

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.24-02:615.2/3

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ

Н. А. Кароли¹, А. П. Ребров¹, А. А. Рощина¹, Р. Н. Стешенко², А. С. Букия²

¹Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского; ²пульмонологическое отделение ГУЗ Саратовская областная клиническая больница с патолого-анатомическим центром

Интерес к проблеме лекарственных поражений в целом и легких в частности обусловлен возможностью выявления четкого этиологического фактора с перспективой его устранения и предотвращения прогрессирования болезни. Однако диагностировать заболевание легких, индуцированное лекарствами, не всегда просто из-за отсутствия специфических клинических и морфологических проявлений. В данном клиническом наблюдении рассматривается связь развития интерстициального поражения легких с применением метотрексата в высокой дозе (30 мг в неделю) при болезни Крона. Описанный случай подчеркивает необходимость регулярного контроля состояния респираторной системы у больных, получающих терапию метотрексатом, и настороженность относительно риска развития альвеолита у данной категории пациентов. Важна осведомленность самих больных о возможных побочных эффектах метотрексата, в том числе со стороны дыхательной системы.

Ключевые слова: лекарственные поражения легких, метотрексат

IATROGENIC LUNG DISEASES

N.A. Karoli¹, P.A. Rebrov¹, A.A. Roshchina², R.N. Steshenko², A.S. Bukiya²

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University; ²Saratov Regional Clinical Hospital

The interest in iatrogenic diseases in general and those of lungs in particular is due to the possibility of elucidating and eliminating their etiological factors for the prevention of progression of pathological changes. However, diagnostics of such conditions is hampered by the lack of their specific clinical and morphological manifestations. The present study considers the relationship between interstitial lung lesions and the use of high doses of methotrexate (30 mg/week) for the treatment of Crohn's disease. The authors emphasize the necessity of regular monitoring the state of the respiratory system in methotrexate-treated patients and vigilance over the risk of alveolitis in such patients. The awareness of the patients of the possible side effects of methotrexate therapy is of primary importance.

Ключевые слова: lung lesions, methotrexate

Интерес к проблеме лекарственных поражений в целом и легких, в частности обусловлен возможностью выявления четкого этиологического фактора с перспективой его устранения и предотвращения прогрессирования болезни. Вместе с тем диагностировать заболевание легких, индуцированное лекарствами, не всегда просто из-за отсутствия специфических клинических и морфологических проявлений [1].

Метотрексат становится причиной интерстициального пневмонита примерно у 3% больных, получающих лечение по поводу неоплазий и неопухолевых состояний [2]. Впервые метотрексат как причина острого поражения легких у 7 детей с лейкозом был описан A. Clarysse и соавт. в 1969 г. [3]. При морфологическом исследовании биоптата ткани легкого были обнаружены признаки интерстициального воспаления с гранулематозом. Отмена препарата, назначение кортикостероидов обеспечили обратное развитие лекарственной болезни у 6 детей; 1 ребенок умер при нарастающей дыхательной недостаточности. Ежегодно в литературе появляется до 100—200 сообщений о токсичности метотрексата у больных с разными типами опухолей, лейкемией, ревматоидным артритом [4]. Ятрогенные последствия применения метотрексата проявляются, как правило, при длительном лечении, однако имеются случаи поражения легких и через несколько недель от начала терапии. Тяжесть течения не зависит от длительности приема и недельной дозы препарата, отражая истинно идиосинкразические

взаимосвязи. Большое значение имеют иммунопатологические процессы, нарушающие аэрогематический барьер и связанные с течением основного заболевания (ревматоидный артрит, опухоли, воспалительные заболевания кишечника).

