

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

Лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких (ЛИИПЛ) являются одной из наиболее частых форм лекарственных пневмопатий. ЛИИПЛ составляют около 3% в структуре всей интерстициальной патологии легких, и это требует такого же диагностического подхода, как и при интерстициальных заболеваниях легких другого генеза или идиопатических интерстициальных пневмониях. Лекарственные средства (ЛС) индуцируют различные варианты поражения паренхимы легких, нередко сочетая в себе несколько патогистологических паттернов. ЛИИПЛ чаще протекают изолированно, однако пневмопатии могут быть и частью системных патологических процессов, индуцированных ЛС. Характерных клинических, гистологических и радиологических особенностей для абсолютного большинства ЛИИПЛ не существует, что обуславливает гиподиагностику лекарственных пневмопатий. Основным диагностическим критерием ЛИИПЛ является хронологическая зависимость между приемом ЛС и возникновением клинических проявлений. Диагностические трудности нередко обусловлены поздней клинико-рентгенологической манифестацией (длительный период времени от начала приема ЛС или после его отмены) либо отсутствием улучшения состояния после прекращения приема потенциально «виновного» ЛС. Однако своевременная диагностика ЛИИПЛ представляется чрезвычайно важной, поскольку во многих случаях отмена препарата способствует купированию и разрешению патологического процесса.

Ключевые слова:

лекарственно-индуцированные поражения легких
интерстициальные заболевания легких
пневмотоксичность

Лекарственно-индуцированные поражения легких (ЛИПЛ) являются одной из актуальных проблем не только пульмонологии, но и ряда других врачебных специальностей. В настоящее время перечень лекарственных средств (ЛС), способных вызвать ЛИПЛ, чрезвычайно широк и включает около 700 препаратов [1]. Легкие являются одной из наиболее частых мишеней лекарственных поражений, уступая по частоте лишь коже и пищеварительной системе [2]. Важно отметить, что понятие лекарственно-индуцированных поражений исключает патологические процессы, связанные с передозировкой ЛС или их неправильным применением [3].

ЛИПЛ могут сопровождаться повреждениями различных структур дыхательного аппарата: воздухопроводящих путей, легочной паренхимы, средостения, плевры, легочных сосудов, а также нейромышечной системы, однако наиболее частой формой лекарственных пневмопатий является лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких (ЛИИПЛ) [4].

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛИИПЛ

Лекарственные препараты как этиологические факторы интерстициальных поражений легких имеют большое значение по двум главным причинам: 1) в клиниче-

ской практике ЛС обуславливают существенную долю интерстициальных легочных процессов, 2) раннее прекращение приема причинно-значимого («виновного») фармакологического препарата, как правило, способствует обратному развитию процесса, вплоть до полного разрешения. С одной стороны, интерстициальный легочный процесс является наиболее частым проявлением ЛИПЛ, достигая 70% от всех форм лекарственной пневмопатии [5]. С другой стороны, на долю ЛИИПЛ приходится около 3% в структуре всей интерстициальной патологии легких, и это требует такого же диагностического подхода, как и при интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ) другого генеза или идиопатических интерстициальных пневмониях [2, 4]. Важно отметить, что в 8–10% случаев ЛС являются причиной острого повреждения легких [1, 2].

Под влиянием ЛС формируются разные варианты поражения легочного интерстиция: обычная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, организирующаяся пневмония, эозинофильная пневмония [2, 6, 7]. Основные ЛС, индуцирующие различные варианты интерстициального поражения легких, представлены в таблице 1.

ЛИИПЛ может протекать по типу острых, подострых или хронических патологических процессов. У пациентов с острыми интерстициальными формами ЛИПЛ развивается острая дыхательная недостаточность, поэтому важно выявить и прекратить прием «виновного» препарата как можно раньше. Для большинства случаев ЛИИПЛ характерно подострое или хроническое течение, сопровождающееся субфебрилитетом, непродук-

тивным кашлем, умеренной одышкой, нерезко выраженной гипоксемией, неоднородной легочной инфильтрацией [2, 4].

Как правило, интерстициальный процесс при ЛИПЛ соответствует нескольким патогистологическим паттернам, включая интерстициальные пневмонии, поражения альвеол и легочный васкулит, сопровождающиеся инфильтратами, которые сложно дифференцировать методами имидж-диагностики, а также цитологическим и гистологическим исследованиями [1, 2, 4, 8].

МЕХАНИЗМЫ ЛИПЛ

Механизмы ЛИПЛ до настоящего времени недостаточно изучены, поэтому различные виды лекарственных интерстициальных пневмопатий далеко не всегда возможно классифицировать на основании представлений о патогенезе. Для большинства ЛС, обуславливающих легочные поражения, не имеют значения доза и продолжительность их применения. Лишь для некоторых препаратов (амиодарон, блеомицин) отмечен дозозависимый эффект, когда низкие дозы рассматриваются как относительно безопасные. Среди других факторов риска ЛИПЛ обсуждаются предшествующие реакции дыхательной системы на прием ЛС и некоторые заболевания, по поводу которых назначается препарат. Вместе с тем, несмотря на перечисленные и ряд других факторов риска, касающихся особенностей активации, метаболизма и фармакокинетики ЛС, индивидуальный прогноз ЛИПЛ в большинстве случаев остается непредсказуемым, что затрудняет профилактику и раннюю диагностику интерстициальной пневмопатии.

