарата может быть опасным и не рекомендуется. Необходимы дальнейшие клинические и наблюдательные исследования, поиск и валидация биомаркеров для раннего выявления Л-ИЗЛ и дифференциации с другими причинами. Для оптимального ведения пациентов в будущем необходима разработка доказательной базы лечения Л-ИЗЛ, в т. ч. клинические испытания эффективности и оптимального дозирования ГК.

Литература

1. Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1963.
2. <http://www.pneumotox.com/> (The Drug-Induced Respiratory Disease Website).
3. Muller KM, Einsfelder BM Drug-induced pulmonary damage. *Pathologe*. 2006 Feb; 27(1): 19-26.
4. James E Tisdale, Douglas A Miller. Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. *Am J Pharm Educ*. 2006 Dec 15; 70(6): 148.
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15; 188(6): 733-748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
6. Каминская Г.О. Нереспираторные функции легких. В кн: Клеточная биология легких в норме и при патологии / под ред. В.В.Ерохина, Л.К.Романовой. — М.: Медицина, 2000. 57-71.
7. Peros-Golubic T, Sharma O.P. Clinical Atlas of Interstitial Lung Disease. Springer, 2006. 75-95.
8. Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir. Res*. 2012; 13 (1): 39-48. doi: 10.1186/1465-9921-13-39.
9. Lessnau K.-D., Lazo K.G.G. Drug-Induced Pulmonary Toxicity. Chief Editor: Zab Mosenifar. — Updated: Apr 09, 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/1343451-overview#showall> [Accessed: April 25, 2023].
10. Spagnolo P, Bonniaud P, Rossi G et al. Drug-induced interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2022; 60: 2102776. doi: 10.1183/13993003.02776-2021.
11. Постников С.М., Грацианская А.Н., Костылева М.Н. Поражения легких, индуцированные лекарствами. Клиническая и неотложная педиатрия. 2015. 1.
12. Beinert T, Binder D, Stuschke M et al. Oxidant-induced lung injury in anticancer therapy. *Eur J Med Res* 4:43-53, 1999.
13. Solazzo A, Botta C, Nava F, Baisi A, Bonucchi D, Cappelli G. Interstitial Lung Disease After Kidney Transplantation and the Role of Everolimus. *Transplant Proc*. 2016 Mar; 48(2): 349-351. doi:10.1016/j.transproceed.2015.12.039.
14. White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H, Uemura H, Kpamegan E, Kay A, Robson M. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Aug 1; 182(3): 396-403. doi: 10.1164/rccm.200911-1720OC.
15. Nishimura M, Toyoda M, Takenaka K et al. The combination of HLA-B*15:01 and DRB1*15:01 is associated with gemcitabine plus erlotinib-induced interstitial lung disease in patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Jun; 77(6): 1165-1170. doi: 10.1007/s00280-016-3026-6.
16. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol*. 2003 Jan; 14: 91-96. doi: 10.1093/annonc/mdg020.
17. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y et al. Interstitial lung disease associated with gemcitabine: A Japanese retrospective cohort study. *Respirology*. 2016 Feb; 21(2): 338-343. doi: 10.1111/resp.12665.
18. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med*. 1997 Sep 1; 127(5): 356-364.
19. Sawada T, Inokuma S, Sato T et al. On Behalf of the Study Committee for Leflunomide-induced Lung Injury, Japan College of Rheumatology. Leflunomide-induced interstitial lung disease: Prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Oct; 48(10): 1265-1258. doi: 10.1093/rheumatology/kep227.
20. Holmberg L, Boman G, Bottiger LE et al. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med*. 1980 Nov; 69(5): 733-738.
21. Minami-Shimmyo Y, Ohe Y, Yamamoto S et al. Risk factors for treatment-related death associated with chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012 Jan; 7(1): 177-182. doi: 10.1097/JTO.0b013e31823c4c07.
22. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials. *Chest*. 2017 Aug; 152(2): 271-281. doi: 10.1016/j.chest.2017.04.177.
23. Osawa M, Kudoh S, Sakai F et al. Clinical features and risk factors of panitumumab-induced interstitial lung disease: A postmarketing all-case surveillance study. *Int J Clin Oncol*. 2015 Dec; 20(6): 1063-1071. doi: 10.1007/s10147-015-0834-3.
24. Tomii K, Kato T, Takahashi M et al. Pemetrexed-related interstitial lung disease reported from post marketing surveillance (malignant pleural mesothelioma/non-small cell lung cancer). *Jpn J Clin Oncol*. 2017 Apr 1; 47(4): 350-356. doi: 10.1093/jjco/hyx010.