При морфологическом исследовании ткани легкого нередко определяются признаки васкулита [5]; в 20% случаев регистрируются явления эозинофильного васкулита и гранулематоз [6]. При тяжелом течении болезни появляются интерстициальный отек, диффузное альвеолярное повреждение, гиалиновые мембраны. Особенностью морфологических изменений, индуцированных метотрексатом, являются диспластические изменения эпителия, прежде всего гиперплазия пневмоцитов второго порядка, что указывает на риск злокачественной трансформации у таких больных. В эксперименте у животных с легочным фиброзом, индуцированным метотрексатом, наблюдается повышение активности фактора роста фибробластов при снижении экспрессии факторов, угнетающих апоптоз, что указывает также на высокий риск появления клеток со свойствами атипии. Дифференциальная диагностика интерстициального пневмонита, вызванного метотрексатом, особенно трудна у лиц с онкологическими заболеваниями из-за частого присоединения бронхолегочной инфекции, во многом неотличимой по клинико-рентгенологическим и лабораторным проявлениям от лекарственной реакции [7]. Метотрексат сам может

стимулировать рост оппортунистической флоры за счет иммуносупрессии [8]. Важным критерием диагностики поражения легких, вызванного метотрексатом, является эозинофильная пневмония, в том числе по типу синдрома Леффлера с гранулематозом, совпадающая с периодом лечения этим препаратом, возникающая более чем у половины больных и спонтанно исчезающая после прекращения приема препарата [9].

Как правило, поражение легких, вызванное метотрексатом, хорошо поддается лечению умеренными дозами преднизолона [10]. Положительная динамика наблюдается у большинства (85%) больных, в том числе и без остаточных явлений в виде фиброза. Быстро прогрессирующий фиброз с фатальной дыхательной недостаточностью наблюдается редко [11]. Повторное применение метотрексата у большинства (60—70%) больных приводит к рецидиву патологических изменений в легких с более тяжелым течением, чем при его первоначальном применении.

Приводим клиническое наблюдение за пациентом с лекарственным поражением легких. Описанный случай демонстрирует высокий риск развития лекарственного повреждения легких у пациента с иммуноопосредованным заболеванием кишечника на фоне бесконтрольного применения высоких доз метотрексата и положительный эффект своевременной интенсивной терапии глюкокортикостероидами.

Больной Г., 21 год, поступил в ГУЗ Саратовская областная клиническая больница с патолого-анатомическим центром 23.07 с жалобами на выраженную одышку смешанного характера, ярко-красную незудящую сыпь на коже лица, шеи, туловища, верхних конечностей, повышение температуры тела до 37,2°C. С учетом тяжести состояния, обусловленной нарастающей дыхательной недостаточностью (SpO₂ 74%), больной был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Из анамнеза известно, что с детского возраста отмечается патология кишечника, проявляющаяся частой диареей с патологическими примесями в кале (кровь, слизь), не диагностированная в течение длительного времени и осложнившаяся в 2001 г. кишечной непроходимостью. По этому поводу выполнена резекция толстой кишки (илеоцекальный угол), причем диагноз по-прежнему не был верифицирован. После оперативного вмешательства относительно благоприятное состояние пациента сохранялось на протяжении 6 лет, однако с 2007 г. вновь стала доминировать кишечная симптоматика: боль в животе, частый стул (до 10—12 раз в сутки) с патологическими примесями, появились трещины заднего прохода, кондиломы, отмечался постоянный субфебрилитет. Клинически был установлен диагноз неспецифического язвенного колита, впервые назначен преднизолон (25 мг/сут) и сульфосалазин (6 г/сут). На фоне иммуносупрессивной терапии отмечалась некоторая положительная динамика клинических, лабораторных показателей активности заболевания, однако при попытках снижения дозы преднизолона отмечалось возобновление указанной выше симптоматики; постепенно течение заболевания стало принимать непрерывно рецидивирующий характер. Последнее обострение началось в конце декабря 2009 г., когда диарея стала ежедневной, стала беспокоить выраженная боль в животе, постоянно присутствовала кровь в кале. В апреле 2010 г. пациент проходил обследование в ГНЦ колопроктологии в Москве, в результате диагноз был изменен на болезнь Крона. Проводилась высокодозовая иммуносупрессивная терапия преднизолоном и азатиоприном, антибактериальная терапия, а в качестве базисной терапии назначен метотрексат в дозе 30 мг (по 10 мг 3 раза в неделю) и преднизолон (60 мг/сут) внутрь. На фоне ле-