Выделяют две основные группы механизмов ЛИПЛ: первая из них связана с прямой токсичностью, которая может быть как дозозависимой, так и не определяться

дозой препарата, и вторая – иммуноопосредованная [8]. Цитотоксическое повреждение легких, вероятнее всего, является результатом непосредственного повреждения пневмоцитов или эндотелия альвеолярных капилляров с последующим высвобождением цитокинов и рекрутированием клеток воспаления. К препаратам с прямой пневмотоксичностью относятся цитостатики, нитрофураны, амиодарон, сульфасалазин, трициклические антидепрессанты и др. [9, 10]. Согласно второму механизму – иммуноопосредованному – ЛС могут явиться причиной развития любой из четырех классических иммунологических реакций гиперчувствительности [8]. Некоторые препараты, например амиодарон, могут индуцировать интерстициальное поражение легких с участием обеих групп патогенетических механизмов. В целом же механизмы ЛИПЛ, по имеющимся в настоящее время данным, зависят от химической структуры молекулы (антигенные детерминанты ЛС), генетических факторов, включая полиморфизм генов, кодирующих метаболизм ЛС, экологических факторов (стресс, инфекции), а также особенностей назначения препарата (доза, продолжительность, частота и путь введения) [11]. Считается, что иммуноопосредованная гиперчувствительность, при которой преобладают III и IV типы реакций по классификации Gell и Coombs [8], встречается у больных с ЛИПЛ реже, чем прямая пневмотоксичность.

Высокая восприимчивость легочного интерстиция к лекарственному воздействию определяется его морфофизиологическими особенностями и высоким уровнем метаболизма, в процессе которого происходит активное образование и высвобождение свободных радикалов. Среди механизмов лекарственного повреждения легких важное значение придается оксидативному стрессу, непосредственному токсическому действию ЛС на альвеоло-капиллярный барьер, отложению липидных соединений в клетках – фосфолипидозу, образованию легочных антител и иммунных комплексов [2, 4, 8, 11].

ЛИПЛ чаще протекают изолированно, однако лекарственные пневмопатии могут быть и частью системных патологических процессов, индуцированных ЛС. Среди последних выделяется несколько вариантов [7, 12]: 1) волчаночный синдром, встречающийся, например, при приеме гидралазина, бета-блокаторов, НПВП, статинов; 2) синдром гиперчувствительности с вовлечением сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, головного мозга, лимфатических узлов, костного мозга, встречающийся при использовании противосудорожных препаратов, аспирина, бета-лактамов антибиотиков, азитромицина и др.; 3) альвеолярно-геморрагический синдром с почечной недостаточностью, развивающийся у пациентов, принимающих пеницилламин, канабис, кокаин; 4) полиангиит с вовлечением легочных капилляров и образованием нейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) при применении анти tireоидных препаратов, адалимумаба, ритуксимаба, инфликсимаба, статинов, аллопуринола и др.; 5) синдром Churg-Strauss при использовании аспирина, макролидов, пенициллинов, инфликсимаба, вакцины против гепатита В.

Таблица 1. Основные формы лекарственных интерстициальных пневмопатий [4]

Вариант интерстициального поражения легких	Лекарственный препарат
Интерстициальная пневмония	Адалимумаб, амфотерицин, амиодарон, азатиоприн, блеомицин, бусульфан, хлорамбуцил, циклофосфамид, этанерцепт, препараты золота, интерферон альфа, интерферон бета, инфликсимаб, мелфалан, метадон, метотрексат, нитрофурантоин, паклитаксел, пеницилламин, фенитоин, ритуксимаб, сиролimus, статины, сульфасалазин
Гиперчувствительный пневмонит	Азатиоприн, 6-меркаптопурин, бета-блокаторы, бусульфан, флуоксетин, нитрофурантоин, прокарбазин
Организирующаяся пневмония	Амиодарон, амфотерицин, блеомицин, карбамазепин, кокаин, циклофосфамид, интерферон альфа, интерферон бета, метотрексат, пеницилламин, фенитоин, сульфасалазин, тетрациклины
Гранулематозный пневмонит	Кокаин, кромолин натрия, флуоксетин, метотрексат, нитрофурантоин, прокарбазин

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ЛИИПЛ

Своевременная диагностика ЛИИПЛ представляется чрезвычайно важной, поскольку во многих случаях отмена препарата способствует купированию и разрешению патологического процесса. Основным диагностическим критерием ЛИПЛ является временная зависимость между приемом ЛС и возникновением клинических проявлений [2, 12, 13]. Хронологическая связь может быть установлена также на основании анализа рентгенографии легких до начала приема препарата или улучшения клинко-рентгенологических симптомов после его отмены. В рамках скрининга необходима не только рентгенография органов грудной клетки, но и оценка функции внешнего дыхания, включая исследование диффузионной способности легких. Диагностические трудности нередко обусловлены, с одной стороны, поздней клинко-рентгенологической манифестацией (длительный период времени от начала приема ЛС или после его отмены), с другой стороны – отсутствием улучшения состояния после прекращения приема потенциально «виновного» ЛС [14]. Другой диагностической трудностью является отсутствие достаточно специфичных признаков ЛИИПЛ для большинства ЛС [2, 12]. Клинические признаки лекарственных пневмопатий представлены широким спектром: от малосимптомных «летучих» инфильтратов до жизнеугрожающих состояний – тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Клиническая картина острого ЛИИПЛ характеризуется лихорадкой, кашлем, одышкой, нередко развитием гипоксемической острой дыхательной недостаточности. На КТВР легких при ранних стадиях заболевания выявляются линейные тени, утолщение междолькового и внутридолькового интерстиция, симптом «матового стекла» или милиарный паттерн теней. Острые формы ЛИПЛ необходимо дифференцировать от инфекционных поражений легких, имеющих близкую имидж-картину. В диагностике гиперчувствительного пневмонита и эозинофильной пневмонии помогает анализ жидкости БАЛ. Кроме того, БАЛ позволяет исключить инфекционный процесс в легких у пациентов, принимающих иммуносупрессивную терапию [2, 8, 12].

