

Лекарственно-индуцированный пневмонит: редкое осложнение терапии иматиниба мезилатом у больных хроническим миелолейкозом

О. В. Лазарева, И. Э. Костина, А. Г. Туркина

Drug-induced pneumonitis: rare complication of imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia

O. V. Lazareva, I. E. Kostina, A. G. Turkina

SUMMARY

Imatinib mesylate (Gleevec®, Novartis Pharma AG, Switzerland), which became the standard treatment for patients with chronic myeloid leukemia (CML), significantly improved the prognosis. Tolerability of the drug is, in general, good, percentage of complications arising during the treatment is small. Drug-induced interstitial pneumonitis associated with imatinib therapy is a rare complication. This article describes 4 clinical cases of this pathology, diagnostics, patient management tactics and modern approaches to treatment. Such cases deserve attention in connection with the low rate of occurrence, require timely differential diagnosis, the abolition of drugs inducer (imatinib) and select the appropriate tactics for further management of patients.

Keywords

chronic myeloid leukemia, drug-induced pneumonitis, interstitial pneumonia, imatinib mesylate.

Hematology Research Center of RAMS, Moscow

Контакты: stakhino@mail.ru

Принято в печать: 12 марта 2010 г.

РЕФЕРАТ

Иматиниба мезилат (Гливек®, Novartis Pharma AG, Швейцария), ставший стандартом в лечении больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), значительно улучшил прогноз заболевания. Переносимость препарата в целом хорошая, процент осложнений, возникающих в процессе лечения, невелик. Лекарственно-индуцированный интерстициальный пневмонит, ассоциированный с терапией иматинибом, — редкое осложнение. В статье приводится описание 4 клинических случаев данной патологии, рассматриваются проблемы диагностики, современные подходы к лечению. Подобные случаи заслуживают внимания в связи с редкостью встречаемости, требуют своевременной дифференциальной диагностики, отмены лекарства (иматиниба), вызвавшего пневмонит, и выбора адекватной тактики дальнейшего ведения больных.

Ключевые слова

хронический миелолейкоз, лекарственно-индуцированный пневмонит, интерстициальная пневмония, иматиниба мезилат.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день стандартом в лечении больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) является иматиниба мезилат (Гливек®, Novartis Pharma AG, Швейцария) — ингибитор специфической BCR-ABL-тирозинкиназы, которую продуцирует химерный ген *Bcr-Abl*. Он расположен на филадельфийской хромосоме (Ph⁺-хромосоме), образующейся в результате транслокации 9;22. При анализе данных IRIS, полученных при лечении ХМЛ иматинибом к 60 мес. наблюдения, достигнуты следующие результаты: полная гематологическая ремиссия у 96 % больных, большой цитогенетический ответ — у 92 %, полный цитогенетический ответ — у 86 % [1]. Лечение иматинибом переносится хорошо; отмена лечения из-за непереносимости отмечается лишь в 5 % случаев [2, 3]. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с терапией иматинибом, являются отеки (в т. ч. периферические, плевральный выпот, перикардальный выпот, асцит, отек лег-

ких), быстрое увеличение массы тела с периферическими отеками или без них, тошнота, рвота, миалгия, мышечный спазм, диарея, сыпь [4, 5].

Респираторные побочные эффекты при терапии иматинибом — довольно редкое явление. Чаще наблюдаются кашель (от 9 до 22 % случаев), одышка (5–16 %), гриппоподобные симптомы (11,1 %), инфекция верхних дыхательных путей (16,5 %), а также пневмония (1–10 % случаев) [4, 5]. Очень редкими осложнениями, развившимися в результате терапии ХМЛ, являются легочный фиброз и лекарственно-индуцированный интерстициальный пневмонит [6].

В доступной литературе нами было найдено лишь 6 сообщений о подобных осложнениях [7–12]. Клиническая картина при пневмонитах была сходная: ухудшение качества жизни, слабость, субфебрильная температура, одышка (в покое или при физической нагрузке), кашель, рентгенологически — интерстициальная инфильтрация легких [13]. Подобные жалобы неспецифичны, ча-

