

УДК 616.24-001+615.065+616-006.03+053.2

### В.М. ДЕЛЯГИН

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева МЗ РФ, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

## Пневмотоксические реакции в онкогематологической практике

**Делягин Василий Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинической физиологии, заведующий отделением функциональной диагностики, тел. (495) 287-65-70 (доб. 48-09), e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

*Лекарственно индуцированные поражения легких развиваются приблизительно у 10% онкологических больных, в ряде случаев приводя к летальному исходу. Реальная частота пневмотоксических реакций может быть больше. Лекарственная пневмотоксичность свойственна многим противоопухолевым препаратам. Возможны дозозависимые (обычно острые) и дозозависимые реакции. Острые реакции проявляются увеличением количества эозинофилов в крови и лаважной жидкости, эозинофильными инфильтратами в легких, отеком легких, респираторным дистресс-синдромом, выпотами в плевру. Отдаленные пневмотоксические реакции могут манифестировать спустя месяцы и годы после отмены препарата как интерстициальная пневмония с исходом в пневмофиброз. По нашему мнению, наиболее чувствительными являются функциональные методы исследования, выявляющие рестриктивные изменения, альвеолярно-капиллярный блок.*

**Ключевые слова:** легкие, побочное действие препаратов, дети, онкология.

### V.M. DELYAGIN

Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, 1 Samori Maschel St., Moscow, Russian Federation, 117997

## Pneumotoxic reactions in oncohematologic practice

**Delyagin V.M.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Clinical Physiology, Head of the Department of Functional Diagnostics, tel. (495) 287-65-70 (48-09), e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

*The drug-induced lung injuries develop in approximately 10% of cancer patients, in some cases leading to death. The real frequency of pneumotoxic reactions can be significantly larger. The drug pneumotoxicity is induced by a large number of anticancer drugs. Dose-dependent (usually sharp) and dose-independent reaction is possible. Acute reactions are characterized by the increased number of eosinophils in blood and in alveolar lavage fluid, eosinophilic infiltrates in lungs, pulmonary edema, respiratory distress syndrome, pleural effusion. The distant pneumotoxic reactions may occur after months or years after the drug use, such as interstitial pneumonia with the outcome to pulmonary fibrosis. In our opinion, the most sensitive are functional studies, revealing the restrictive changes and alveolar-capillary block.*

**Key words:** lungs, side effects of antineoplastic drugs, children, oncology.

Интенсивная химиотерапия в современной онко- и гематологии наряду с положительным эффектом обладает и целым рядом побочных действий, в том числе пневмотоксическим [1]. Лекарственно индуцированные поражения легких могут развиваться стремительно, приводя иногда в короткие сроки к летальному исходу, или проявляться спустя месяцы и годы после отмены препарата. Клиническая картина пневмотоксических реакций неспецифична, требуется исключение инфекций, наслаивающихся на иммунокомпрометированных пациентов. Особую группу составляют пациенты отделений трансплантации гемопоэтических

стволовых клеток (ТГСК). Нет лабораторных или инструментальных исследований, которые бы однозначно указывали на пневмотоксическую реакцию. Однозначность трудно найти даже при гистологических исследованиях. Считается, что токсические поражения легких развиваются приблизительно у 10% онкологических больных [2], являясь в ряде случаев причиной смерти [3]. Но с учетом неспецифичности пневмотоксических реакций и недостаточного знакомства врачей с этим видом осложнений частота лекарственно индуцированных поражений легких может быть значительно больше.

Токсические поражения легких могут вызвать многие препараты [4], клиническая, инструментальная и лабораторная манифестация этих реакций вариабельна. Возможны дозозависимые и дозозависимые поражения легких. В последнем случае имеет значение кумулятивная доза препарата. В частности вероятность поражения легких при лечении блеомицином резко возрастает при общей дозе препарата более 450 Ед, а при превышении кумулятивной дозы в 550 Ед отмечается 10%-ная летальность [5]. При острой пневмотоксичности возможны эозинофилия в периферической крови, лаважной жидкости, эозинофильные инфильтраты в легких, респираторный дистресс-синдром, выпоты в плевру, отек легкого, снижение диффузионной способности легких [6]. Острая реакция на цитозар известна как «цитозаровое легкое» (рис. 1).