Характеризуя интерстициальные формы ЛИПЛ, необходимо отметить и группу лекарственных пневмопатий, обусловленных химиотерапевтическими препаратами (блеомицин, циклофосфамид, метотрексат, 6-меркаптопурин, азатиоприн и др.), как одну из наиболее частых и тяжелых форм ЛИИПЛ. В частности, около 50% всех случаев ЛИПЛ ассоциировано с химиотерапией у онкологических больных [1]. Эти ЛС способны вызывать тяжелые поражения легких, развивающиеся во время их применения или вскоре после прекращения химиотерапии. Следует отметить, что риск ЛИИПЛ возрастает на фоне высоких доз цитостатиков и полихимиотерапии. Дополнительными факторами риска ЛИИПЛ у данной категории больных являются сопутствующая лучевая и оксигенотерапия, а также повторные курсы химиотерапии. Для поражений легких, вызванных химиотерапев-

тическими ЛС, характерны такие патогистологические паттерны, как диффузное альвеолярное повреждение, отек легких, ранний фиброз, облитерирующий бронхиолит [2, 15].

Среди ЛС, вызывающих медленно прогрессирующие варианты пневмопатий, наиболее часто отмечаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-блокаторы, прокаинамид, статины, сульфасалазин и др. Инфильтраты имеют диффузный или реже локализованный характер с преимущественным вовлечением средне-нижних отделов и крайне редко – апикальных зон легких. КТВР позволяет выявить, как правило, диффузное снижение прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» или неоднородные участки консолидации, а также утолщение внутридолькового интерстиция. Плевральный выпот, медиастинальная лимфаденопатия не характерны и встречаются очень редко [2, 12].

Клиническая картина острого ЛИИПЛ характеризуется лихорадкой, кашлем, одышкой, нередко развитием гипоксемической острой дыхательной недостаточности

Рестриктивные нарушения дыхания и выраженность гипоксемии коррелируют с обширностью вовлечения легочной паренхимы. БАЛ позволяет исключить инфекционный процесс. Для некоторых вариантов ЛИИПЛ, обсуждаемых далее, анализ жидкости БАЛ в значительной степени позволяет ограничить дифференциально-диагностический ряд [2, 13].

Трансбронхиальную биопсию, в случае необходимости гистологической верификации, можно рассматривать как адекватный диагностический инструмент. В частности, у пациентов с ЛИИПЛ трансбронхиальная биопсия была информативна в определении патогистологической формы интерстициального поражения в 76% случаев [16]. В ряде случаев предпочтение отдается видеоторакоскопической биопсии, хотя в большинстве случаев биопсия легких не требуется, обычно отмена «виновного» препарата и назначение СГКС сопровождаются обратным развитием патологического процесса [3, 12].

ОТДЕЛЬНЫЕ ФОРМЫ ЛИИПЛ

Большинство интерстициальных лекарственных пневмопатий на современном этапе ассоциированы главным образом с применением амиодарона, метотрексата и биологической терапией.

«Амиодароновое» легкое

Амиодарон – антиаритмический препарат с доказанной легочной токсичностью. Последняя обусловлена нарушением нормального метаболизма эндогенных фосфолипидов, которые на фоне длительного приема амиодарона накапливаются в легочной ткани. Пневмотоксичность является самым серьезным нежелательным явлением терапии амиодароном. Особенности фармакокинети-

ки амиодарона обуславливают характерный для него профиль легочной токсичности, что во многом связано с очень длительным периодом полувыведения – в течение 6–12 мес. Поэтому для «амиодаронового» легкого в подавляющем большинстве случаев типично медленное начало, вялотекущее улучшение после отмены препарата, возможное развитие или рецидив симптомов после прекращения приема [12].

В качестве факторов риска амиодароновой пневмотоксичности наиболее часто рассматривается высокая кумулятивная доза препарата, суточная доза более 400 мг, продолжительность терапии свыше двух месяцев, пожилой возраст пациента, фоновая патология легких, любое серьезное хирургическое вмешательство и легочная ангиография [17].

Хотя острое повреждение легких при приеме амиодарона в целом не характерно, тем не менее оно может развиваться через несколько дней после внутривенного введения высоких доз препарата. Случаи острого «амиодаронового» легкого описаны после оперативных вмешательств на сердце или легких. Наркоз, оксигенотерапия и механическая вентиляция являются дополнительными факторами риска острого «амиодаронового» легкого [2]. Оно манифестирует одышкой, тяжелой гипоксемией, картиной ОРДС, диффузными альвеолярными и интерстициальными затемнениями. Хроническая форма «амиодаронового» легкого развивается примерно у 0,1% пациентов, получающих низкие дозы, и значительно чаще (до 50%) у больных, длительно использующих высокие дозы препарата (более 500 мг/сут) [12]. Таким образом, поражение легких, вызванное амиодароном, относится к редким случаям дозозависимой пневмотоксичности и развивается, как правило, во временном интервале от нескольких недель до нескольких лет терапии данным ЛС (в среднем через 18–24 мес.). Клинически «амиодароновое» легкое проявляется одышкой, сухим кашлем, потерей массы тела, недомоганием, умеренной лихорадкой и иногда – плевральным болевым синдромом. При аускультации часто обнаруживаются крепитация и влажные хрипы в легких. Среди лабораторных показателей могут иметь место лейкоцитоз и увеличение уровня лактатдегидрогеназы, что может даже предшествовать клиническим симптомам [2, 12, 17].