25. Roubille C., Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Apr; 43(5): 613-626. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.005.
26. Sahin IH, Geyer AI, Kelly DW, O'Reilly EM. Gemcitabine-related pneumonitis in pancreas adenocarcinoma – an infrequent event: elucidation of risk factors and management implications. *Clin Colorectal Cancer.* 2016 Mar; 15(1): 24-31. doi: 10.1016/j.clcc.2015.08.003.
27. Gemma A, Kudoh S, Ando M et al. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10,708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2014 Dec; 105(12): 1584-1590. doi: 10.1111/cas.12550.
28. Johkoh T, Sakai F, Kusumoto M et al. Association between baseline pulmonary status and interstitial lung disease in patients with non-small-cell lung cancer treated with erlotinib – A cohort study. *Clin Lung Cancer.* 2014 Nov; 15(6): 448-454. doi: 10.1016/j.clcc.2014.06.003.
29. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. Руководство. М.: Гэотар-медиа, 2007. 399-410.
30. <https://radiomed.ru/publications/liz-lekarstvenno-indutsirovannye-izmeneniya-v-legkikh>.
31. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.* 2018 Oct 15; 7(10). pii: E356. doi: 10.3390/jcm7100356.
32. Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y et al. Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. *Thorax.* 2003 Oct; 58(10): 872-875. doi: 10.1136/thorax.58.10.872.
33. Piciucchi S, Romagnoli M, Chilosi M et al. Prospective evaluation of drug-induced lung toxicity with high-resolution CT and transbronchial biopsy. *Radiol Med.* 2011 Mar; 116(2): 246-263. doi: 10.1007/s11547-010-0608-y.
34. Cleverley JR, Sreaton NJ, Hiorns MP et al. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol.* 2002 Apr; 57(4): 292-299. doi: 10.1053/crad.2001.0792.
35. Liote H, Liote F, Seroussi B et al. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review. *Eur Respir J.* 2010 Mar; 35(3): 681-687. doi: 10.1183/09031936.00080209.
36. Boku N, Sugihara K, Kitagawa Y et al. Panitumumab in Japanese patients with unresectable colorectal cancer: A post-marketing surveillance study of 3085 patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2014 Mar; 44(3): 214-223. doi: 10.1093/jjco/hyt196.
37. Kawase S, Hattori N, Ishikawa N et al. Change in serum KL-6 level from baseline is useful for predicting life-threatening EGFR-TKIs induced interstitial lung disease. *Respir Res.* 2011 Jul 26; 12:97. doi: 10.1186/1465-9921-12-97.
38. Takatani K, Miyazaki E, Nureki S et al. High-resolution computed tomography patterns and immunopathogenetic findings in drug-induced pneumonitis. *Respir Med.* 2008 Jun; 102(6): 892-898. doi: 10.1016/j.rmed.2008.01.005.
39. Mankikian J, Favelle O, Guillon A et al. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Respir Med.* 2014 Apr; 108(4): 638-646. doi: 10.1016/j.rmed.2014.01.014.
40. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012; 6: 63-74. doi: 10.2174/1874306401206010063.
41. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM et al. PD-1 Inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res.* 2016 Dec 15; 22(24): 6051-6060. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1320.
42. Kakugawa T, Yokota S, Ishimatsu Y et al. Serum heat shock protein 47 levels in patients with drug-induced lung disease. *Respir Res.* 2013 Nov 20; 14:133. doi: 10.1186/1465-9921-14-133.
43. Johkoh T, Itoh H, Muller NL et al. Crazy-paving appearance at thin-section CT: spectrum of disease and pathologic findings. *Radiology.* 1999 Apr; 211: 155-160. doi: 10.1148/radiology.211.1.r99ap10155.
44. Delaunay M, Cadranet J, Lusque A et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J.* 2017 Aug 10; 50(2). pii: 1700050. doi: 10.1183/13993003.00050-2017.
45. Kang IS, Kim KJ, Kim Y, Park SH. The diagnostic utility of chest computed tomography scoring for the assessment of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Korean J Intern Med.* 2014 Nov; 29(6): 746-753. doi: 10.3904/kjim.2014.29.6.746.
46. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration.* 2004 May-Jun; 71(3): 209-213. doi: 10.1159/000077416.
47. Blum R.H., Carter S.K., Agre K. A clinical review of bleomycin – A new antineoplastic agent. *Cancer.* 1973 Apr; 31(4): 903-914.
48. White DA, Rankin JA, Stover DE et al. Methotrexate pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings suggest an immunologic disorder. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Jan; 139(1): 18-21. doi: 10.1164/ajrccm/139.1.18.
49. Schnabel A, Richter C, Bauerfeind S, Gross WL. Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax.* 1997 Apr; 52: 377-379. doi: 10.1136/thx.52.4.377.
50. Илькович М.М., Новикова Л. Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция. *Доктор.Ру.* 2018; 148 (4): 14-17. URL: <https://journaldoctor.ru/catalog/terapiya/idiopaticheskie-interstitsialnye> (дата обращения: 20.02.23).
51. Орлова Г.П., Суркова Е.А., Лапин С.В. Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких. *Пульмонология.* 2016; (2): 180-185. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-180-185.
52. Miyagawa H., Hara H., Araya J. et al. Characteristics of anti-IL-17/23 biologics-induced interstitial pneumonia in patients with psoriasis. *PLoS ONE.* 2021; 16(1): e0245284. doi: 10.1371/journal.pone.0245284.