**Рисунок 1.**  
**Обзорная рентгенограмма в прямой проекции**



*Примечание: легочный рисунок нечеткий, прозрачность легочных полей снижена, контур средостения «размыт» за счет слияния с легочными полями пониженной прозрачности, синусы не визуализируются, затенены. Картина соответствует двустороннему интерстициальному отеку легких, двустороннему гидротораксу*

На 4 августа 2014 г. 577 человек сообщили о побочных реакциях на цитозар, из них у 23 (3,99%) зарегистрирован отек легких. Во всех случаях длительность терапии была менее 1 месяца. Чаще это были лица мужского пола (79,14%). Из всех случаев цитозарового отека легких 29,16% приходится на детей и подростков в возрасте до 20 лет [7]. Отмена препарата с назначением кортикостероидов обычно приводит к улучшению состояния. В острых случаях эффективна пульс-терапия преднизолоном. Иногда при течении семиномы или лимфомы встречается редкий, но клинически значимый вариант блеомицинового пневмонита в виде узловых легочных поражений, напоминающих метастазы опухоли [8, 9], что требует биопсии для исключения рецидива или первичного злокачественного новообразования. Узловые элементы при пневмонитах, вызванных блеомицином, интерфероном, метотрексатом, митомицином, циклофосфамидом, хлорамбуцилом, нехимиотерапевтическими препаратами

(амиодарон, золото, нитрофурантоин), часто имеют гистологическую картину облитерирующего бронхоиолита с организующейся пневмонией [10]. Терминальный лекарственный пульмонит неотличим от идиопатического интерстициального пневмонита.

Отдаленные реакции протекают менее ярко. Непродуктивный кашель, одышка, лихорадка развиваются спустя недели, месяцы или даже годы после начала лечения. Вначале одышка и кашель появляются только при физической нагрузке, постепенно прогрессируя, сохраняясь непривычно долго после банальных респираторных инфекций. В промежутках между обострениями остается мелкое покашливание, чаще не фиксируемое пациентом и окружающими. Лихорадка непостоянная, не выражена, обычно субфебрильная, без ознобов. Аускультативно определяются сухие обструктивного характера хрипы. Присоединяется потеря массы тела. Для лекарственной пневмотоксичности не типичны изменения ногтей и фаланг пальцев по типу «часовых стеклов» и «барабанных палочек».

Нет рентгеновских признаков, специфических для отдельных химиотерапевтических препаратов. Результаты рентгенологических исследований длительное время остаются малозначимыми. Постепенно формируется диффузное инфильтративное поражение с альвеолярно-интерстициальным компонентом, сменяющееся фиброзом легких. Значительно более чувствительной является компьютерная томография (КТ), при которой изменения выявляются в 2 раза чаще, чем при обычном рентгеновском исследовании [11]. С изменениями на КТ хорошо коррелирует появление на ЭКГ высокого заостренного зубца Р.

Функциональные характеристики легких меняются раньше, чем рентгеновская картина. Первоначально снижается диффузионная способность легких, затем изменяются показатели легочных объемов, что позволяет рекомендовать исследование диффузионной способности легких для раннего выявления пневмотоксических реакций.

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) может быть одним из способов оценки раннего повреждения легких в ответ на химиотерапию, однако результаты таких исследований варьируют. Наибольшая польза от БАЛ в диагностике лекарственно ассоциированного поражения легких заключается в исключении инфекции.

По результатам гистологических исследований при лекарственных поражениях легких описывают выраженную воспалительную реакцию в интерстиции, отложение фибрина и коллагена в септальных перегородках, значительное увеличение атипичных пневмоцитов II типа при относительно меньшем числе клеток I типа. Пневмоциты II типа приобретают причудливый внешний вид. Ядерно-цитоплазматическое соотношение остается нормальным, в таких клетках нет учащения митоза. Таким образом, эти изменения не должны рассцениваться как местный злокачественный процесс. Цитологическая атипия может выявляться у пациентов, получающих бусульфан, но не имеющих клинических, рентгенологических или патологоанатомических признаков поражения легких. Следовательно, цитологическая атипия доказывает наличие лекарственного воздействия, но не является критерием токсичности. Ремоделирование легких может прогрессировать до тяжелого фиброза с легочной гипертензией и дыхательной недостаточностью.