сто встречаются при различных нозологиях. М. F. Rosado и соавт. одни из первых опубликовали клинический случай иматиниб-индуцированного интерстициального пневмонита у 63-летней пациентки с ХМЛ. На втором месяце лечения иматинибом появились сухой кашель и умеренная одышка при физической нагрузке. К 5 мес. терапии иматинибом одышка и кашель приобрели выраженный характер, имела место гипоксия (сатурация O_2 на воздухе составляла 88 %). На основании изменений, выявленных при компьютерной томографии (КТ) легких, фибробронхоскопии и трансбронхиальной биопсии, был установлен диагноз и доказан неспецифический характер интерстициального пневмонита (исключено бактериальное, вирусное и грибковое поражение легких) [8]. По данным J. Rajda и соавт., лекарственно-индуцированный пневмонит развился у 77-летней женщины с ХМЛ в первые 4 нед. терапии иматинибом. Прогрессирующая одышка при физической нагрузке привела пациентку к состоянию, ограничившему ее активную жизнедеятельность, комфортным состоянием был лишь покой. Затем присоединились незначительное повышение температуры тела, сатурация O_2 на воздухе составляла 85 % [13]. Во всех остальных сообщениях описаны сходный дебют заболевания, идентичная неспецифическая клиническая картина, диагностика и лечение.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В 2007–2008 гг. в клинике ГНЦ РАМН (Москва) было диагностировано 4 случая иматиниб-индуцированного интерстициального пневмонита у больных ХМЛ в период лечения иматинибом (табл. 1). У 3 женщин и 1 мужчины в возрасте 13, 64, 66 и 40 лет соответственно на момент установления диагноза была хроническая фаза ХМЛ с высокой группой риска прогрессии заболевания по прогностической шкале Sokal. Длительность ХМЛ до начала терапии иматинибом составила 24, 11, 2 и 2,5 мес. соответственно, длительность терапии иматинибом — 73, 48, 7 и 13 мес. соответственно. Пневмонит у пациентов развивался на 2, 13, 47 и 48-м месяцах лечения ХМЛ иматинибом. У двух больных это осложнение развилось после кратковременного лечения гливеком, а у двух других — после длительного приема препарата.

Первый случай лекарственно-индуцированного пневмонита был выявлен у молодой **пациентки Б.О.В.** В ноябре 2007 г. больная в возрасте 20 лет обратилась в клинику ГНЦ РАМН. Хроническая фаза ХМЛ 3-й группы риска прогрессии заболевания была установлена в 13-летнем возрасте (ноябрь 1999 г.) по месту жительства на основании картины крови с гиперлейкоцитозом до $286 \times 10^9/\text{л}$ и сдвигом лейкоцитарной формулы до 15 % бластов, гипертромбоцитозом до $2279 \times 10^9/\text{л}$. Селезенка выступала из-под края реберной дуги на 8 см, печень — на 1 см. Диагноз верифицирован при кардиологическом исследовании костного мозга: в 100 % метафаз выявлялась Ph⁺-хромосома. В течение 2 лет проводилось лечение в различных комбинациях: гидроксимочевина в сочетании с малыми дозами цитозара, интерферон в сочетании с малыми дозами цитозара, курс химиотерапии

«7 + 3» с доксорубицином. Однако в результате проводимого лечения была получена лишь кратковременная частичная клинико-гематологическая ремиссия без цитогенетического ответа. Кроме того, во время лечения развился асептический некроз головки правой бедренной кости. В сентябре 2001 г. на основании прогрессирующего увеличения селезенки, появления бластов в периферической крови до 10 % и базофилии до 25 % была диагностирована фаза акселерации ХМЛ.

В ноябре 2001 г. была начата терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут, получен полный гематологический ответ. К сожалению, доза иматиниба была увеличена до 600 мг/сут лишь к 32 мес. терапии, несмотря на отсутствие цитогенетического ответа на протяжении всего срока лечения. В декабре 2005 г. (через 11 мес. приема иматиниба в дозе 600 мг/сут) у пациентки был диагностирован диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада (микобактерии туберкулеза не выявлялись), по поводу чего в течение 11 мес. она получала туберкулоstaticкую терапию. Параллельно в связи с нарастающим тромбоцитозом в периферической крови до $1800 \times 10^9/\text{л}$ гематолами по месту жительства было рекомендовано увеличение дозы иматиниба до 800 мг/сут. Однако лечение иматинибом в повышенных дозах привело к постепенному ухудшению самочувствия больной: беспокоила выраженная слабость и одышка при физической нагрузке. В ЦНИИ туберкулеза РАМН вновь было проведено обследование. По данным КТ легких были выявлены очаги сливающихся между собой фокусов альвеолярной инфильтрации. Пересмотрены биоптаты легкого, выполненные при проведении туберкулоstaticкой терапии и приема иматиниба. Биоптат представлен тканью легких с фрагментами стенок бронхов с небольшой лимфоидной и гистиоцитарной инфильтрацией в них, альвеолами и мелкими сосудами. Установлен диагноз экзогенного аллергического альвеолита неизвестной этиологии, активная фаза. Пациентке назначили метилпреднизолон в дозе 8 мг/сут с мая 2007 г., параллельно продолжалась терапия иматинибом. 4 мес. лечения иматинибом в сочетании с гормональной терапией не привели к ожидаемому улучшению самочувствия пациентки, а наоборот, ухудшили его. Развитие респираторных осложнений при длительном приеме иматиниба, в т. ч. в повышенных дозах, отсутствие эффекта от проведенной туберкулоstaticкой терапии одновременно с приемом иматиниба, а также метилпреднизолона с иматинибом позволили предположить лекарственный генез альвеолита. В сентябре 2007 г. иматиниб был отменен, отмечалась потеря частичного гематологического ответа в виде нарастающего лейкоцитоза и гипертромбоцитоза.