53. Maher TM, Nambiar AM, Wells AU. The role of precision medicine in interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2022; 60: 2102146 [doi: 10.1183/13993003.02146-2021].
54. Roelandt M, Demedts M, Callebaut W et al. Epidemiology of interstitial lung disease (ILD) in Flanders: Registration by pneumologists in 1992-1994. Working group on ILD, VRGT. Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding. *Acta Clin Belg.* 1995; 50(5): 260-268.
55. Dulohery M., Maldonado F., Limper A. Drug-induced pulmonary disease. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine / editor-in-chief, V. Courtney Broaddus; editors, Robert J. Mason, Joel D. Ernst, Talmadge E. King Jr., Stephen C. Lazarus, John F. Murray, Jay A. Nadel, Arthur S. Slutsky; thoracic imaging editor, Michael B. Gotway. 6th edition. p. 1275-1294.
56. Trewet C.B. Interstitial lung diseases/pulmonary fibrosis. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 2ND ed / Eds J.E. Tisdale, D.A. Miller. — Bethesda, MD: The American Society of Health-System Pharmacists, 2010. Chap. 21. 359-377.
57. Leader W.G., Mohundro B.L. Asthma and bronchospasm. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. 2nd ed. / Ed. J.E. Tisdale, and D.A. Miller. Bethesda, MD: The American Society of Health-System Pharmacists, 2010. Chap. 22. 378-397.
58. Rosenow EC. The spectrum of drug-induced pulmonary disease. *Ann Intern Med* 77:977-991, 1972.
59. Cooper JA, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease. Part 2: noncytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 133:488- 505, 1986.
60. Myers J. Pathology of drug-induced lung disease. In: Katzenstein A, Askin F, editors: surgical pathology of non-neoplastic lung disease, Philadelphia, 1990, WB Saunders. 97-127.
61. Limper AH, Rosenow EC. Drug-induced interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2:396-404, 1996.
62. Rosenow EC, Limper AH. Drug-induced pulmonary disease. *Semin Respir Infect* 10: 86-95, 1995.
63. Limper A. Drug induced lung disease: new developments. In: Braunwald E, editor: Harrison's principles of internal medicine online, ed. 15, New York, 2000, MacGraw-Hill Health Professions Division.
64. Abid SH, Malhotra V, Perry MC. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol* 13: 242-248, 2001.
65. Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 11: 1-20, 1990.
66. Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: Frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. *Br J Haematol.* 2015 Jul; 170(2): 179-184. doi: 10.1111/bjh.13419.
67. Simpson AB, Paul J, Graham J et al. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991-95: a review of patients with germ cell tumours. *Br J Cancer* 78:1061-1066, 1998.
68. Chandler DB. Possible mechanisms of bleomycin-induced fibrosis. *Clin Chest Med* 11:21-30, 1990.
69. Iyer SS, Ramirez AM, Ritzenthaler JD et al. Oxidation of extracellular cysteine/cystine redox state in bleomycin-induced lung fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 296: L37-L45, 2009.
70. Goldiner PL, Carlon GC, Cvitkovic E et al. Factors influencing postoperative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin. *Br Med J* 1:1664-1667, 1978.
71. Ingrassia TS, Ryu JH, Trastek VF et al. Oxygen-exacerbated bleomycin pulmonary toxicity. *Mayo Clin Proc* 66: 173-178, 1991.
72. Wolkowicz J, Sturgeon J, Rawji M et al. Bleomycin-induced pulmonary function abnormalities. *Chest* 101: 97-101. 1992.
73. Sleijfer S, van der Mark TW, Schraffordt Koops H et al. Decrease in pulmonary function during bleomycin-containing combination chemotherapy for testicular cancer: not only a bleomycin effect. *Br J Cancer* 71: 120-123, 1995.
74. Bellamy EA, Husband JE, Blaquiére RM et al. Bleomycin-related lung damage: CT evidence. *Radiology* 156:155-158, 1985.
75. Santrach PJ, Askin FB, Wells RJ et al. Nodular form of bleomycin-related pulmonary injury in patients with osteogenic sarcoma. *Cancer* 64: 806-811, 1989.
76. Van Barneveld PW, Sleijfer DT, van der Mark TW et al. Natural course of bleomycin-induced pneumonitis. A follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 135: 48-51, 1987.
77. Linette DC, McGee KH, McFarland JA. Mitomycin-induced pulmonary toxicity: case report and review of the literature. *Ann Pharmacother* 26: 481-484, 1992.
78. Verweij J, van Zanten T, Souren T et al. Prospective study on the dose relationship of mitomycin C-induced interstitial pneumonitis. *Cancer* 60: 756-761, 1987.
79. Sheldon R, Slaughter D. A syndrome of microangiopathic hemolytic anemia, renal impairment, and pulmonary edema in chemotherapy-treated patients with adenocarcinoma. *Cancer* 58: 1428-1436, 1986.
80. Gagnadoux F, Capron F, Lebeau B. Pulmonary veno-occlusive disease after neoadjuvant mitomycin chemotherapy and surgery for lung carcinoma. *Lung Cancer* 36: 213-215, 2002.
81. Camus P, Foucher P, Bonniaud P, Ask K. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur Respir J* 2001; 32: 93S-100S.
82. Fernandez HF, Tran HT, Albrecht F et al. Evaluation of safety and pharmacokinetics of administering intravenous busulfan in a twice-daily or daily schedule to patients with advanced hematologic malignant disease undergoing stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 8: 486-492, 2002.
83. About I, Lauque D, Levenes H et al. Alveolar opacities and busulfan pneumonia. *Rev Mal Respir.* 1993; 10(1): 39-41.
84. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA et al. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1851-1856, 1996.

85. Akoun G, White J. Treatment-induced respiratory disorders. In: Dukes M, editor: *Drug-induced disorders*, Amsterdam, 1989, Elsevier, 1–377.
86. Hadjiliadis D, Govert JA. Methemoglobinemia after infusion of ifosfamide chemotherapy: first report of a potentially serious adverse reaction related to ifosfamide. *Chest* 118: 1208–1210, 2000.
87. Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P et al. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol* 17: 372–379, 2006.
88. Wilcox BE, Ryu JH, Kalra S. Exacerbation of pre-existing interstitial lung disease after oxaliplatin therapy: a report of three cases. *Respir Med* 102: 273–279, 2008.
89. Maldonado F, Limper AH, Lim KG et al. Temozolomide-associated organizing pneumonitis. *Mayo Clin Proc* 82: 771–773, 2007.
90. Ahlgren JD, Smith FP, Kerwin DM et al. Pulmonary disease as a complication of chlorozotocin chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 65: 223–229, 1981.
91. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helters RA. Methotrexate pneumonitis: Review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J*. 2000 Feb; 15(2): 373–381.
92. Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinico-pathological exercises. Case 37-1990. A 28-year-old man with increasing dyspnea, dry cough, and fever after chemotherapy for lymphoma. *N Engl J Med* 323: 737–747, 1990.
93. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO et al. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 15: 373–381, 2000.
94. Hilliquin P, Renoux M, Perrot S et al. Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 35: 441–445, 1996.
95. Patel M, Ezzat W, Pauw KL et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with chronic myelogenous leukemia developing after initiation of interferon and cytosine arabinoside. *Eur J Haematol* 67: 318–321, 2001.
96. Gupta N, Ahmed I, Steinberg H et al. Gemcitabine-induced pulmonary toxicity: case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 25: 96–100, 2002.
97. Nelson R, Tarasoff P. Dyspnea with gemcitabine is commonly seen, often disease related, transient, and rarely severe. *Eur J Cancer* 31: 197–198, 1995.
98. Rosado MF, Kett DH, Schein RM et al. Severe pulmonary toxicity in a patient treated with gemcitabine. *Am J Clin Oncol* 25: 31–33, 2002.
99. Sauer-Heilborn A, Kath R, Schneider CP et al. Severe nonhaematological toxicity after treatment with gemcitabine. *J Cancer Res Clin Oncol* 125: 637–640, 1999.
100. Kouroussis C, Mavroudis D, Kakolyris S et al. High incidence of pulmonary toxicity of weekly docetaxel and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: Results of a dose-finding study. *Lung Cancer*. 2004 Jun; 44: 363–368. doi: 10.1016/j.lungcan.2003.12.004.
101. Casper J, Knauf W, Blau I et al. Treosulfan/fludarabine: a new conditioning regimen in allogeneic transplantation. *Ann Hematol* 83(Suppl 1): S70–S71, 2004.
102. Helman DL, Byrd JC, Ales NC et al. Fludarabine-related pulmonary toxicity: a distinct clinical entity in chronic lymphoproliferative syndromes. *Chest* 122: 785–790, 2002.
103. Nusair S, Breuer R, Shapira MY et al. Low incidence of pulmonary complications following non-myeloablative stem cell transplantation. *Eur Respir J* 23:440–445, 2004.
104. Vahid B, Marik PE: Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest* 133: 528–538, 2008.
105. Massin F, Coudert B, Foucher P et al. Nitrosourea-induced lung diseases. *Rev Mal Respir* 9: 575–582, 1992.
106. Weinstein AS, Diener-West M, Nelson DF et al. Pulmonary toxicity of carmustine in patients treated for malignant glioma. *Cancer Treat Rep* 70: 943–946, 1986.
107. Gurjal A, An T, Valdivieso M, Kalemkerian GP. Etoposide-induced pulmonary toxicity. *Lung Cancer* 26: 109–112, 1999.
108. Shannon V, Price K. Pulmonary complications of cancer therapy. *Anesthesiol Clin North Am* 16: 563–586, 1998.
109. Ramanathan RK, Reddy VV, Holbert JM et al. Pulmonary infiltrates following administration of paclitaxel. *Chest* 110:289–292, 1996.
110. Dimopoulou I, Galani H, Dafni U et al. A prospective study of pulmonary function in patients treated with paclitaxel and carboplatin. *Cancer* 94: 452–458, 2002.
111. Robert F, Childs HA, Spencer SA et al. Phase I/IIa study of concurrent paclitaxel and cisplatin with radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: analysis of early and late pulmonary morbidity. *Semin Radiat Oncol* 9: 136–147, 1999.
112. Robert F, Spencer SA, Childs HA et al. Concurrent chemoradiation therapy with cisplatin and paclitaxel for locally advanced non-small cell lung cancer: long-term follow-up of a phase I trial. *Lung Cancer* 37:189–199, 2002.
113. Etienne B, Pérol M, Nesme P et al. [Acute diffuse interstitial pneumopathy following docetaxel (Taxotère). Apropos of 2 cases]. *Rev Mal Respir* 15:199–203, 1998.
114. Dunsford ML, Mead GM, Bateman AC et al. Severe pulmonary toxicity in patients treated with a combination of docetaxel and gemcitabine for metastatic transitional cell carcinoma. *Ann Oncol* 10: 943–947, 1999.
115. Amathieu R, Tual L, Fessenmeyer C et al. [Docetaxel-induced acute pulmonary capillary-leak syndrome mimicking cardiogenic oedema]. *Ann Fr Anesth Reanim* 26: 180–181, 2007.
116. Briasoulis E, Froudarakis M, Milionis HJ et al. Chemotherapy-induced noncardiogenic pulmonary edema related to gemcitabine plus docetaxel combination with granulocyte colony-stimulating factor support. *Respiration* 67:680–683, 2000.