чения симптомы заболевания полностью купировались. Постепенно больной начал снижать дозу преднизолона (до 10 мг/сут к июлю 2010 г.); при этом доза метотрексата оставалась прежней. Несмотря на достижение ремиссии болезни Крона (частота стула не более 2 раз в сутки), с мая 2010 г. пациент стал отмечать постепенно нарастающую одышку, снижение толерантности к физической нагрузке, в июне появился малопродуктивный кашель. Одышка неуклонно прогрессировала и к середине июля 2010 г. стала беспокоить уже в покое, тогда же появилась эритематозная сыпь на лице и туловище, температура тела стала повышаться до 38,3°C. Накануне госпитализации у больного лихорадка приняла гектический характер (39,8°C), одышка достигла степени удушья, при рентгенографии выявлены признаки двустороннего интерстициального поражения легочной ткани (рис. 1, см. вклейку). С диагнозом «внебольничная двусторонняя пневмония» 23.07.10 пациент был транспортирован в Саратов и по тяжести состояния госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При осмотре больной нормального телосложения, отмечаются гиперемия, отечность лица, эритематозные зудящие пятна на коже лица, груди, плеч. При пальпации живота умеренная болезненность по ходу сигмовидной кишки. Дыхание поверхностное, частота дыхательных движений 30 в минуту, тахикардия 115 в минуту, температура тела 37,2°C. При аускультации в нижнебоковых отделах грудной клетки справа и слева определяется базальная крепитация. В общем анализе крови обращали на себя внимание умеренный лейкоцитоз (13,4 · 10⁹/л), легкая анемия (Hb 109 г/л), повышение СОЭ до 25 мм/ч. Показатели газового состава крови (pCO₂ 35,8 мм рт. ст., pO₂ 49,2 мм рт. ст.) свидетельствовали о наличии артериальной гипоксемии при значительном снижении сатурации гемоглобина кислородом (SpO₂) до 82% при дыхании комнатным воздухом. По результатам рентгенологического исследования отмечалась отрицательная динамика в виде прогрессирующего увеличения объема поражения в легких (рис. 2, см. вклейку). Назначена антибактериальная терапия цефалоспорином III поколения (4 г/сут) парентерально.

С учетом признаков прогрессирующей дыхательной недостаточности со снижением SpO₂, выраженных интерстициальных изменений в легких, по данным рентгенографии, на фоне впервые назначенной терапии метотрексатом в высокой дозе (30 мг в неделю) поражение легких было расценено как интерстициальное поражение легочной ткани лекарственного генеза (индуцированное метотрексатом), осложненное дыхательной недостаточностью. Поражение кожи расценено как аллергический дерматит в связи с усилением выраженности кожных изменений после каждого приема метотрексата. Применение метотрексата было прекращено. На фоне постоянной оксигенотерапии (3—4 л/мин) проводили пульс-терапию преднизолоном (300 мг внутривенно капельно трехкратно), однако одышка по-прежнему сохранялась, парциальное содержание кислорода в венозной крови продолжало снижаться (pO₂ 45,5 мм рт. ст.).

При спирографии выявлены рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания (жизненная емкость легких 66%, объем форсированного выдоха за 1 с 74% от должного, индекс Тиффно 111%), а при компьютерной томографии высокого разрешения обнаружены двусторонняя мелкоочаговая диссеминация в субкортикальных и наддиафрагмальных отделах, интерстициальные изменения по типу матового стекла (рис. 3, см. вклейку), что подтверждало наличие двустороннего альвеолита и целесообразность даль-

нейшего использования системных глюкокортикостероидов (ГКС) в качестве средства патогенетической терапии.

С учетом сохраняющихся признаков дыхательной недостаточности (а именно артериальной гипоксемии) на фоне продолжающейся оксигенотерапии решено было увеличить однократную дозу преднизолона для проведения пульс-терапии до 1000 мг, назначить системные ГКС перорально в дозе 40 мг/сут. После проведенной пульс-терапии 1000 мг преднизолона отмечалась очевидная положительная динамика: одышка, кашель не беспокоили, рО₂ повысилось до 60 мм рт. ст., SpO₂ увеличилось до 92% при дыхании комнатным воздухом, нормализовалась температура тела. Начали снижение дозы преднизолона до 30 мг/сут. Признаков нарастания дыхательной недостаточности не отмечалось, повысилась толерантность к физическим нагрузкам, рентгенологически отмечалась положительная динамика (рис. 4, см. вклейку).