При поступлении в ГНЦ РАМН больная жаловалась на слабость, сердцебиение, затруднение дыхания при минимальной физической нагрузке, периодически возникали боль в области сердца, тяжесть в эпигастральной области, подъем температуры до $38,5^\circ\text{C}$ в течение последних 1–2 мес., кашель с мокротой, кожный зуд в области голеней. При осмотре отмечалась субфебрильная температура, на лице и конечностях — пигментные пятна. Грудная клетка деформирована за счет сколиоза. Границы легких в пределах нормы, частота ды-

Таблица 1. Сводные данные о больных с лекарственно-индуцированным пневмонитом

Пациент	Пол	Возраст на момент диагноза ХМЛ, лет	Дата диагноза ХМЛ	Начало терапии ИМ*	Развитие пневмонита	Окончание терапии ИМ	Срок, на котором развился пневмонит, мес.	Длительность терапии ИМ, мес.
Б.О.В.	Ж	13	XI/99	XI/2001	XII/2005	IX/2008	47	73
Д.Л.Н.	Ж	64	XII/02	XI/2004	XI/2008	XI/2008	48	48
С.Т.З.	Ж	66	I/08	III/2008	V/2008	XI/2008	2	7
К.А.А.	М	40	IX/06	XI/2008	III/2008	III/2008	13	13

* ИМ — иматиниба мезилат.

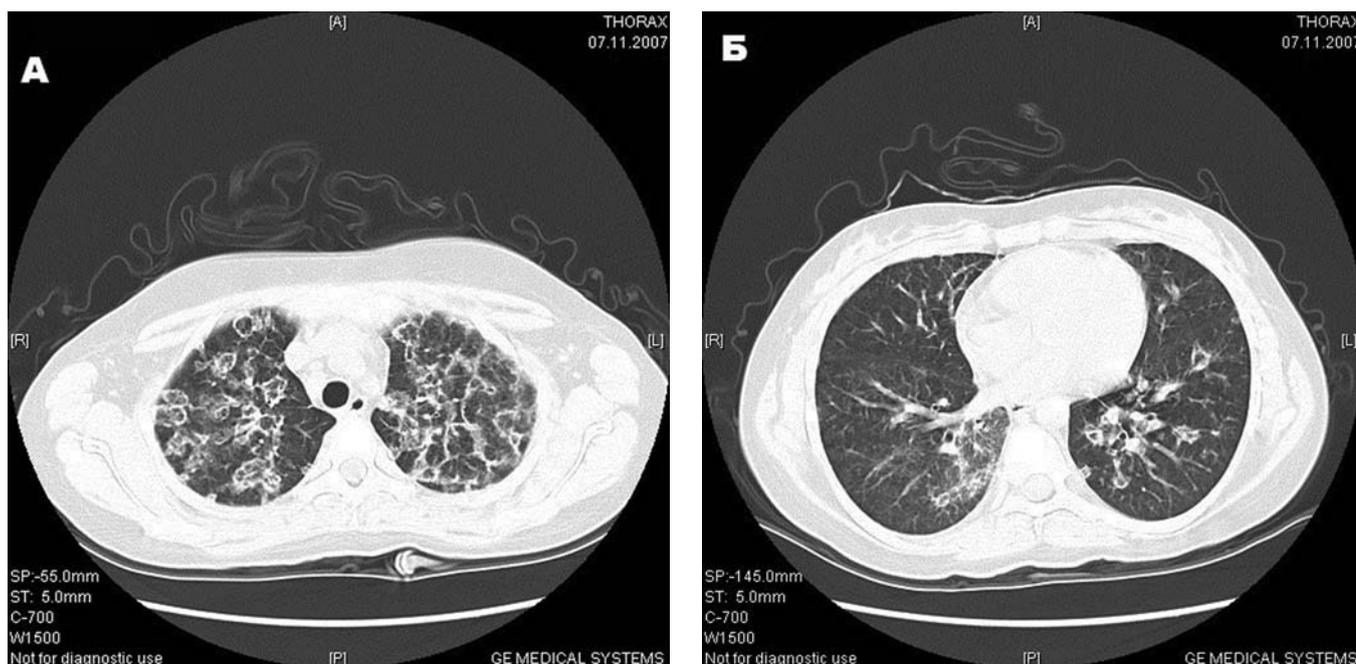


Рис. 1. КТ легких пациентки Б.О.В. с признаками неспецифической интерстициальной пневмонии и инфекционного процесса: А — средние отделы; Б — нижние отделы

хательных движений (ЧДД) — 18 в минуту; при аускультации легких выслушивалось жесткое дыхание, больше слева, проводящееся во все отделы. В нижних отделах обоих легких выслушивались влажные хрипы. Тахикардия до 120 ударов в минуту. Печень и селезенка не пальпировались.

В связи с наличием у пациентки гематологической и цитогенетической резистентности к терапии иматинибом, а также предполагаемой негематологической токсичности в виде альвеолита, развившегося при терапии иматинибом, было запланировано дообследование больной и перевод на терапию ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) второй линии.