Имидж-диагностика характеризуется билатеральными, часто асимметричными интерстициальными или альвеолярными инфильтратами, которые могут вовлекать все легочные поля, включая апикальные зоны. КТВР позволяет визуализировать выраженную плотность и уменьшение объема чаще верхней доли правого легкого, а также контралатеральное снижение прозрачности. Иногда могут встречаться одиночные или множественные субплевральные участки поражения легочной ткани и соответствующее им утолщение плевры. Реже встречаются двусторонние апикальные образования по типу формирования неоднородных узлов. Вероятность диагноза значительно возрастает при наличии документированной нормальной рентгенографии легких до назначения препарата и развитии легочного фиброза на фоне терапии

амиодароном или после ее прекращения. Безусловно, что при этом должны исключаться и другие потенциальные причины легочных изменений [12].

Цитологический состав жидкости БАЛ при «амиодароновом» легком широко варьирует от нормальных показателей до высокого содержания нейтрофилов и/или лимфоцитов. Однако обнаружение в цитограмме БАЛ пенистых макрофагов с высокой степенью вероятности подтверждает диагноз «амиодаронового» легкого, но не является патогномоничным признаком [18].

Ключевые признаки, предполагающие формирование «амиодаронового» легкого, включают: 1) возникновение или усиление одышки, кашля, снижения массы тела у пациента, принимающего ≥ 200 мг амиодарона в сутки на протяжении 6–12 мес.; 2) появление на КТВР новых зон «матового стекла» или ретикулярных изменений; 3) отсутствие признаков сердечной недостаточности (нормальные показатели мозгового натрийуретического пептида, фракции выброса левого желудочка, отсутствие положительной динамики на терапию диуретиками); 4) исключение легочной инфекции и других ИЗЛ; 5) обнаружение пенистых макрофагов в жидкости БАЛ (их отсутствие делает диагноз маловероятным); 6) клиническое и рентгенологическое улучшение на фоне прекращения приема амиодарона [19].

Гистологическое исследование при амиодароновых интерстициальных поражениях легких чаще всего обнаруживает неспецифическую интерстициальную пневмонию с макрофагами, содержащими липидные включения (пенистые макрофаги), представляющие собой амиодарон-фосфолипидный комплекс [20]. Различные формы лимфоцитарной инфильтрации могут сопровождать интерстициальное «амиодароновое» легкое, включая диффузную лимфоидную гиперплазию, фолликулярный бронхиолит и лимфоидную интерстициальную пневмонию [21].

В качестве факторов риска амиодароновой пневмотоксичности наиболее часто рассматривается высокая кумулятивная доза препарата, суточная доза более 400 мг, продолжительность терапии свыше двух месяцев, пожилой возраст пациента, фоновая патология легких, любое серьезное хирургическое вмешательство и легочная ангиография

Другим вариантом амиодаронового поражения легких является эозинофильная пневмония (ЭП), как острая, так и хроническая форма. Острая ЭП обычно имеет короткий анамнез симптомов – непродуктивный кашель и одышка менее 1 мес., повышение температуры тела менее 1 нед., тогда как для хронической ЭП типичен прогрессирующий характер указанных симптомов с давностью более 1 мес., а также снижение массы тела и ночная потливость. КТВР позволяет обнаружить «матовое стекло», диффузные ретикулярные изменения, при хронической ЭП изменения чаще локализуются по периферии

леких. Анализ жидкости БАЛ, а именно эозинофилия более 25% в сочетании с обнаружением пенистых макрофагов, при исключении других возможных причин легочной эозинофилии, подтверждает диагноз амиодароновой ЭП [2, 13, 21].

Организуемая пневмония встречается в 25% случаев амиодароновой пневмотоксичности [22]. Чаще отмечается острое или подострое течение, характеризующееся непродуктивным кашлем, плевральными болями, лихорадкой, одышкой, что клинически напоминает бактериальную пневмонию [19]. Отсутствие ответа на антибактериальную терапию в такой ситуации является одним из методов дифференциальной диагностики. Лучевые методы диагностики обнаруживают зоны консолидации, иногда с воздушными бронхограммами, а при сочетании с лимфоидной гиперплазией на КТБП выявляются септальные утолщения.

Диффузные альвеолярные геморрагии являются редким осложнением терапии амиодароном. Большинство пациентов с развившимися ДАГ на фоне приема амиодарона страдают хроническими заболеваниями легких

ОРДС является редкой, но жизнеугрожающей формой амиодароновой пневмотоксичности и характеризуется диффузным альвеолярным повреждением с образованием гиалиновых мембран. К факторам риска амиодарон-ассоциированного ОРДС относят хирургические вмешательства и легочную ангиографию. Представленные в литературе случаи описывают развитие ОРДС на фоне терапии амиодароном спустя 1–4 дня после экстубации и развитие фатального ОРДС через 30 мин после легочной ангиографии [19]. Дифференциальный диагноз требует исключения других причин ОРДС, таких как сепсис, аспирация, трансфузия и др. Лечение ОРДС требует прекращения терапии амиодароном и режима механической вентиляции с допустимой минимизацией кислородотерапии, поскольку оксигенация является дополнительным фактором риска острой амиодароновой пневмотоксичности. Обусловлено это нарастанием дисбаланса в системе оксиданты-антиоксиданты, приводящего к усилению окислительного стресса [2]. Летальность при ОРДС, ассоциированном с амиодароном, составляет 50% [23]. Высокие дозы СГКС (метилпреднизолон 1–2 г/сут внутривенно могут быть оправданы у большинства пациентов), однако убедительных данных эффективности такой терапии амиодароновой ОРДС пока не получено.