При очередной плановой госпитализации через 20 дней (25.08.10) жалоб на нарушение деятельности дыхательной и пищеварительной систем больной не предъявлял. Аускультативно дыхание везикулярное, крепитация исчезла, частота дыхательных движений 17 в минуту, SpO₂ 97—98% при дыхании комнатным воздухом, что свидетельствовало о нормальной оксигенации крови. Показатели спирографии также существенно возросли: жизненная емкость легких 92%, объем форсированного выдоха за 1 с 97% от должного, индекс Тиффно 104%. Лабораторные маркеры неспецифического воспаления (С-реактивный белок, циркулирующие иммунные комплексы, фибриноген) оставались в пределах нормы. Рентгенологическая динамика соответствовала полному рассасыванию интерстициальных изменений в легких, на месте которых остался несколько обогащенный бронхососудистый рисунок (рис. 5, см. вклейку). Было

решено снижать дозу преднизолона до 25 мг/сут с коррекцией базисной терапии болезни Крона в ГНЦ колопроктологии.

В приведенном клиническом наблюдении отмечается несомненная связь развития интерстициального поражения легких с применением метотрексата в высокой дозе (30 мг в неделю) по поводу болезни Крона. От момента назначения метотрексата в дозе 30 мг в неделю до дебюта легочного поражения прошло не более 5—6 нед. Купирование альвеолита стало возможным только после отмены метотрексата и проведения пульс-терапии преднизолоном (1000 мг внутривенно капельно) на фоне постоянной оксигенотерапии (3—4 л/мин). Положительный эффект выражался в стабилизации, а затем и купировании легочного процесса, что подтверждалось и клиническими, и лабораторно-инструментальными данными.

Описанный случай подчеркивает необходимость регулярного контроля функции внешнего дыхания у больных, получающих терапию метотрексатом, и осторожности относительно риска развития альвеолита у больных этой категории. Важна осведомленность самих больных о возможных побочных эффектах метотрексата, в том числе о нарушениях деятельности дыхательной системы. Рентгенологические признаки «метотрексатного легкого» не имеют специфических отличий от интерстициальных поражений легких другой этиологии. Своевременная отмена пульмонотоксического препарата и проведение интенсивной противовоспалительной терапии ГКС (не менее 1000 мг преднизолона внутривенно капельно) при выявлении признаков активного процесса в легких и прогрессирующей дыхательной недостаточности позволяет остановить или замедлить темпы альвеолярно-интерстициального повреждения легких и соответственно исхода в легочный фиброз.

Сведения об авторах:

Кароли Нина Анатольевна — д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии лечебного фак.

Ребров Андрей Петрович — д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной терапии лечебного фак.; e-mail: rebrov@sgu.ru

Рощина Анна Алексеевна — ассистент каф. госпитальной терапии лечебного фак.

Штещенко Руслан Николаевич — зав. пульмонологическим отд-нием.

Букия Анна Сосоевна — врач пульмонологического отд-ния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Интерстициальные болезни легких: Практ. руководство / Коган Е. А., Корнев Б. М., Попов Е. Н. и др.; под ред. Н. А. Мухина. М.: Литтерра; 2007.
2. Cottin V., Tubib J., Massonnet B. et al. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest* 1996; 109: 933—938.
3. Clarysse A. M., Cathey W. J., Cartwright G. E., Wintrobe M. M. Pulmonary disease complicating intermittent therapy with methotrexate. *J. A. M. A.* 1969; 209: 1861—1864.
4. Mommens V., Bpsquee L., D'Orio V. Clinical case of the month. Pulmonary toxicity due to gemcitabine for NSCLC with brain metastasis. *Rev. Med. Liege* 2003; 58 (3): 123—126.
5. Sugii S. Adverse effects of DMARDs in treatment of rheumatoid arthritis. *Nippon Rinsho* 2005; 63 (1): 566—572.
6. Tanaka N., Newell J. D., Brown K. K. et al. Collagen vascular disease-related lung disease: high-resolution computed tomography findings based on the pathologic classification. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2004; 28 (3): 351—360.
7. Fukui Y., Uchiyama R., Hosokawa T. et al. Case of drug-induced pneumonia followed by sequential bronchoalveolar lavage. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2004; 42 (8): 743—748.
8. Thomas E., Mazyad H., Olive P., Blotman F. Cytomegalovirus-induced pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with low dose methotrexate. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1997; 15: 583—584.
9. Clark G., Camus P., Frey J. G. Drug-induced lung disease in general practice. *Rev. Med. Suisse* 2005; 1 (23): 1549—1554.
10. Le Guillou F., Dominique S., Dubruille V. et al. Acute respiratory, 2003 distress-syndrome due to pneumonitis following intrathecal methotrexate administration. *Rev. Mal. Respir.* 2003; 20 (2, Pt 1): 273—277.
11. Bourezane Y., Salard D., Hoen B. et al. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. *Clin. Infect.* 1998; 27: 1321—1322.