При обследовании картина легких по данным КТ представляла собой грубые диффузные изменения легочной ткани с инфильтрацией междолькового и внутридолькового интерстиция с формированием «сотового легкого» с преимущественной локализацией в верхних и средних отделах обоих легких (рис. 1). Наряду с этим отмечалось появление неомогенного участка уплотнения легочной ткани в паравертебральных отделах S_х правого легкого. Жидкость в плевральных полостях и полости перикарда не определялась. Было дано заключение о большой вероятности соответствия представленной КТ-картины неспецифической интерстициальной пневмонии с признаками формирования «сотового легкого», а также присоединения инфекционного процесса (в S_х правого легкого).

По данным фибробронхоскопии патологии выявлено не было. Исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) исключило наличие роста бактерий, методом ПЦР выявлена ДНК цитомегаловируса. Материал, полученный в результате БАЛ, представлен обильным клеточным составом, при цитологическом подсчете выявлено: 49 % альвеолярных макрофагов, 33 % сегментоядерных нейтрофилов, 7 % эозинофилов, 11 % лимфоцитов.

Был проведен курс полихимиотерапии по схеме «5 + 2», назначены антибактериальные, противовирусные препараты, кортикостероидная терапия отменена. Кроме того, потребовалось назначение селективных β₁-адреноблокаторов — ателолола, т. к. больную беспокоила тахикардия до 150 уд./мин, обусловленная, скорее всего, кардиомиопатией при длительном приеме кортикостероидных препаратов, а также эпизодами фебрильной лихорадки.

При повторном КТ-исследовании отмечалось уменьшение зоны альвеолярной инфильтрации легочного интерстиция (регрессия проявлений неспецифической интерстициальной пневмонии). Наряду с этим нарастал воспалительный процесс в паренхиме нижней доли левого легкого, обусловленный инфекционным процессом, с развитием плевропневмонии. В крови было выявлено увеличение уровня галактоманна до 2,55 нг/мл при норме до 0,5 нг/мл. Диагностирован аспергиллез легких, при исследовании БАЛ выявлен рост энтерококков (*Enterococcus spp.*) и ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, что потребовало смены антибактериальной и противовирусной терапии и назначения противогрибкового лечения. Состояние пациентки улучшилось: температура снизилась до субфебрильных цифр, улучшилась аускультативная картина легких (выслушивались лишь единичные влажные хрипы), что позволило начать терапию ИТК второй линии (дазатиниб) с февраля 2008 г.

При обследовании в декабре 2008 г. состояние больной было стабильно удовлетворительным с нормальной температурой тела. При проведении терапии дазатинибом впервые были получены полная клинико-гематологическая ремиссия и малый цитогенетический ответ. На контрольной серии КТ отмечалась выраженная положительная динамика в виде практически полной регрессии распространенных инфильтративных изменений интерстициальной легочной ткани (рис. 2).

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие лекарственно-индуцированного пневмонита после длительной терапии иматиниба мезилатом, выявленное ретроспективно. Ухудшение самочувствия больной при повышении дозы иматиниба заставило врачей пересмотреть ранее установленный диагноз — туберкулез легких, диагностировать экзогенный аллергический альвеолит и отменить иматиниба мезилат. Было проведено лечение присоединившихся к альвеолиту тяжелой плевропневмонии смешанной этиологии и аспергиллеза легких. Смена патогенетической терапии ХМЛ на дазатиниб позволила получить стабильное состояние пациентки как в отношении ХМЛ, так и сопутствующей патологии легких.

У пациентки Д.Л.Н., 64 года, в декабре 2002 г. был установлен диагноз ХМЛ, хроническая фаза (ХФ), высокая груп-

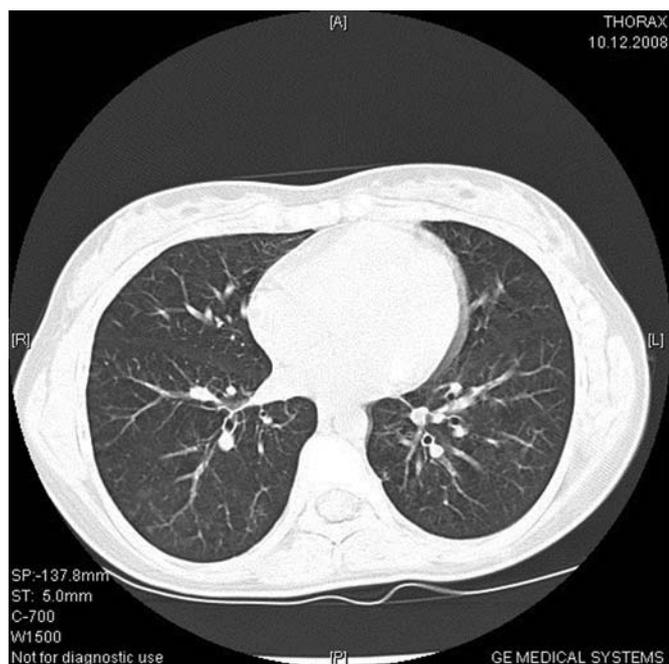


Рис. 2. КТ легких пациентки Б.О.В. в динамике: практически полная регрессия распространенных инфильтративных изменений интерстициальной легочной ткани