Диффузные альвеолярные геморрагии (ДАГ) также являются редким осложнением терапии амиодароном. Большинство пациентов с развившимися ДАГ на фоне приема амиодарона страдают хроническими заболеваниями легких [24]. Клинические проявления в виде острого кашля, одышки, лихорадки и не всегда кровохарканья могут развиваться внезапно в течение первых нескольких дней или месяцев после начала применения препарата [24, 25]. По данным КТБП выявляется двусто-

роннее диффузное снижение прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» или консолидации. В лабораторных анализах отмечается снижение уровня гемоглобина. Для подтверждения диагноза проводится БАЛ из сегментов легких с наибольшим снижением прозрачности. Анализ полученной жидкости демонстрирует большое количество макрофагов, содержащих гемосидерин, обнаруживаемый при окрашивании берлинской лазурью [2, 19]. Следует отметить, что гемосидерофаги могут обнаруживаться и при кардиогенном отеке легких, но в значительно меньших количествах, чем при амиодароновом генезе ДАГ. Кроме кардиогенного отека легких, дифференциальный диагноз включает некардиогенный отек легких, васкулиты, ДАГ вследствие приема другого препарата (например, кокаин, пропилтиоурацил) или терапии антикоагулянтами.

Большинство авторов считают необходимым назначение СГКС, которые позитивно влияют на разрешение «амиодароновой» легкого, поскольку только отмена препарата в большинстве случаев не сопровождается быстрой положительной динамикой легочных изменений. Длительно же сохраняющиеся легочные нарушения, обусловленные амиодароном, как правило, трансформируются в необратимый легочный фиброз. С учетом фармакокинетических особенностей амиодарона продолжительность терапии СГКС должна составлять несколько месяцев с последующим постепенным снижением их дозы. Рецидив «амиодароновой» легкого при быстрой отмене СГКС может иметь более тяжелое течение и плохой ответ на повторную терапию СГКС. В целом летальность при «амиодароновом» легком составляет менее 10% у амбулаторных пациентов и бывает значительно выше (20–33%) у госпитализированных больных с поздним диагнозом [12].

С целью профилактики и ранней диагностики ЛИИПЛ у больных, получающих амиодарон, рентгенография органов грудной клетки, а лучше КТБП должны быть выполнены до назначения препарата и регулярно проводиться каждые 3–6 мес. в зависимости от дозы препарата [18]. Кроме того, необходимо проводить мониторинг функции внешнего дыхания, включая оценку диффузионной способности легких, особенно в первые месяцы приема препарата. Снижение диффузионной способности легких с нарастающей выраженностью за короткий период является самым ранним функциональным признаком «амиодароновой» легкого [17].

«Метотрексатовое» легкое

Метотрексат – один из самых распространенных вариантов модифицирующей терапии в ревматологии. В отличие от других нежелательных явлений, ассоциированных с применением метотрексата, поражения дыхательной системы не связаны с дефицитом фолатов и встречаются более чем в половине случаев при относительно низких терапевтических дозах – менее 20 мг в неделю.

Острые и подострые интерстициальные пневмонии являются наиболее частой формой неинфекционных

осложнений терапии метотрексатом. Формирование легочного фиброза, «сотового легкого», воздушных ловушек, обусловленных поражением бронхиол, встречаются редко. Легочные изменения при метотрексатовой пневмопатии носят диффузный характер либо преобладают в базальных отделах. Возможны разные патогистологические варианты «метотрексатозного» легкого: гиперчувствительный пневмонит, острая интерстициальная пневмония, организуемая пневмония, эозинофильная пневмония и др. [12, 26].

В ряде исследований частота поражения легких у ревматологических больных варьирует от 1 до 8% [2, 26], однако точную частоту метотрексатовой пневмопатии определить невозможно ввиду сопутствующей потенциально пневмотоксичной терапии, а также возможных легочных проявлений основного ревматологического заболевания.

У большинства пациентов клинические проявления развиваются в течение первого года приема препарата, однако имеются сообщения о раннем развитии ЛИИПЛ – через 12 дней от начала терапии и о более поздних дебютах – спустя 18 лет применения препарата [27–29]. При этом тяжесть течения заболевания не зависит от длительности приема и дозы метотрексата. К факторам риска «метотрексатозного» легкого (табл. 2) относят сахарный диабет, гипоальбуминемию, поражения легких/плевры при ревматоидном артрите в рамках системности патологического процесса, пожилой возраст, а также использование ранее других модифицирующих антиревматических препаратов.