117. Burris HA. Optimal use of docetaxel (Taxotere): maximizing its potential. *Anticancer Drugs* 7(Suppl 2): 25–28, 1996.
118. Hoelzer KL, Harrison BR, Luedke SW et al. Vinblastine-associated pulmonary toxicity in patients receiving combination therapy with mitomycin and cisplatin. *Drug Intell Clin Pharm* 20: 287–289, 1986.
119. Rao SX, Ramaswamy G, Levin M et al. Fatal acute respiratory failure after vinblastine-mitomycin therapy in lung carcinoma. *Arch Intern Med* 145: 1905–1907, 1985.
120. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G et al. The “retinoic acid syndrome” in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 117: 292–296, 1992.
121. Nicolls MR, Terada LS, Tuder RM et al. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying pulmonary capillaritis in the retinoic acid syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1302–1305, 1998.
122. Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A et al. A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10: 16–20, 1992.
123. Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y et al. CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10: 1225–1229, 1992.
124. Yamada M, Kudoh S, Fukuda H et al. Dose-escalation study of weekly irinotecan and daily carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 87: 258–263, 2002.
125. Madarnas Y, Webster P, Shorter AM et al. Irinotecan-associated pulmonary toxicity. *Anticancer Drugs* 11: 709–713, 2000.
126. Herbst RS, Sandler AB: Non-small cell lung cancer and antiangiogenic therapy: what can be expected of bevacizumab? *Oncologist* 9(Suppl 1): 19–26, 2004.
127. Spigel DR, Hainsworth JD, Yardley DA et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J Clin Oncol* 28: 43–48, 2010.
128. Gore E, Currey A, Choong N: Tracheoesophageal fistula associated with bevacizumab 21 months after completion of radiation therapy. *J Thorac Oncol* 4: 1590–1591, 2009.
129. Schreiber J, Waldburg N: Bronchoesophageal fistula and fatal hemoptysis after bevacizumab-containing chemotherapy without radiation in lung cancer. *J Clin Oncol* 30:e324, 2012.
130. Yamada T, Moriwaki T, Matsuda K et al. Panitumumab-induced interstitial lung disease in a case of metastatic colorectal cancer. *Onkologie* 36: –212, 2013.
131. Yamamoto K, Kato T, Shindo J et al. [A case of irinotecan or panitumumab-induced interstitial pneumonia successfully treated by steroid pulse therapy]. *Gan to Kagaku Ryoho* 39: 305–309, 2012.
132. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353: 1673–1684, 2005.
133. FDA approved prescribing information for trastuzumab emtansine, 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/1254271bl.pdf.
134. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol* 82: 916–919, 2007.
135. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R et al. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist* 8: 303–306, 2003.
136. Ieki R, Saitoh E, Shibuya M. Acute lung injury as a possible adverse drug reaction related to gefitinib. *Eur Respir J* 22: 179–181, 2003.
137. Endo M, Johkoh T, Kimura K et al. Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group. *Lung Cancer* 52: 135–140, 2006.
138. Cleverley JR, Screaton NJ, Hiorns MP et al. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol* 57: 292–299, 2002.
139. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 24: 2549–2556, 2006.
140. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 361: 137–139, 2003.
141. Liu V, White DA, Zakowski MF et al. Pulmonary toxicity associated with erlotinib. *Chest* 132: 1042–1044, 2007.
142. Makris D, Scherpereel A, Copin MC et al. Fatal interstitial lung disease associated with oral erlotinib therapy for lung cancer. *BMC Cancer* 7: 150, 2007.
143. Yoneda KY, Shelton DK, Beckett LA et al. Independent review of interstitial lung disease associated with death in TRIBUTE (paclitaxel and carboplatin with or without concurrent erlotinib) in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2: 537–543, 2007.
144. Rosado MF, Donna E, Ahn YS: Challenging problems in advanced malignancy: case 3. Imatinib mesylate-induced interstitial pneumonitis. *J Clin Oncol* 21: 3171–3173, 2003.
145. Goldsby R, Pulsipher M, Adams R et al. Unexpected pleural effusions in 3 pediatric patients treated with STI-571. *J Pediatr Hematol Oncol* 24: 694–695, 2002.
146. Ishii Y, Shoji N, Kimura Y et al. Prominent pleural effusion possibly due to imatinib mesylate in adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Intern Med* 45: 339–340, 2006.
147. Breccia M, D’Elia GM, D’Andrea M et al. Pleural-pericardic effusion as uncommon complication in CML patients treated with Imatinib. *Eur J Haematol* 74: 89–90, 2005.
148. Yokoyama T, Miyazawa K, Kurakawa E et al. Interstitial pneumonia induced by imatinib mesylate: pathologic study demonstrates alveolar destruction and fibrosis with eosinophilic infiltration. *Leukemia* 18: 645–646, 2004.
149. Lin JT, Yeh KT, Fang HY et al. Fulminant, but reversible interstitial pneumonitis associated with imatinib mesylate. *Leuk Lymphoma* 47: 1693–1695, 2006.