па риска прогрессии заболевания. К моменту диагностики ХМЛ отмечались плохое самочувствие, слабость. Селезенка выступала из-под края реберной дуги на 6 см, печень не пальпировалась. В картине периферической крови при нормальных показателях уровня гемоглобина и числа эритроцитов имелся гиперлейкоцитоз ($117 \times 10^9/\text{л}$), умеренный тромбоцитоз ($669 \times 10^9/\text{л}$), сдвиг формулы влево, в костномозговом пунктате отмечалось повышение клеточности. При кариологическом исследовании костного мозга в 100 % метафаз выявлялась Ph'-хромосома. С декабря 2002 г. по ноябрь 2004 г. больная получала терапию интерфероном, однако была достигнута лишь клинико-гематологическая ремиссия, цитогенетический ответ отсутствовал. Данное обстоятельство потребовало смены терапии и назначения иматиниба. В течение 2 лет пациентка принимала иматиниб в дозе 400 мг/сут, однако большой цитогенетический ответ достигнут не был. В связи с неэффективностью терапии доза иматиниба была повышена до 600 мг/сут с января 2007 г. Ухудшение состояния с августа 2008 г., появление одышки, сухого кашля потребовали обследования больной. При аускультации легких хрипы не выслушивались, ЧДД 20 в минуту; рентгенологическое исследование грудной клетки не выявило специфических изменений в легких. Однако жалобы сохранялись, была заподозрена связь развившейся одышки и кашля с приемом иматиниба. В ноябре 2008 г. специфическое лечение ИТК было прекращено.

Пациентка вновь была обследована, уже в специализированной клинике (ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России). При аускультации в легких выслушивалась крепитация в заднебазальных отделах, ЧДД — 22 в минуту, сатурация O_2 на воздухе соответствовала 97 %. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) показало нарушение дыхания по обструктивному типу, изолированное снижение скорости выдоха в дистальных отделах легких. Статические легочные объемы не уменьшены. Выявлено умеренное снижение диффузной способности легких. При КТ органов грудной клетки — уплотнение междолевых и межальвеолярных перегородок, симптом «матового стекла» с двух сторон. На основании полученных данных был установлен диагноз: лекарственно-индуцированный интерстициальный пневмо-

нит, дыхательная недостаточность I степени, хронический миелолейкоз.

Проведение 8-недельного курса терапии преднизолоном в дозе 25 мг/сут и отмена иматиниба значительно улучшили состояние пациентки: исчезли жалобы, характерный симптом «матового стекла» по данным КТ.

Учитывая наличие признаков непереносимости терапии иматинибом в дозе 600 мг/сут (развитие негематологической токсичности III степени, первичной цитогенетической резистентности), было принято решение о смене терапии на ИТК II поколения — нилотиниб. На сегодняшний день продолжительность терапии нилотинибом в дозе 800 мг/сут составляет 10 мес. Впервые у пациентки был достигнут большой цитогенетический ответ (химерный ген *Bcr-Abl* методом FISH выявлен в 14 % проанализированных клеток), сохраняется клинико-гематологическая ремиссия. Жалобы со стороны дыхательной системы не возобновлялись.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует развитие лекарственно-индуцированного пневмонита после длительного приема иматиниба. Основываясь на предыдущем опыте, была предположена связь между возникшей легочной патологией и лечением ХМЛ. Своевременная отмена иматиниба, обследование больной и положительный эффект терапии преднизолоном позволили в короткие сроки подтвердить развитие редкого респираторного осложнения. Кроме того, продемонстрирована адекватная тактика ведения ХМЛ с первичной цитогенетической резистентностью и непереносимостью терапии иматинибом.

Больная С.Т.З., 66 лет, обратилась в клинику ГНЦ РАМН в июне 2008 г. Диагноз ХМЛ, ХФ, высокая группа риска прогрессии заболевания был установлен в январе 2008 г. На момент диагностики ХМЛ в периферической крови выявлялись: гиперлейкоцитоз — до $113 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки — 1 %, миелоциты — 11 %, метамиелоциты — 6,5 %, палочкоядерные нейтрофилы — 24 %, сегментоядерные нейтрофилы — 33,5 %, базофилы — 8 %, эозинофилы — 5 %, тромбоциты — $849 \times 10^9/\text{л}$, анемия — до 103 г/л. В пунктате костного мозга — расширение гранулоцитарного ростка. Выявлена Ph'-хромосома в 98 % метафаз. Спленомегалия: селезенка выступала на 5 см из-под края реберной дуги. Из анамнеза известно, что в течение 4 лет пациентка страдает артериальной гипертензией I стадии, постоянно принимает гипотензивные препараты (диротон). На первых этапах проводилась циторедуктивная терапия гидроксимочевинной по 3 г/сут с положительным эффектом в виде снижения уровня лейкоцитов, уменьшения селезенки. Через 2 мес. после установления диагноза (с 01.03.2008 г.) была начата терапия иматинибом в стандартной начальной дозе 400 мг/сут. Однако с середины марта (после 2 нед. терапии) состояние пациентки стало ухудшаться, появилась слабость, субфебрильная температура, постепенно прогрессирующая одышка. При аускультации легких — жесткое дыхание, хрипы не выслушивались. Гемодинамические показатели стабильные. По данным рентгенограмм грудной клетки была выявлена картина диффузного интерстициального поражения легких, подтвержденная КТ.