Механизмы перечисленных факторов риска до конца не выяснены, однако часть из них имеет теоретическое обоснование. Так, например, сахарный диабет ассоциируется с гиперинсулинемией, которая, в свою очередь, способствует полиглутамации метотрексата [30]. Полиглутамация метотрексата является следствием внутриклеточной аккумуляции, когда внутриклеточная концентрация метотрексата не находится в равновесии с внеклеточной. Поскольку метотрексат и природные фолаты конкурируют за фермент полиглутамилсинтетазу, высокий уровень внутриклеточного метотрексата приводит к интенсификации синтеза полиглутамата метотрексата и усилению цитотоксического действия препарата. Гипоальбуминемия потенциально может привести к более

низкой степени связывания с белками плазмы, что способствует повышению уровня свободного метотрексата. К дополнительным факторам риска относят ежедневный прием препарата, предшествующую легочную патологию и нарушение функции внешнего дыхания, снижение экскреции метотрексата, вследствие патологии почек или накопления в плевральной или асцитической жидкостях, при наличии таковых, а также генетический полиморфизм метаболизма метотрексата [26].

Клинические признаки «метотрексатозного» легкого малоспецифичны и проявляются у большинства пациентов непродуктивным кашлем, одышкой, в редких случаях лихорадкой и торакалгией. Подострые формы у 50% больных сопровождаются эозинофилией периферической крови [31]. Симптоматика на начальном этапе заболевания может опережать его рентгенологические проявления, которые в течение первых недель могут отсутствовать. Затем поражение легких быстро прогрессирует с возникновением плотных диффузных альвеолярных затемнений и снижением легочного объема.

При подозрении на «метотрексатозное» легкое важное значение для дифференциального диагноза с оппортунистическими инфекциями приобретает БАЛ, поскольку пневмонии, вызываемые *Pneumocystis jiroveci*, *Cytomegalovirus*, *Cryptococcus*, *Herpes zoster*, *Nocardia*, *Mycobacteria*, имеют аналогичную клиническую и рентгенологическую картину, и, кроме того, эти возбудители ассоциируются с приемом метотрексата, особенно при кумулятивной дозе более 700 мг [32, 33].

К большим диагностическим критериям «метотрексатозного» легкого относятся: 1) гистологическая картина гиперчувствительного пневмонита без подтвержденного этиологического агента, 2) симптом диффузного «матового стекла» или участки консолидации, 3) отрицательные результаты бактериологических исследований крови, мокроты и жидкости БАЛ. Малые критерии включают прогрессирующую одышку (как правило, продолжительностью до 8 нед.), непродуктивный кашель, гипоксемию ($SpO_2 \leq 90\%$), снижение диффузионной способности легких ($DLCO \leq 70\%$), количество лейкоцитов в периферической крови менее 15,000 клеток/мм³. Метотрексатозная пневмопатия интерпретируется как «определенная» при наличии первого или второго в сочетании с третьим большим критерием и наличием трех из пяти малых признаков. Вероятное «метотрексатозное легкое» подразумевает второй и третий большие критерии в сочетании с двумя малыми признаками [26].

На сегодняшний день не существует абсолютного диагностического теста для верификации «метотрексатозного» легкого, поэтому КТВР, а также динамика состояния пациента на фоне отмены препарата являются основными методами дифференциальной диагностики. В ряде случаев может потребоваться исследование жидкости БАЛ и биопсия легких.

Лечение «метотрексатозного» легкого предполагает отмену метотрексата и назначение СГКС, показаниями для которых являются снижение диффузионной способности легких на 20% от исходного уровня, десатурация

Таблица 2. Факторы риска «метотрексатозного» легкого [2]

Фактор риска	Отношение шансов
Сахарный диабет	35,6
Гипоальбуминемия	19,5
Поражения легких/плевры при ревматоидном артрите	7,1
Использование модифицирующих антиревматических препаратов в анамнезе	5,6
Пожилой возраст	5,1

при физической нагрузке, наличие симптома «матового стекла», по данным КТВР или выраженных инфильтративных изменений, выявляемых рентгенологически. Длительность кортикостероидной терапии при этом варианте ЛИИПЛ составляет 1–3 мес. Отмена метотрексата и высокие дозы кортикостероидов способствуют, как правило, благоприятному исходу «метотрексатозного» легкого. Вместе с тем летальность при остром «метотрексатозном» легком достигает 15% [32, 34]. Повторное назначение метотрексата противопоказано, поскольку ассоциировано с более тяжелым поражением легких и летальным исходом [12].

Биологическая терапия как причина ЛИИПЛ

Терапевтический потенциал при лечении тяжелых ревматологических и других аутоиммунных заболеваний в последнее десятилетие повысился с внедрением препаратов, блокирующих ФНО- α (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб), блокатора интерлейкина-1 (ИЛ-1) (анакинра), анти В-клеточных моноклональных антител (ритуксимаб) и других биологических препаратов. Вместе с тем, биологическая терапия демонстрирует не только значительный клинический эффект, но и случаи поражения легких, ассоциированные с применением указанных препаратов. Так, по данным британского регистра пациентов, получающих биологические препараты (> 8 000 пациентов), показано, что вероятность летального исхода в этой категории пациентов значительно выше (ОШ-4,4; 95% ДИ 1,8–10,7) при наличии предшествующего ИЗЛ [35]. Аналогичные данные представлены в систематическом обзоре, анализирующем взаимосвязь между ЛИИПЛ и различными вариантами терапии ревматоидного артрита. Авторы показали относительно низкий риск развития ЛИИПЛ (около 1%) при применении биологической терапии, однако показатели смертности, связанной с ИЗЛ, значительно различались в зависимости от варианта терапии. В частности, 35% у пациентов, получающих анти-ФНО- α -терапию, 18% и 13% в группе больных, принимающих лефлуномид и метотрексат, соответственно [36]. Таким образом, эти данные свидетельствуют о вероятности более тяжелых форм ЛИИПЛ на фоне лечения биологическими препаратами по сравнению с традиционной модифицирующей терапией ревматоидного артрита.