Вероятность лекарственного поражения легких увеличивается при сочетанной или предшествующей радиотерапии, применении нескольких химиотерапевтических препаратов, предшествующем заболевании легких, поражении почек, ингаляций кислородом в высокой концентрации. Последнее создает трудности при анестезии и в послеоперационном периоде [12, 13]. Неизвестно, через какое время после воздействия блеомицина вдыхание высоких концентраций кислорода предрасполагает к развитию блеомициновой токсичности. В частности воздействие в течение 6 предшествующих мес. следует расценивать как высокий риск, хотя опасность может существовать за месяцы и годы до этого периода.

Несмотря на общность многих клинико-инструментальных и гистологических проявлений пневмотоксических реакций в ответ на химиотерапевтические средства, есть ряд особенностей.

**Азатиоприн** — частый компонент многих схем комбинированной химиотерапии при злокачественных новообразованиях, васкулитах, аутоиммунной патологии. Азатиоприн метаболизируется до 6-меркаптопурина, который нередко приводит к интерстициальному пневмониту. Многие пациенты получают одновременно и другие препараты, которые, возможно, способствуют поражению легких [14].

**Бусульфан** применяется перед ТГСК. Средний период времени от начала лечения до появления признаков дыхательных нарушений составляет примерно 3,5 года (8 мес. — 10 лет). Но бусульфановая пневмотоксичность может развиваться уже через 6 недель от начала лечения (частота 2,5-43%) [15]. Одышка, лихорадка и кашель начинаются не так остро, как при большинстве других токсических лекарственных поражениях легких. Симптомы в первые проявляются спустя месяцы после прекращения терапии. Даже при отмене препарата и назначении кортикостероидов у большинства продолжается прогрессирование легочного поражения, ведущее к летальному исходу. При рентгенографии грудной клетки у пациентов с бусульфановой токсичностью выявляется комбинированный альвеолярно-интерстициальный инфильтративный процесс, более тяжелый, чем при других вариантах химиотерапевтического поражения легких. Это, вероятно, связано с высокой степенью десквамации поврежденных эпителиальных клеток в альвеолярное пространство. Внутриальвеолярные массы настолько выражены, что картина напоминает альвеолярный протеиноз. Указанная форма альвеолярного протеиноза более резистентна к терапевтическому БАЛ, чем идиопатический вариант. На 10.2012 известно о 6 случаях альвеолярного протеиноза из 2614 заявленных побочных реакций на бусульфан [16, 17].

**Метотрексат** входит в комбинированные схемы лечения новообразований, широко используется в терапии незлокачественных заболеваний [18]. Метотрексатовый пневмонит может манифестировать через несколько дней или недель от начала лечения, значительно реже симптомы проявляются через несколько месяцев или лет [19]. Примерно у 30% пациентов, по данным биопсии легких, выявляются плохо сформированные гранулемы, нетипичные для других форм химиотоксичности. По данным рентгенографии грудной клетки обычно по всем легочным полям выявляется гомогенная инфильтрация. Не менее чем у 10% больных с метотрексатовой пневмотоксичностью встречается выпот в плевральные полости. Легочная токсичность

в ответ на метотрексат, по-видимому, не зависит от дозы. При применении метотрексата особенно важно исключение оппортунистических инфекций, прежде всего пневмоцистной [20].

**Митомицин С** используется в лечении опухолей мочевого пузыря, рака легких, метастатического рака молочной железы, рака прямой кишки, злокачественных новообразований пищевода и метастатических опухолей печени. Симптоматология, рентгено- и гистологические признаки митомицин-индуцированного пневмонита обычно схожи с таковыми при побочных действиях других алкилирующих агентов. Помимо митомицин-индуцированного пневмонита возможна микроангиопатическая гемолитическая анемия с нарушением функции почек и некардиогенным отеком легких. В большинстве случаев побочные эффекты развиваются между 6 и 12 мес. от начала приема митомицина С, но они описаны и через несколько мес. после прекращения лечения. Примерно у половины пациентов развивается респираторный дистресс-синдром. Гистологически в легких и почках наблюдаются микроангиопатические изменения с гиперплазией интимы артериол вплоть до полной окклюзии, выраженная ядерная атипия клеток капилляров и фибриновые тромбы в капиллярах.