На серии КТ (рис. 3) легочный рисунок диффузно усилен, деформирован за счет инфильтрации парасептального внутридолькового интерстиция. На этом фоне симметрично, преимущественно в центральных отделах обоих легких определяются участки понижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» различной степени интенсивности. Жидкость в плевральных полостях и полости перикарда не выявлялась.

Клиническая симптоматика, а также особенности картины легких, выявленные по данным методов лучевой диа-

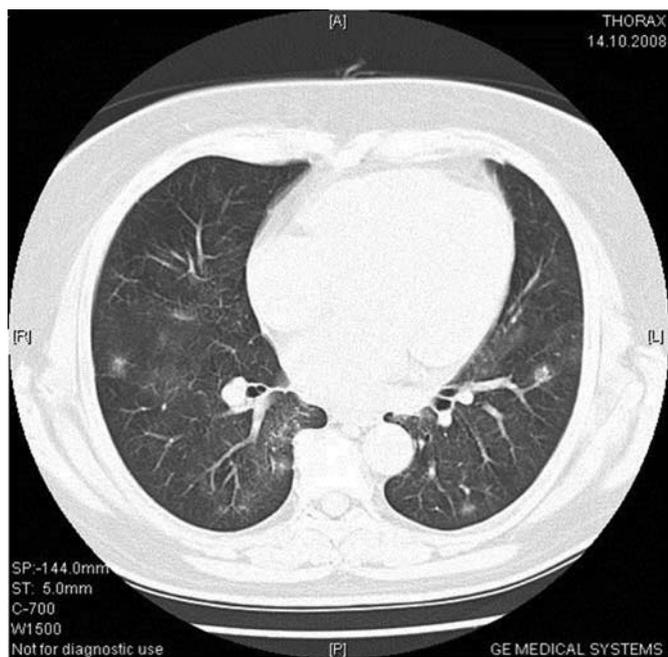


Рис. 3. КТ легких пациентки С.Т.З. с признаками интерстициального поражения легких

гностики, позволили заподозрить и расценить выявленные изменения как развитие лекарственного интерстициального пневмонита при терапии иматинибом, что было расценено как негематологическая токсичность II степени через 2 мес. от начала лечения ХМЛ. Иматиниб был отменен (с 01.05.2008 г.), начата терапия кортикостероидными гормонами (метилпреднизолон) 40 мг/сут в течение 20 дней с постепенным снижением дозы. Проводимая терапия значительно улучшила общее самочувствие пациентки, уменьшилась одышка, нормализовались температура и аускультативная картина в легких. По данным КТ также отмечалась положительная динамика: снизилась интенсивность участков пневматизации по типу «матового стекла», хотя объем их сохранялся. Полное купирование клинических симптомов, при этом с запозданием уходящие КТ-признаки интерстициальной пневмонии при отмене иматиниба и проведенного курса лечения метилпреднизолоном позволили подтвердить предположение о связи возникшего пневмонита с терапией иматинибом. Перерыв в терапии гливеком составил 40 дней, что повлекло за собой рост числа лейкоцитов до $25 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов до $742 \times 10^9/\text{л}$, т. е. потерю ранее достигнутого гематологического ответа. Было рекомендовано возобновить прием иматиниба в дозе 300 мг/сут, продолжить гипотензивную терапию (диротон). После возобновления лечения в течение 2 нед. был достигнут гематологический ответ. При контрольном исследовании кариотипа через 3 мес. был получен большой цитогенетический ответ (Ph'-хромосома определялась в 25 % метафаз).

Однако при возобновлении лечения в течение первых 2 нед. самочувствие пациентки вновь ухудшилось, постоянно беспокоила одышка, на контрольной серии КТ отмечалась отрицательная динамика в виде заметного увеличения интенсивности и распространенности выявляемых ранее участков альвеолярно-интерстициальной инфильтрации легочной ткани по типу «матового стекла». Сохранялось диффузное усиление легочного рисунка, деформация за счет инфильтрации парасептального и внутридолькового интерстиция. Данное обстоятельство — отрицательная динамика клинической и рентгенологической картины при терапии иматинибом — еще раз подтвердило предположения о связи пневмонита с терапией ХМЛ. После отмены иматиниба по-

вторно был проведен 16-дневный курс терапии метилпреднизолоном 40 мг/сут с постепенным снижением дозы. При окончательном отказе от иматиниба вновь отмечалась потеря гематологического ответа, потребовавшая назначения гидроксимочевины 3 г/сут с циторедуктивной целью.