В ряде наблюдений показано раннее развитие индуцированных биологической терапией ИЗЛ, обычно после второй или третьей дозы препарата [2]. Так, приводятся данные об интерстициальном поражении легких у больных с предшествующим назначением метотрексата через 8 нед. от начала терапии этанерцептом (блокатор ФНО- α), однако отмена последнего и назначение 40 мг в сутки преднизолона внутрь сопровождалось клинически значимым улучшением [37]. Высказывается мнение о том, что ингибиторы ФНО- α могут явиться не только самостоятельной причиной поражения легких, но и способны потенцировать «метотрексатозное» легкое [2]. В редких случаях у пациентов, получающих инфликсимаб или этанерцепт, описаны случаи организуемой пневмонии и прогрессирующие формы обычной интер-

стициальной пневмонии с летальным исходом. Однако все случаи смерти у этих пациентов были ассоциированы с предшествующим ИЗЛ до начала биологической терапии [38, 39].

По литературным данным, на фоне терапии ритуксимабом чаще развиваются острые и подострые формы интерстициальных поражений легких, с преобладанием гистологического варианта организуемой пневмонии и реже возникновением ОРДС. В частности, проанализированы 45 случаев ЛИИПЛ, ассоциированных с использованием ритуксимаба. У 37 больных развилась острая/подострая организуемая пневмония с положительным клиническим ответом на раннее назначение СГКС. ОРДС, развившийся в течение нескольких часов после первой инфузии препарата, описан у 5 из 45 пациентов. В оставшихся трех случаях отмечено развитие макронодулярной формы организуемой пневмонии после длительной терапии ритуксимабом с последующим указанием на эффективность СГКС. Восемь пациентов умерли [40].

В ряде случаев на фоне биологической терапии описаны гранулематозные поражения легких без обнаружений микобактериальной или грибковой инфекций. Следует отметить, что биологическая терапия ассоциируется с высокой частотой инфекционных осложнений, в том числе легочной локализации, что требует клинической настороженности, своевременной и адекватной дифференциальной диагностики. В частности, рядом авторов показано, что пациенты, получающие ингибиторы ФНО- α , госпитализировались по поводу инфекционных осложнений в 4 раза чаще, тогда как терапия метотрексатом, для сравнения, увеличивала вероятность госпитализации в 2 раза [41]. При этом самым частым инфекционным осложнением была бактериальная пневмония.

По литературным данным, на фоне терапии ритуксимабом чаще развиваются острые и подострые формы интерстициальных поражений легких, с преобладанием гистологического варианта организуемой пневмонии и реже возникновением ОРДС

Лечение ЛИИПЛ, связанных с биологической терапией, требует отмены «виновного» препарата, а также любой сопутствующей модифицирующей терапии (метотрексат, лефлуномид и др.), поскольку не всегда возможно определение истинного индуктора легочного поражения. В таких ситуациях после клинического и рентгенологического выздоровления рекомендуется поэтапное назначение отмененных препаратов с тщательной оценкой клинко-рентгенологической динамики на каждый вновь возвращенный препарат. Данных о дополнительной эффективности СГКС у таких больных недостаточно ввиду отсутствия сравнительных исследований. Вместе с тем назначение СГКС у пациентов с тяжелыми и быстро прогрессирующими формами ЛИИПЛ в этой группе больных рассматривается в настоящее время как необходимое [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ЛИИПЛ являются одним из наиболее частых вариантов лекарственной пневмопатии. Наиболее важным для диагностики ЛИИПЛ является исключение других возможных причин интерстициального повреждения легких, что в ряде клинических ситуаций представляет трудную задачу. Диагноз ЛИИПЛ, как и любое проявление лекарственной пневмопатии, зависит в первую очередь от определения хронологической взаимосвязи между приемом препарата и развитием клинико-функциональных и рентгенологических симптомов. Следует отметить, что характерных клинических особенностей, гистологических и радиологических маркеров для абсолютного большинства ЛИИПЛ не существует, что обуслов-

ливает гиподиагностику лекарственных поражений легких. Трудности также возникают при наличии у пациента системных заболеваний соединительной ткани, воспалительных заболеваний кишечника и других патологических процессов, при которых легочный интерстиций является потенциальной мишенью поражения.

Вместе с тем своевременная и точная верификация ЛИИПЛ чрезвычайно важна для предотвращения возможного неблагоприятного исхода. В связи с этим информированность широкого круга врачей о лекарственных пневмопатиях и тщательный мониторинг пациентов, получающих фармакотерапию ЛС с потенциальной легочной токсичностью, должны рассматриваться как основные мероприятия по предупреждению возникновения и прогрессирования ЛИИПЛ.