150. Ma CX, Hobday TJ, Jett JR. Imatinib mesylate-induced interstitial pneumonitis. *Mayo Clin Proc* 78: 1578–1579, 2003.
151. Bergeron A, Bergot E, Vilela G et al. Hypersensitivity pneumonitis related to imatinib mesylate. *J Clin Oncol* 20: 4271–4272, 2002.
152. Rajda J, Phatak PD: Reversible drug-induced interstitial pneumonitis following imatinib mesylate therapy. *Am J Hematol* 79: 80–81, 2005.
153. Ohnishi K, Sakai F, Kudoh S et al. Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate. *Leukemia* 20:1162–1164, 2006.
154. Wagner U, Staats P, Moll R et al. Imatinib-associated pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Med* 115: 674, 2003.
155. Izumiyama N, Noguchi K, Takahashi H et al. Successful reintroduction of mesylate imatinib after pneumonitis in two patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 47: 918–923, 2009.
156. Brixey AG, Light RW. Pleural effusions due to dasatinib. *Curr Opin Pulm Med* 16: 351–356, 2010.
157. Goldblatt M, Huggins JT, Doelken P et al. Dasatinib-induced pleural effusions: a lymphatic network disorder? *Am J Med Sci* 338: 414–417, 2009.
158. Latagliata R, Breccia M, Fava C et al. Incidence, risk factors and management of pleural effusions during dasatinib treatment in unselected elderly patients with chronic myelogenous leukaemia. *Hematol Oncol* 31(2): 103–109, 2013.
159. Masiello D, Gorospe G, Yang AS: The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. *J Hematol Oncol* 2: 46, 2009.
160. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 362: 2260–2270, 2010.
161. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 25: 3908–3914, 2007.
162. Kathula SK: Dasatinib in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 355:1062, author reply 1063–1064, 2006.
163. Orlandi EM, Rocca B, Pazzano AS et al. Reversible pulmonary arterial hypertension likely related to long-term, low-dose dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res* 36: e4–e6, 2012.
164. Dumitrescu D, Seck C, ten Freyhaus H, et al: Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur Respir J* 38: 218–220, 2011.
165. Mattei D, Feola M, Orzan F et al. Reversible dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allografted CML patient. *Bone Marrow Transplant* 43: 967–968, 2009.
166. Rasheed W, Flaim B, Seymour JF: Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 33: 861–864, 2009.
167. Montani D, Bergot E, Günther S et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 125: 2128–2137, 2012.
168. Bergeron A, Réa D, Levy V et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 814–818, 2007.
169. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 119: 3403–3412, 2012.
170. Goodman VL, Rock EP, Dagher R et al. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 13:1367–1373, 2007.
171. Horiuchi-Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H et al. Drug-induced lung injury associated with sorafenib: analysis of all-patient postmarketing surveillance in Japan. *Int J Clin Oncol* 2012.
172. Bini EJ, Weinschel EH: Severe exacerbation of asthma: a new side effect of interferon-alpha in patients with asthma and chronic hepatitis C. *Mayo Clin Proc* 74: 367–370, 1999.
173. Rubinowitz AN, Naidich DP, Alinsonorin C. Interferon-induced sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr* 27: 279–283, 2003.
174. Kumar KS, Russo MW, Borczuk AC et al. Significant pulmonary toxicity associated with interferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 97: 2432–2440, 2002.
175. Honoré I, Nunes H, Groussard O et al. Acute respiratory failure after interferon-gamma therapy of end-stage pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 953–957, 2003.
176. Iacovelli R, Palazzo A, Mezi S et al. Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials. *Acta Oncol*. 2012 Sep; 51(7): 873-879. doi: 10.3109/0284186X.2012.705019.
177. McCormack FX, Inoue Y, Moss J et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 364: 1595–1606, 2011.
178. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM et al. Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Transplantation* 77: 1215–1220, 2004.
179. Rothenburger M, Teerling E, Bruch C et al. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression using everolimus (Certican) in maintenance heart transplant recipients: 6 months' follow-up. *J Heart Lung Transplant* 26: 250–257, 2007.
180. Mizuno R, Asano K, Mikami S et al. Patterns of interstitial lung disease during everolimus treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 42: 442–446, 2012.
181. Porta C, Osanto S, Ravaud A et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in

patients with advanced renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 47: 1287–1298, 2011.

182. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356: 2271–2281, 2007.

183. Duran I, Siu LL, Oza AM et al. Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus. *Eur J Cancer* 42: 1875–1880, 2006.

184. Arbetter KR, Prakash UB, Tazelaar HD et al. Radiation-induced pneumonitis in the “nonirradiated” lung. *Mayo Clin Proc* 74: 27–36, 1999.

185. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of trials. *Chest*. 2017 Aug; 152(2): 271–281. doi: 10.1016/j.chest.2017.04.177.

186. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5; 377(14): 1345–1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.

187. Holmberg L, Boman G, Böttiger LE et al. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 69: 733–738, 1980.

188. Holmberg L, Boman G. Pulmonary reactions to nitrofurantoin. 447 cases reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee 1966–1976. *Eur J Respir Dis* 62: 180–189, 1981.

189. Prakash U. Pulmonary reaction to nitrofurantoin. *Seminars in Respiratory Disease* 2: 71–75, 1980.

190. Robinson BW. Nitrofurantoin-induced interstitial pulmonary fibrosis. Presentation and outcome. *Med J Aust* 1: 72–76, 1983.