Таким образом, у пациентки с ХФ ХМЛ, получавшей терапию иматинибом в течение 6 мес., гематологический и цитогенетический ответы достигались в оптимальные сроки на протяжении проводимого лечения. При этом при отмене иматиниба из-за усугублявшейся токсичности отмечалась быстрая потеря гематологического ответа. В связи с сохранявшейся картиной негематологической токсичности II степени — лекарственно-индуцированного пневмонита, ассоциированного с иматинибом, был рекомендован переход на терапию ИТК второй линии — нилотиниб или дазатиниб.

Препарат нилотиниб (Тасigna, AMN107, Novartis Pharma AG) является структурным производным иматиниба. Так же, как и иматиниб, он связывается с ABL-тирозинкиназой в неактивной конформации, но обладает в 25–30 раз более высокой активностью *in vitro* и эффективен против большинства ее мутантных форм (кроме мутации T315I). Кроме того, важно отметить, что перекрестной непереносимости с иматинибом у него нет. Дазатиниб (Спрайсел, BMS-354825, Bristol-Myers Squibb) структурно отличается от иматиниба. Показано, что он связывается с активной (открытой) частью ABL-тирозинкиназы и ингибирует семейство SRC-киназ; его активность *in vitro* в 300 раз превосходит иматиниб, он эффективен практически против всех известных мутаций, кроме T315I. Однако дазатиниб необходимо с осторожностью назначать больным с гипертонической болезнью. Учитывая сопутствующее заболевание — гипертоническую болезнь, данной больной была начата терапия нилотинибом.

К моменту начала терапии нилотинибом у пациентки при исследовании кариотипа Ph'-хромосома определялась в 100 % метафаз, отсутствовала полная клинико-гематологическая ремиссия. На сегодняшний день продолжительность терапии нилотинибом у данной пациентки составляет 6 мес., сохраняется стабильная клинико-гематологическая ремиссия, получен полный цитогенетический ответ. По данным КТ легких отмечается практически полная резорбция имевшихся ранее участков альвеолярно-интерстициальной инфильтрации легочной ткани по типу «матового стекла», практически полностью исчезли усиление и деформация легочного рисунка за счет инфильтрации парасептального и внутридолькового интерстиция. За весь период лечения нилотинибом перерывов не потребовалось, поскольку пациентка отмечает хорошее самочувствие и переносимость лекарства.

И наконец, последний случай, о котором мы имеем лишь краткую информацию.

Пациент К.А.А., 40 лет. Диагноз ХМЛ, ХФ, высокая группа риска прогрессии был установлен в сентябре 2006 г. на основании изменений картины периферической крови с умеренным сдвигом лейкоцитарной формулы влево и гипертромбоцитозом до $2400 \times 10^9/\text{л}$, а также выявления Ph'-хромосомы. Через 2 мес. после установления диагноза было начато лечение иматинибом в дозе 400 мг/сут, успешно продолжавшееся в течение года. Жалоб и побочных эффектов терапии не наблюдалось. Однако к февралю 2008 г. (на 13-м месяце лечения) у больного появилась субфебрильная температура и одышка при физических нагрузках. При обследовании были исключены инфекционные осложнения. Выполненная КТ легких выявила изменения легочной ткани по типу «матового стекла», усиление и деформацию легочного рисунка. От дальнейшего обследования, лечения и наблюдения в специализированном учреждении пациент отказался.

Конечно, это клиническое наблюдение не является показательным примером лекарственно-индуцированного пневмонита, связанного с терапией иматинибом. Однако наша цель — обратить внимание врачей на возникающие жалобы пациентов, чтобы разобраться в их причинах и правильно диагностировать возникающую патологию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанная выше редкая патология органов дыхания относится к группе интерстициальных заболеваний легких, число которых на сегодняшний день более 150. Все они, несмотря на этиологические различия, включая неизвестные причины, имеют одну общую особенность — поражают интерстициальную ткань легких, включая проходящие в ней сосуды. Интерстициальные заболевания легких, несмотря на этиологические различия, имеют сходную клиническую, рентгенологическую и гистологическую картину.

Согласно международной классификации, интерстициальная пневмония, так же как и пневмонит, имеет пять степеней тяжести. Пневмонит I степени характеризуется бессимптомным течением и выявляется только при радиологическом исследовании (рентгенография, КТ). II степень сопровождается появлением симптоматики, не влияющей на активную жизнедеятельность. Наличие характерной клинической картины с нарушениями показателей газообмена и активности жизнедеятельности свидетельствует о развитии пневмонита III степени тяжести. IV степень — угрожающее жизни состояние, требующее вспомогательной вентиляции легких. Смерть от пневмонита считается V степенью токсичности [14].

При гистологическом исследовании обычно обнаруживают чередование воспалительных инфильтратов и фиброзных полей. Рентгенологическую картину нельзя использовать как основу дифференциальной диагностики, поскольку она идентична не только при большинстве интерстициальных заболеваний легких, но и при некоторых болезнях, не входящих в эту группу. Результаты КТ с высоким разрешением более специфичны и требуют динамического контроля. Не менее важными этапами дифференциальной диагностики являются исследование газов крови, бронхоскопия с гистологическим исследованием легкого (4–6 различных участков) и БАЛ. Полученный материал обязательно направляют на бактериологическое, вирусологическое и иммунологическое исследования.