ЛИТЕРАТУРА

- Camus P, Bonniaud P. Drug-induced respiratory disease. In: Palange P, Simonds AK, editors. ERS handbook Respiratory Medicine 2nd edition. European Respiratory Society: Charlesworth Press, 2013, 399-410.
- Camus P, Rosenow EC III, editors. Drug-induced and iatrogenic respiratory disease. London MPG Books, 2010.
- Ben-Noun L. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management. *Drug Saf*, 2000, 23(2): 143-164.
- Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Markl B, Foerg W, Berghaus T. Drug Induced Interstitial Lung Disease. *Open Respir Med J*, 2012, 6: 63-74.
- Camus P, Kudoh S, Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. *British Journal of Cancer*, 2004, 91: 18-23.
- Черняк Б.А., Воржева И.И. Лекарственно-индуцированные легочные эозинофилии. Российский аллергологический журнал, 2011, 4: 5-22.
- Camus P, Foucher P. The Drug-Induced Respiratory Disease Website. 2012. Available from: <http://www.pneumotox.com>
- Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respiratory Research*, 2012, 13: 39. Available from: <http://respiratory-research.com/content/13/1/39>
- Ryrfeldt A. Drug-induced inflammatory responses to the lung. *Toxicol Lett*, 2000, 112-113: 171-176.
- Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary Drug Toxicity: Radiologic and Pathologic Manifestations. *Radiographics*, 2000, 20: 1245-1259.
- Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc*, 2009, 84: 268-272.
- Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial Lung Disease Induced by Drugs and Radiation. *Respiration*, 2004, 71(4): 301-326.
- Prasad R, Gupta P, Singh A, Goel N. Drug induced pulmonary parenchymal disease. *Drug Discov Ther*, 2014, 8(6): 232-237.
- Muller NL, White DA, Jiang H, Gemma A. Diagnosis and management of drug-associated interstitial lung disease. *British Journal of Cancer*, 2004, 91 (2): 24-30.
- Maldonado F, Limper AH, Jett JR. Pulmonary toxicity associated with systemic antineoplastic therapy: Clinical presentation, diagnosis, and treatment. 2015 Dec. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/pulmonary-toxicity-associated-with-systemic-antineoplastic-therapy-clinical-presentation-diagnosis-and-treatment/>.
- Romagnoli M, Bigliazzi C, Casoni G, Chilosi M, Carloni A, Dubini A et al. The role of transbronchial lung biopsy for the diagnosis of diffuse drug-induced lung disease: a case series of 44 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2008, 25: 36-45.
- Ernawati DK, Stafford L, Hughes JD. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66: 82-87.
- Schwaiblmair M, Berghaus T, Haeckel T, et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an underrecognized and severe adverse effect? *Clin Res Cardiol*, 2010, 99: 693-700.
- King TE. Amiodarone pulmonary toxicity. 2015 Dec. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/amiodarone-pulmonary-toxicity/>.
- Bedrossian CW, Warren CJ, Ohar J, Bhan R. Amiodarone pulmonary toxicity: cytopathology, ultrastructure, and immunocytochemistry. *Ann Diagn Pathol*, 1997, 1(1): 47-56.
- Larsen BT, Vaszar LT, Colby TV, Tazelaar HD. Lymphoid hyperplasia and eosinophilic pneumonia as histologic manifestations of amiodarone-induced lung toxicity. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36: 509-516.
- Valle JM, Alvarez D, Antunez J, Valdes L. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to amiodarone: a rare aetiology. *Eur Respir J*, 1995, 8(3): 470-471.
- Myers JL, Kennedy JJ, Plumb VJ. Amiodarone lung: pathologic findings in clinically toxic patients. *Hum Pathol*, 1987, 18: 349-354.
- Tanawuttawat T, Harindhanavudhi T, Hanif S, Sahloul MZ. Amiodarone-induced alveolar haemorrhage: a rare complication of a common medication. *Heart Lung Circ*, 2010, 19: 435-437.
- Borders CW 3rd, Bennett S, Mount C, Claassen SL. A rare case of acute diffuse alveolar hemorrhage following initiation of amiodarone: a case report. *Mil Med*, 2012, 177(1): 118-120.
- Balk RA. Methotrexate-induced lung injury. 2015 Nov. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/methotrexate-induced-lung-injury/>.
- Grove ML, Hassell AB, Hay EM, Shadforth MF. Adverse reactions to disease-modifying antirheumatic drugs in clinical practice. *QJM*, 2001, 94: 309-319.
- Hilliquin P, Renoux M, Perrot S, Puechal X, Menkes CJ. Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 1996, 35: 441-445.
- Kinder AJ, Hassell AB, Brand J, Brownfield A, Grove M, Shadforth MF. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44: 61-66.
- Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(5): 1370-1382.
- St Clair EW, Rice JR, Snyderman R. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*, 1985, 145: 2035-2038.
- Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J*, 2000, 15: 373-381.
- Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: toxicity issues. *Br J Rheumatol*, 1996, 35: 403-405.
- Van der Veen MJ, Dekker JJ, Dinant HJ, Van Soesbergen RM, Bijlsma JW. Fatal pulmonary fibrosis complicating low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1995, 22: 1766-1768.
- Watson K, Symmons D, Griffiths I, Silman A. The British Society for Rheumatology biologics register. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(4): iv 42-43.
- 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, 43: 613-626.
- Hagiwara K, Sato T, Takagi-Kobayashi S, Hasegawa S, Shigihara N, Akiyama O. Acute exacerbation of preexisting interstitial lung disease after administration of etanercept for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2007, 34: 1151-1154.
- Ostor AJ, Chilvers ER, Somerville MF, Lim AY, Lane SE, Crisp AJ et al. Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2006, 33(3): 622-628.
- Tengstrand B, Ernestam S, Engvall IL, Rydvald Y, Hafstrom I. TNF blockade in rheumatoid arthritis can cause severe fibrosing alveolitis. Six case reports. *Lakartidningen*, 2005, 102(49): 3788-3790.
- Liote H, Liote F, Seroussi B, Mayaud C, Cadranet J. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review. *Eur Respir J*, 2010, 35: 681-687.
- Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M. et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(4): 1125-1133.
- Lake FR. Drug-induced lung disease in rheumatoid arthritis. 2015 Nov. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/drug-induced-lung-disease-in-rheumatoid-arthritis/>.