191. Mendez JL, Nadrous HF, Hartman TE et al. Chronic nitrofurantoin-induced lung disease. *Mayo Clin Proc* 80: 1298–1302, 2005.

192. Camus P, Piard F, Ashcroft T et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 72: 151–183, 1993.

193. Santos JM, Batech M, Pelter MA, Deamer RL. Evaluation of the risk of nitrofurantoin lung injury and its efficacy in diminished kidney function in older adults in a large integrated healthcare system: a matched cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Apr; 64(4): 798–805. doi: 10.1111/jgs.14072.

194. Durante-Mangoni E, Andini R, Parrella A et al. Safety of treatment with high-dose daptomycin in 102 patients with infective endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Jul; 48(1): 61–68. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.04.022.

195. Warner WA, Sanders E. Neuromuscular blockade associated with gentamicin therapy. *JAMA* 215:1153–1154, 1971.

196. Levine SJ, Walsh TJ, Martinez A et al. Cardio-pulmonary toxicity after liposomal amphotericin B infusion. *Ann Intern Med* 114: 664–666, 1991.

197. Parran TV, Jasinski DR. Intravenous methylphenidate abuse. Prototype for prescription drug abuse. *Arch Intern Med* 151: 781–783, 1991.

198. Schmidt RA, Glenny RW, Godwin JD et al. Panlobular emphysema in young intravenous Ritalin abusers. *Am Rev Respir Dis* 143: 649–656, 1991.

199. Forrester JM, Steele AW, Waldron JA et al. Crack lung: an acute pulmonary syndrome with a spectrum of clinical and histopathologic findings. *Am Rev Respir Dis* 142: 462–467, 1990.

200. McCarroll KA, Roszler MH. Lung disorders due to drug abuse. *J Thorac Imaging* 6: 30–35, 1991.

201. O'Donnell AE, Pappas LS. Pulmonary complications of intravenous drug abuse. Experience at an innercity hospital. *Chest* 94: 251–253, 1988.

202. Martin WJ, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part 2). *Chest* 93:1242–1248, 1988.

203. Dusman RE, Stanton MS, Miles WM et al. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation* 82: 51–59, 1990.

204. Touqui L., Wu Y.-Z. Interaction of secreted phospholipase A2 and pulmonary surfactant and its pathophysiological relevance in acute respiratory distress syndrome. *Acta Pharmacol Sin*. 2003; 24(12): 1292–1296.

205. Camus P, Lombard JN, Perrichon M et al. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia in patients taking acebutolol or amiodarone. *Thorax* 44: 711–715, 1989.

206. Piccione W, Faber LP, Rosenberg MS. Amiodarone-induced pulmonary mass. *Ann Thorac Surg* 47: 918–919, 1989.

207. Sheng J., Guangfa W., Bing H., Mei Z. Gallium-67 scanning for detection of alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Chin. Med. J.* 1996; 109(7): 519–521.

208. Greenspon AJ, Kidwell GA, Hurley W et al. Amiodarone-related postoperative adult respiratory distress syndrome. *Circulation* 84: III407–III415, 1991.

209. Dhokarh R, Li G, Schmickl CN et al. Drug-associated acute lung injury: a population-based cohort study. *Chest* 142: 845–850, 2012.

210. Zaher C, Hamer A, Peter T et al. Low-dose steroid therapy for prophylaxis of amiodarone-induced pulmonary infiltrates. *N Engl J Med* 308: 779, 1983.

211. Just-Viera JO, Fischer CR, Gago O et al. Acute reaction to protamine. Its importance to surgeons. *Am Surg* 50: 52–60, 1984.

212. Chester EH, Schwartz HJ, Fleming GM. Adverse effect of propranolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease. *Chest* 79: 540–544, 1981.

213. Reynolds R, Burford J, George R. Using beta-blockers safely in asthma and COPD patients. *Respiratory Disease* 2: 95–113, 1982.

214. Everitt DE, Avorn J. Systemic effects of medications used to treat glaucoma. *Ann Intern Med* 112: 120–125, 1990.

215. Gauthier-Rahman S, Akoun GM, Milleron BJ et al. Leukocyte migration inhibition in propranolol-induced pneumonitis. Evidence for an immunologic cell-mediated mechanism. *Chest* 97: 238–241, 1990.