**Флударабин** широко применяется в лечении лимфопролиферативных заболеваний. Частота легочной токсичности оценивается в 8,6% [21]. У больных развивается одышка уже на 3-й день после 1 курса химиотерапии, хотя описано и более позднее начало симптомов. При рентгенографии грудной клетки выявляются или интерстициальные или смешанные интерстициально-альвеолярные инфильтраты, возможны множественные очаговые образования. Большинство пациентов, по-видимому, положительно отвечают на отмену препарата и кортикостероидную терапию [22].

**Циклофосфамид** широко применяется при химиотерапии онкогематологических заболеваний и солидных опухолей, а также при васкулитах. Частота циклофосфамидного пневмонита неизвестна, так как сложно однозначно указать на один фактор при наличии общей иммуносупрессии, других химиопрепаратов, инфекции, радиотоксичности [23]. Клинические признаки циклофосфамидной пневмотоксичности включают одышку, лихорадку, кашель, нарушения газообмена, инфильтраты паренхимы, утолщение плевры. Возможны 2 варианта циклофосфамидного поражения легких. Первый — ранний пневмонит (первые полгода лечения). Эта форма болезни, как правило, отвечает на отмену препарата. Пневмонит с поздним началом развивается через месяцы и годы после лечения, приводит к прогрессирующему фиброзу легких и двустороннему утолщению плевры. При таком варианте эффект от отмены циклофосфамида минимален. Не доказана четкая связь между легочным поражением и дозой препарата.

**Цитозин арабинозид (ара-Ц)** представляет собой цитотоксический препарат, который применяется для индукции ремиссии при остром лейкозе и других онкогематологических заболеваниях до проведения трансплантации костного мозга. Интенсивные режимы, включающие ара-Ц, были связаны с молниеносным фатальным некардиогенным отеком легких. Гистологически при ара-Ц-легочной токсичности выявляются выраженные внутриальвеолярные протеиноподобные отложения без клеточной атипии и моноклеарная инфильтрация, которые описаны и при других цито-

токсических препаратах. У 13-28% пациентов развивается респираторный дистресс-синдром; почти у половины — в течение месяца после завершения курса лечения ара-Ц [24]. Токсическая реакция на цитозин во многом определяется генетически [25].

### Заключение

Нами представлен очень небольшой список противоопухолевых препаратов, способных вызвать пневмотоксические реакции. На самом деле таких препаратов множество. Легкие в значительной степени подвержены повреждающему действию различных химиотерапевтических препаратов. Спектр пневмотоксических реакций разнообразен, их манифестация зависит от сопутствующих внешних