Поступила 24.01.11

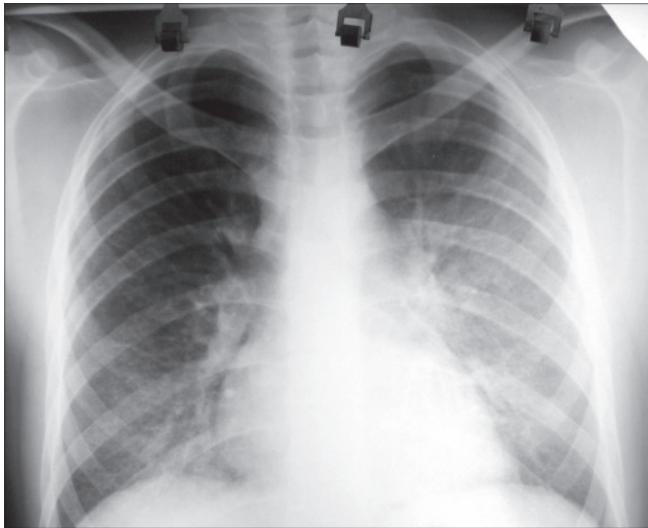


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной полости больного Г. от 22.07.10. Двустороннее интерстициальное поражение легочной ткани в средних и нижних зонах по типу мелкоочаговой диссеминации со слиянием очагов инфильтрации.

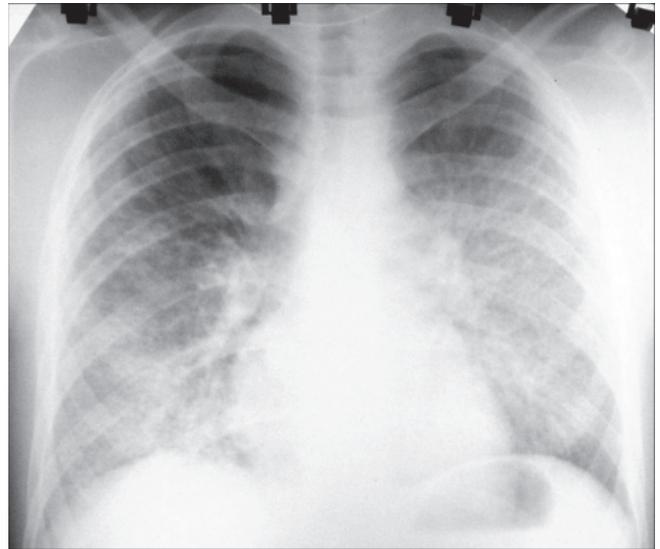


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной полости больного Г. от 23.07.10. Выраженные интерстициальные изменения в легких, имеющие диссеминированный характер со слиянием, формирование более плотных и обширных участков затемнения преимущественно в базальных отделах с двух сторон.