216. Ganau G, Lenzi T. Intravenous propafenone for converting recent onset atrial fibrillation in emergency departments: a randomized placebo-controlled multicenter trial. FAPS Investigators Study Group. *J Emerg Med* 16: 383–387, 1998.
217. Feinberg L, Travis WD, Ferrans V et al. Pulmonary fibrosis associated with tocainide: report of a case with literature review. *Am Rev Respir Dis* 141: 505–508, 1990.
218. Akoun GM, Cadranet JL, Israel-Biet D et al. Flecainide-associated pneumonitis. *Lancet* 337: 49, 1991.
219. Ameisen JC, Capron A. Aspirin-sensitive asthma. *Clin Exp Allergy* 20: 127–129, 1990.
220. Londino AV, Wolf GL, Calabro JJ et al. Naproxen and pneumonitis. *JAMA* 252: 1853, 1984.
221. Peces R, Riera JR, Arboleya LR et al. Goodpasture's syndrome in a patient receiving penicillamine and carbimazole. *Nephron* 45: 316–320, 1987.
222. Suissa S, Hudson M, Ernst P: Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54: 1435–1439, 2006.
223. Martin N, Innes JA, Lambert CM et al. Hypersensitivity pneumonitis associated with leflunomide therapy. *J Rheumatol* 34: 1934–1937, 2007.
224. Wong SP, Chu CM, Kan CH et al. Successful treatment of leflunomide-induced acute pneumonitis with cholestyramine wash-out therapy. *J Clin Rheumatol* 15: 389–392, 2009.
225. Ostör AJ, Chilvers ER, Somerville MF et al. Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 33: 622–628, 2006.
226. Peno-Green L, Lluberas G, Kingsley T et al. Lung injury linked to etanercept therapy. *Chest* 122: 1858–1860, 2002.
227. Huggett MT, Armstrong R: Adalimumab-associated pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 45: 1312–1313, 2006.
228. Ognenovski VM, Ojo TC, Fox DA: Etanercept-associated pulmonary granulomatous inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 35: 2279–2282, 2008.
229. Knoell DL, Lucas J, Allen JN. Churg-Strauss syndrome associated with zafirlukast. *Chest* 114: 332–334, 1998.
230. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 279: 455–457, 1998.
231. Nathani N, Little MA, Kunst H et al. Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax* 63: 883–888, 2008.
232. Schoen RT, Trentham DE: Drug-induced lupus: an adjuvant disease? *Am J Med* 71: 5–8, 1981.
233. Laurent F, Philippe JC, Vergier B et al. Exogenous lipid pneumonia: HRCT, MR, and pathologic findings. *Eur Radiol* 9: 1190–1196, 1999.
234. Lipinski JK, Weisbrod GL, Sanders DE. Exogenous lipid pneumonitis. *J Can Assoc Radiol* 31: 92–98, 1980.
235. Frank L, Massaro D. Oxygen toxicity. *Am J Med* 69: 117–126, 1980.
236. Davis WB, Rennard SI, Bitterman PB et al. Pulmonary oxygen toxicity. Early reversible changes in human alveolar structures induced by hyperoxia. *N Engl J Med* 309: 878–883, 1983.
237. Biron P, Dessureault J, Napke E. Acute allergic interstitial pneumonitis induced by hydrochlorothiazide. *CMAJ* 145: 28–34, 1991.
238. Kinnunen E, Viljanen A. Pleuropulmonary involvement during bromocriptine treatment. *Chest* 94: 1034–1036, 1988.
239. McLucas B. Hyskon complications in hysteroscopic surgery. *Obstet Gynecol Surv* 46: 196–200, 1991.
240. Mark EJ, Patalas ED, Chang HT et al. Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine. *N Engl J Med* 337: 602–606, 1997.
241. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 337: 581–588, 1997.
242. Edling JE, Bacon BR. Pleuropulmonary complications of endoscopic variceal sclerotherapy. *Chest* 99: 1252–1257, 1991.
243. Chamberlain DW, Hyland RH, Ross DJ. Diphenhydantoin-induced lymphocytic interstitial pneumonia. *Chest* 90: 458–460, 1986.
244. Michael JR, Rudin ML. Acute pulmonary disease caused by phenytoin. *Ann Intern Med* 95: 452–454, 1981.
245. Miller DH, Haas LF. Pneumonitis, pleural effusion and pericarditis following treatment with dantrolene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 553–554, 1984.
246. Prasad R., Gupta P., Singh A., Goel N. Drug induced pulmonary parenchymal disease. *Drug Discov. Ther.* 2014; 8(6): 232–237. doi: 10.5582/ddt.2014.01046.
247. Basil S, George GC, Jacob I et al. An assimilation of risk factors, mechanisms, and plausible measures to intercept drug induced pulmonary diseases. *Ann Clin Lab Res.* 2021; 6(2): 50.
248. Орлова Г.П., Яковлева Н.С., Илькович М.М. Медикаментозные поражения легких. В кн.: Илькович М.М. (ред.) Диффузные паренхиматозные заболевания легких. М.: Гэотар-медиа; 2021: 174–218. doi: 10.33029/9704-5908-9-DPL-2021-1-440.
249. Яковлева Н.С., Сперанская А.А., Золотницкая В.П., Орлова Г.П. Диагностика и динамический контроль сосудистых нарушений у пациентов с амидарон-индуцированной легочной токсичностью (АИЛТ). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019; 18 (1): 66–76. URL: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-1-66-76>.
250. Sporer K.A., Dorn E., Heroin-related noncardiogenic pulmonary edema a case series. *CHEST.* 2001; 120(5): 1628–1632. doi: 10.1378/chest.120.5.1628.
251. Snyder LS, Hertz MI. Cytotoxic drug-induced lung injury. *Semin Respir Infect.*, 1988; 3(3): 217–228. PMID: 3055113.
252. Erdinler IC, Ucer E, Eksik A et al. Noncardiogenic pulmonary edema associated with clopidogrel:

- a serious but unexpected side effect of clopidogrel. *Can J Cardiol.* 2007; 23(6): 478-80. doi:10.1016/S0828-282X(07)70788-2.
253. Flieder D.B., Travis W.D. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin. Chest. Med.* 2004; 25(1): 37-45. doi: 10.1016/S0272-5231(03)00138-2.
254. Юдин А.Л., Шаталов К.М., Сологубова Г.Ф. Липоидная пневмония. Медицинская визуализация. 2015; (6): 42-49. URL: <https://medvis.vidar.ru/jour/article/download/162/163>.
255. Laughlen G.F. Studies on pneumonia following nasopharyngeal injections of oil. *Am. J. Pathol.* 1925; 1: 407-414. PMID: 19969662; PMCID: PMC1931653.
256. Meltzer E., Guranda L., Vassilenko L. et al. Lipoid pneumonia: a preventable complication. *Isr. Med. Assoc. J.* 2006; 8(1): 33-35. PMID: 16450749.
257. Modi S, Sangani R., Alhajhusain A. Acute Lipoid Pneumonia Secondary to E-Cigarettes Use: An Unlikely Replacement for Cigarettes. *Chest.* 2015; 148(4, Suppl.): 382A. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.2274860>.
258. Sung S, Tazelaar H.D., Crapanzano J.P. et al. Adult exogenous lipoid pneumonia: A rare and under-recognized entity in cytology. A case series. *Cytojournal.* 2018; 15: 17. doi: 10.4103/cytojournal.cytojournal_29_17.
259. Viswam D, Trotter S, Burge PS, Walters GI. Respiratory failure caused by lipoid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Reports.* 2018; 2018: bcr-2018-224350 doi: 10.1136/bcr-2018-224350.
260. Pernick N. Lipoid pneumonia. PathologyOutlines.com website. URL: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/lungnontumorlipoidpneumonia.html>.
261. Hadda V., Khilnani G.C. Lipoid pneumonia: an overview. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2010; 4(6): 799-807. doi: 10.1586/ers.10.74.
262. Sunderji R, Kanji Z, Gin K. Pulmonary effects of low dose amiodarone: a review of the risks and recommendations for surveillance. *Can. J. Cardiol.* 2000; 16(11): 1435-1440. PMID: 11109040.
263. Dy GK, Adjei AA. Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies. *CA Cancer J. Clin.* 2013; 63(4): 249-279. doi: 10.3322/caac.21184.
264. Radić M., Kaliterna D.M., Radić J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *The Netherlands J. Med.* 2012; 70(1): 12-17. PMID: 22271809.
265. Epler G. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), 25 years: a variety of causes, but what are the treatment options. *Expert Rev. Respir. Med.* 2011; 5(3): 353-361. doi: 10.1586/ers.11.19.
266. Camus Ph., Foucher P., Bonniaud Ph., Ask K. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur. Respir. J.* 2001; 18(Suppl. 32): 93-100. PMID: 11816828.
267. Edgerton CC., Gilman M., Roth BJ. Topotecan-Induced Bronchiolitis. *South Med. J.* 2004; 97(7): 699-701. doi: 10.1097/00007611-200407000-00018.
268. Gunther S., Jais X., Maitre S. et al. Computed tomography findings of pulmonary veno-occlusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(9): 2995-3005. doi: 10.1002/art.34501.
269. Ali H.A., Alam S. Pulmonary veno-occlusive disease. Chief Editor: Zab Mosenifar. Updated: Aug 25, 2020 [<https://emedicine.medscape.com/article/1464015-overview> [Accessed: April 26, 2023]].
270. Boucly A., Girerd B., Bourlier D. et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Rev. Mal. Respir.* 2018; 35(2): 160-170. doi: 10.1016/j.rmr.2017.11.005.
271. Tabora L., Amaral B., Isenberg D. Drug-induced vasculitis. *Adverse Drug Reaction Bulletin.* 2013; 279(1): 1075-1078. doi: 10.1097/FAD.0b013e32836106df.
272. Harrold LR, Patterson MK, Andrade SE et al. Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS). *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2007; 16: 620-626. doi: 10.1002/pds.1353.
273. Анаев Э.Х. Легочные васкулиты: дифференциальная диагностика. Практическая пульмонология. 2017; 1: 51-57. URL: <https://rucont.ru/efd/683781>.
274. Cornet L, Khouri C, Roustit M et al. Pulmonary arterial hypertension associated with protein kinase inhibitors: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. *Eur. Respir. J.* 2019; 53(5): 1802472. doi: 10.1183/13993003.02472-2018.
275. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Investig.* 2013; 51: 260-277. doi: 10.1016/j.resinv.2013.09.001.
276. Savale L., Sattler C., Günther S. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J.* 2014; 44 (6): 1627-1634. doi: 10.1183/09031936.00057914.
277. Rivera M.H, Kris M.G, Gralla R.J., White D.A. Syndrome of acute dyspnea related to combined mitomycin plus vinca alkaloid chemotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.* 1995; 323: 378-382. doi: 10.1097/00000421-199506000-00012.
278. Juhl J.H., Kuhlman J.E. Diseases of occupational, chemical, and physical origin. In: Juhl: P. (ed). *Juhl: Paul and Juhl's Essentials of Radiologic Imaging*, 7th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998: 955-986.
279. Cottin V., Bonniaud P. Drug-induced infiltrative lung disease. In: du Bois R.M., Richeldi L. (eds). *Eur. Respir. Mon.* UK: ERS Journals Ltd; 2009: 287-318.
280. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. U.S.: DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES; November 27, 2017: 2. URL: https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2015/04/CTCAE_v5.pdf.
281. Mahmood T, Mudad R. Pulmonary toxicity secondary to procarbazine. *Am J Clin Oncol* 25:187-188, 2002.
282. Kuo L.C., Lin P.C., Wang K.F. et al. Successful treatment of gefitinib-induced acute interstitial pneumonitis with high-dose corticosteroid: a case report and literature review. *Med Oncol.* 2011; 28(1): 79-82. doi: 10.1007/s12032-010-9424-4.

283. Suresh K, Naidoo J, Lin CT, Danoff S. Immune checkpoint immunotherapy for non-small cell lung cancer: benefits and pulmonary toxicities. *Chest*. 2018; 154(6): 1416-1423. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1048.
284. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Nat.l Comp.r Can.c Netw*. 2022; 20(4): 387-405. doi: 10.6004/jnccn.2022.0020.
285. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol* 2016; (2):1346-1353. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1051.
286. Авдеев С.Н., Батын С.З., Мержоева З.М., Чучалин А.Г. Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме. *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* 2010; 5: 3-11.
287. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Баймаканова Г.Е., Черняк А.В. Годичное наблюдение за больными, перенесшими острое повреждение легких / острый респираторный дистресс синдром, вызванный вирусом гриппа А/Н1N1. *Пульмонология* 2011; 4: 58-66.
288. Ying-Nan J., Kai-Jiang Yu., Guo-Nian W. Budesonide ameliorates lung injury induced by large volume ventilation. *BMC Pulm Med*. 2016; 16(90). URL: <http://www.medscape.com/>.
289. Slavenburg S, Heijdra YF, Drenth JP. Pneumonitis as a consequence of (peg) interferon-ribavirin combination therapy for hepatitis C: a review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2010 Mar; 55(3): 579-585. doi:10.1007/s10620-009-0797-1.
290. Mankikian J., Favelle O., Guillon A. et al. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Respir. Med*. 2014; 108(4): 638–646. doi: 10.1016/j.rmed.2014.01.014.
291. Papiris S. A., Triantafillidou C., Kolilekas L. et al. Amiodarone review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf*. 2010; 33(7): 539-558. doi: 10.2165/11532320-000000000-00000.
292. Teerakanok J, Tantrachoti P, Chariyawong P, Nugent K. Acute amiodarone pulmonary toxicity after surgical procedures. *Am. J. Med. Sci*. 2016; 352(6): 646-651. doi: 10.1016 /j.amjms.2016.08.013.
293. Vial-Dupuy A, Sanchez O, Douvry B et al. Outcome of patients with interstitial lung disease admitted to the intensive care unit. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013 Aug 1; 30(2): 134-142.

Информация об авторах

Молостова Татьяна Николаевна – к. м. н., ведущий специалист организационно-методического отдела по аллергологии-иммунологии и пульмонологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения Москвы; клинический фармаколог ФКУЗ «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»; тел.: (916) 140-61-18; e-mail: molostovatatiana@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6917-170X>)

Анаев Эльдар Хусеевич – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-43; e-mail: el_anaev@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>)

Орлова Галина Павловна – д. м. н., ведущий научный сотрудник НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких Научно-клинического исследовательского центра «ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-78-02; e-mail: galorlova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3374-9320>)