факторов и, видимо, существенно определяется генетически. Врач должен знать классические химиотерапевтические препараты и описанные легочные осложнения, а также быть осторожным в отношении новых препаратов, которые могут иметь побочные эффекты в отношении функции легких. Диагностика химиотерапия-ассоциированного поражения легких остается построенной на процессе исключения, в частности типичных и атипичных инфекций, а также рецидивирования основного злокачественного заболевания у иммунокомпрометированных пациентов. Во многих случаях химиотерапия-ассоциированное поражение легких может положительно отвечать на отмену повреждающего агента и на значение кортикостероидной терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Limper A. Chemotherapy induced lung diseases / Clin. Chest Med., 2004. — 25. — P. 53-64.
2. Limper A. Drug induced lung disease: new developments. In: Braunwald E. (Ed.) Harrison's online. New York, The MacGraw Hill Companies; 2000. Available at: <http://harrisons.accessmedicine.com>. Accessed on 9 January 2004.
3. Limper A., Rosenow E. Drug-induced pulmonary disease. In: Murray J., Nadel J. (Ed.) Textbook of respiratory medicine. Philadelphia, W.B. Saunders Company, Inc., 2000. — P. 1971-1994.
4. Scinner R., Kaplan R., Nathan P. The science of survivorship: moving from risk to risk reduction renal and pulmonary late effects of cancer therapy // Sem. Oncology, 2013. — Vol. 40. — P. 757-773.
5. Wolkowicz J., Sturgeon M., Rawji M., Chan C. Bleomycin-induced pulmonary function abnormalities // Chest, 1992. — Vol. 101. — P. 97-101.
6. Попова Е.Н. Лекарственно-индуцированные поражения легких // Атмосфера. — 2007. — № 2 (25). — С. 3-7.
7. Review: Could cytosar cause increased permeability pulmonary edema? <http://www.ehealthme.com/ds/cytosar-u/increased-permeability+pulmonary+edema>
8. Santrach P., Askin F., Wells R., Azizkhan R., Merten D. Nodular form of bleomycin-related pulmonary injury in patients with osteogenic sarcoma // Cancer, 1989. — Vol. 64. — P. 806-811.
9. Cohen M., Austin J., Smith-Vaniz A., Lutzky J., Grimee M. Nodular bleomycin toxicity // Am. J. Clin. Pathol., 1989. — Vol. 92. — P. 101-104.
10. Myers L. Pathology of drug-induced lung disease. In: Katzenstein A., Askin F. (Eds.) Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 2nd edition. Philadelphia, W.B. Saunders. 1990. — P. 97-127.
11. Jules-Elysee K., White D. Bleomycin-induced pulmonary toxicity // Clin. Chest Med., 1990. — Vol. 11. — P. 1-20.
12. Ingrassia T., Ryu J., Trastek V., Rosenow E. Oxygen-exacerbated bleomycin pulmonary toxicity // Mayo Clin. Proc., 1991. — Vol. 66. — P. 173-178.
13. Goldiner P., Carlon G., Cvitkovic E., Schweizer O., Howland W. Factors influencing postoperative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin // BMJ. — 1978. — Vol. 1. — P. 1664-1667.
14. Kumar V., Abbas A., Aster J. The Lung. In: Robbins and Cotran Pathology Basis of Disease, Saunders, 2015. — P. 669-726.
15. Mertens A., Yasni Y., Liu Y., Stovall M., Hutchinson R., Ginsberg J., Sklar C., Robinson L. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the childhood cancer survivors study // Cancer. — 2002. — Vol. 95 (11). — P. 2431-41.
16. Bedrossian C., Luna M., Conklin R. et al. Alveolar proteinosis as a consequence of immunosuppression // Hum. Pathol., 1980. — Vol. 11. — P. 527-535. <http://medsfacts.com/study-BUSULFAN-causing-ALVEOLAR%20PROTEINOSIS.php>
17. Watanabe K., Sueishi K., Tanaka K., Nagata N., Hirose N., Shigematsu N., Miake S., Yoshida M. Pulmonary alveolar proteinosis and disseminated atypical mycobacteriosis in a patient with busulfan lung // Acta pathol. Jpn., 1990. — Vol. 40 (1). — P. 63-66.
18. Hallowell R., Horton M. Methotrexate interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: spontaneous and drug induced // Drugs, 2014. — Vol. 74 (4). — P. 443-450
19. Hasan F., Mark E. A 28-year-old man with increasing dyspnea, dry cough, and fever after chemotherapy for lymphoma // N Engl J Med, 1990. — Vol. 323. — P. 737-747.
20. Cannus P., Kudoh S., Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy // BJC. — 2004. — Vol. 91. — (Supp 2) S18-S23.
21. Helman Jr. DL., Byrd J., Ales N., Shor A. Fludarabine-related pulmonary toxicity: a distinct clinical entity in chronic lymphoproliferative syndromes // Chest, 2002. — Vol. 122 (3). — P. 785-790.
22. Garg S., Garg M., Basmaji N. Multiple pulmonary nodules: an unusual presentation of fludarabine pulmonary toxicity: case report and review of literature // Am. J. Hematology. — 2002. — Vol. 70. — P. 241-245.
23. Meyer K., Decker C., Baughman R. Toxicity and monitoring of immunosuppressive therapy used in systemic autoimmune diseases // Clinics Chest Med., 2011. — Vol. 31 (3). — P. 565-588.
24. Jehn J., Goldel N., Rienmauller R., Willmanns W. Noncardiogenic pulmonary edema complicating intermediate and high-dose Ara C treatment for relapsed acute leukemia. // Med Oncol Tumor Pharmacother, 1988. — Vol. 5 (1). — P. 41-47.
25. Bhatla D., Gerbing R., Alonzo T., Conner H., Ross J., Meshinchi S., Zhai X., Zamzow T., Mehta P., Geoger H., Perentesis J., Davies S. Cytidine deaminase genotype and toxicity of cytosine arabinoside therapy in children with acute myeloid leukemia // Br. J. Haematol. — 2009. — Vol. 144 (3). — P. 388-394.

## ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848