Механизм развития интерстициальных заболеваний легких сложен и имеет ряд особенностей. Считается, что в основе патогенеза лежит иммунокомплексная реакция, ведущую роль в которой играют Т-лимфоциты и цитокины. В ответ на повреждение альвеолоцитов развивается острый альвеолит. Если он не разрешается, воспаление распространяется на интерстициальную ткань и проходящие в ней капилляры и, в конечном итоге, приводит к пневмосклерозу, деформации альвеол и диффузионной способности легких [15].

Лечение лекарственно-индуцированного пневмонита заключается в прекращении контакта с аллергеном (в данном случае — прекращение специфической терапии иматинибом) с целью уменьшить изменения в легких и улучшить ФВД, назначении преднизолона 1 мг/кг/сут в течение 2–4 нед. Затем дозу постепенно снижают до минимальной, поддерживающей удовлетворительные показатели ФВД. Если в дальнейшем контакт с аллергеном исключен, необходимости в постоянном приеме глюкокортикостероидов нет [15].

Нами продемонстрировано редкое осложнение терапии иматиниба мезилатом у больных хроническим миелолейкозом. Два из них развились после второго года терапии има-

тинибом при хорошей переносимости лечения на первых этапах. Другие же отмечались в течение первых месяцев терапии, когда особенно важен постоянный прием ИТК для достижения оптимального ответа. К сожалению, не было проведено комплексного обследования каждого из пациентов, включая фибробронхоскопию с гистологическим исследованием легкого, БАЛ, исследование ФВД, газов крови. Полученные данные позволили бы подтвердить гипотезу о механизме развития лекарственно-индуцированного пневмонита и накопить больше знаний в этом вопросе. Однако всем пациентам была выполнена КТ легких в динамике, прослежена взаимосвязь возникшего интерстициального поражения легких с приемом/отменой иматиниба, а также эффективность кортикостероидной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи показывают актуальность анализа признаков токсичности на разных сроках терапии. Внимательное отношение к возникающим нежелательным явлениям при терапии иматинибом у больных ХМЛ, а также проведение дифференциальной диагностики с заболеваниями, имеющими сходную клиническую картину, позволяют своевременно выявлять, диагностировать и купировать как частые, так и редкие побочные эффекты. Своевременная смена тактики лечения ХМЛ при развитии осложнений, влияющих на жизнедеятельность, поможет избежать частых и длительных перерывов в лечении из-за токсичности и, как следствие, повысит эффективность лечения с целью достичь наилучших результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. O'Brien S.G., Guilhot F.G., Goldmann G.V. et al. International randomized study interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). *Blood* 2008; 112: 76 [abs. 186].
2. Deininger M.N. Chronic myeloid leukemia. Management of early stage disease. *J. Hematol. Am. Soc. Hematol.* 2005: 174–82.
3. Guilhot F.G., Roy L., Millot F. Update of first-line in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Hematology, education program of the 11 congress of EHA, Amsterdam, the Netherlands, June 15–18, 2006: 93–7.*
4. Kantarjian H., Sawyers C., Hochhaus A. et al.; International STI571 CML Study Group. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 645–52.
5. Туркина А.Г., Хорощко Н.Д., Круглов С.С. и др. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом: Пособие для врачей. М., 2005.
6. Drucker B.J., Talpaz M., Resta D. et al. Efficacy and safety of specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1031–7.
7. Bergeron A., Bergot E., Vilela G. et al. Hypersensitivity pneumonitis related to imatinib mesylate. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4271–2.
8. Rosado M.F., Donna E., Ahn Y.S. Challenging problems in advanced malignancy: case 3. Imatinib mesylate-induced interstitial pneumonitis. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3171–3.
9. Ma C.X., Hobday T.J., Jett J.R. Imatinib mesylate-induced interstitial pneumonitis. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 1578–9.
10. 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* 2004; 18: 645–6.
11. Isshiki I., Yamaguchi K., Okamoto S. Interstitial pneumonitis during imatinib therapy. *Br. J. Haematol.* 2004; 125: 420.
12. Hideaki Yamasawa, Yukihiko Sugiyama, Masashi Bando, Shoji Ohno. Drug-Induced Pneumonitis Associated with Imatinib Mesylate in a Patient with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration* 2008; 75: 350–4.
13. Rajda J., Pradvumna D. Phatak. Reversible Drug-Induced interstitial Pneumonitis Following Imatinib Mesilate Therapy. *Am. J. Hematol.* 2005; 79: 79–82.
14. Colevas A., Setser A. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0 is the new standard for oncology clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(14S): 6098.
15. Фаучи Э., Браунвальд Ю., Иссельбахер К. и др. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. М.: Практика — Мак-Гроу-Хилл, 2002; 2: 1725, 1764–8.