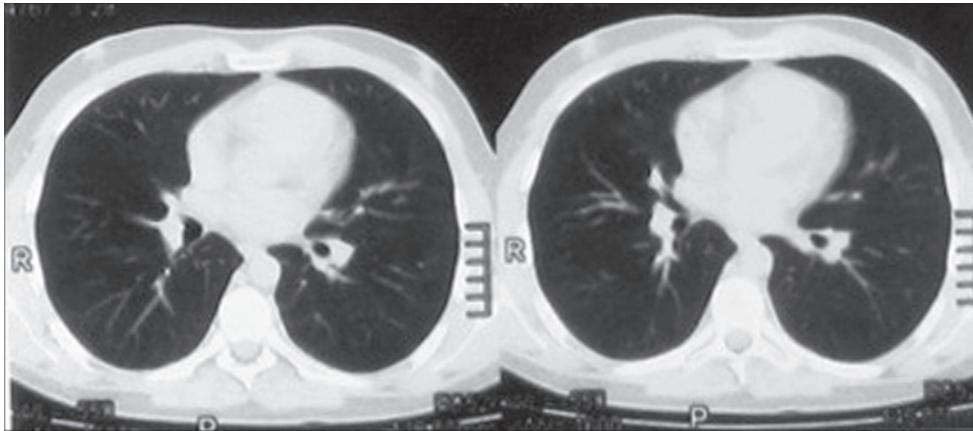


Рис. 3. Компьютерные томограммы органов грудной полости больного Г. Диффузные периваскулярные интерстициальные изменения с двух сторон со снижением прозрачности по типу матового стекла.

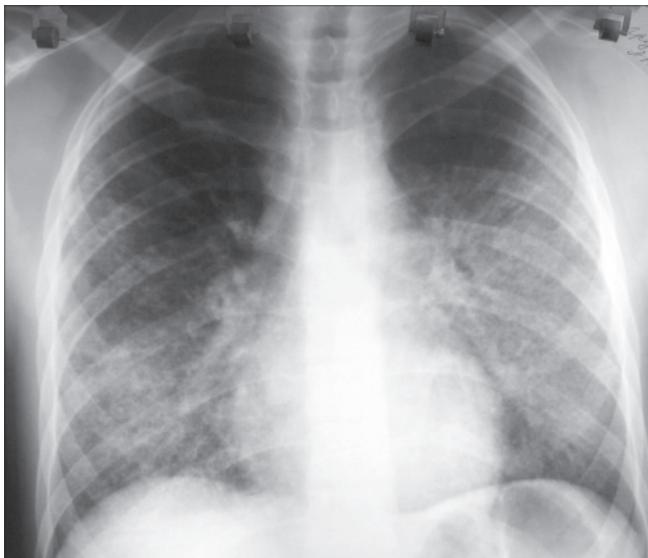


Рис. 4. Рентгенограмма органов грудной полости больного Г. от 24.07.10. Частичное рассасывание инфильтрации, некоторое повышение воздушности ткани легких в базальных отделах.

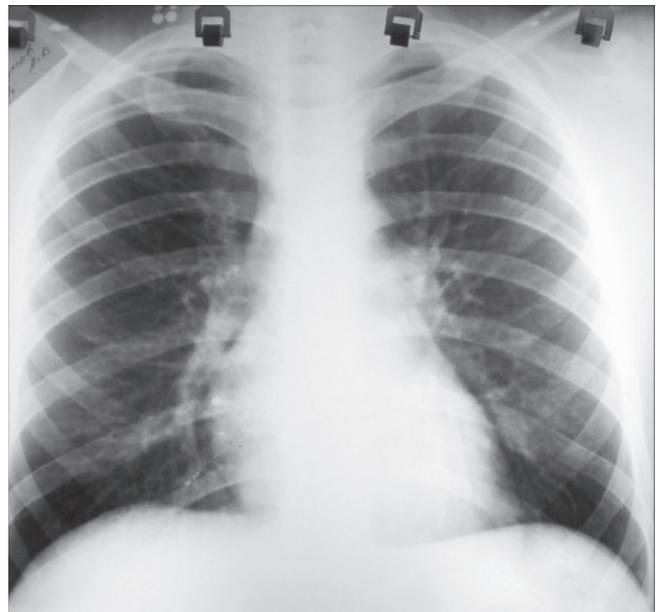


Рис. 5. Рентгенограмма органов грудной полости больного Г. от 26.08.10. Восстановление пневматизации легочной ткани.