



Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: распространенность, некоторые препараты и механизмы их воздействия. Часть 2*

Н. В. ОРЛОВА¹, О. Д. ОСТРОУМОВА², Е. В. ШИХ³, С. В. СМЕРДИН⁴, Е. В. РЕБРОВА³, В. А. ДЁ²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, РФ

⁴ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Проанализировано 49 источников литературы о нежелательных лекарственных реакциях, возникающих при терапии противоопухолевыми препаратами. Представлены данные о пневмотоксичности и ее клинических проявлениях для таких противоопухолевых препаратов, как блеомицин, бусульфид, циклофосфамид, хлорамбуцил, метотрексат, производные нитрозомочевины, таксаны, при этом механизмы развития поражения легких не совсем ясны, что требует дальнейших исследований. Для профилактики лекарственно-индуцированного поражения легких необходима информированность практикующих врачей разных специальностей, прежде всего терапевтов, ревматологов, клинических иммунологов, пульмонологов, фтизиатров, онкологов, ввиду неспецифичности симптомов лекарственно-индуцированного поражения легких и применения противоопухолевых лекарственных средств не только при развитии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные поражения легких, противоопухолевые препараты, пневмотоксичность, нежелательные лекарственные реакции

Для цитирования: Орлова Н. В., Остроумова О. Д., Ших Е. В., Смердин С. В., Реброва Е. В., Дё В. А. Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: распространенность, некоторые препараты и механизмы их воздействия. Часть 2 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 8. – С. 54-60. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-54-60>

Lung Injury Induced by Antitumor Drugs: Prevalence, Certain Drugs and Their Mechanisms of Action. Part 2*

N. V. ORLOVA¹, O. D. OSTROUMOVA², E. V. SHIKH³, S. V. SMERDIN⁴, E. V. REBROVA³, V. A. DYO²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Moscow, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article analyzes 49 publications on adverse drug reactions occurring during therapy with antitumor drugs. It presents data on pneumotoxicity and its clinical manifestations for such anticancer drugs as bleomycin, busulfan, cyclophosphamide, chlorambucil, methotrexate, nitrosourea derivatives, and taxanes, while the mechanisms of lung injury are not entirely clear and require further research. The prevention of drug-induced lung injury requires raising awareness among practicing physicians of different specialties, primarily general practitioners, rheumatologists, clinical immunologists, pulmonologists, phthisiologists, and oncologists due to non-specific manifestations of drug-induced lung injury and the use of antitumor drugs for other diseases apart from cancer.

Key words: drug-induced lung injury, antineoplastic drugs, pneumotoxicity, adverse drug reactions

For citations: Orlova N.V., Ostroumova O.D., Shikh E.V., Smerdin S.V., Rebrova E.V., Dyo V.A. Lung injury induced by antitumor drugs: prevalence, certain drugs and their mechanisms of action. Part 2. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 8, P. 54-60. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-8-54-60>

Для корреспонденции:

Остроумова Ольга Дмитриевна
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Correspondence:

Olga D. Ostroumova
Email: ostroumova.olga@mail.ru

Лекарственно-индуцированные поражения легких (ЛИПЛ) составляют 10% всех ятрогенных осложнений [17]. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) со стороны органов дыхания могут встречаться при применении лекарственных средств (ЛС) из

разных фармакологических групп. Одной из групп ЛС, наиболее часто сопровождающихся НЛР, в том числе со стороны дыхательной системы, являются противоопухолевые препараты. На современном этапе развития онкологической помощи происхо-

* Обзор «Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: диагностика, особенности клинического течения, факторы риска, дифференциальный диагноз, лечение, профилактика. Часть 1» опубликован в номере 7-2021 стр. 55-62.

* The Review of Lung Injury Induced by Antitumor Drugs: Diagnosis, Features of the Clinical Course, Risk Factors, Differential Diagnosis, Treatment, and Prevention. Part 1 was published in Iss. 7, 2021, pp. 55-62

дит активное внедрение новых эффективных ЛС, включая инновационные иммунотерапевтические и таргетные препараты, что объясняет актуальность изучения НЛР. Противоопухолевые ЛС характеризуются высокой токсичностью, низкой избирательностью, небольшой шириной терапевтического действия и выраженностью побочных эффектов при использовании терапевтических доз [38]. Рост количества НЛР также связан с тем, что увеличивается продолжительность жизни онкологических пациентов, значительно возросло количество используемых ЛС, а также увеличивается продолжительность воздействия цитотоксических агентов [28].

По частоте развития НЛР со стороны дыхательной системы находятся на 3-м месте после поражения кожи и органов пищеварения. Популяционное исследование показало, что частота дыхательной недостаточности, обусловленной ЛИПЛ, составила 6,6 на 100 тыс. пациенто-лет [16]. Летальность, связанная с легочными токсическими эффектами высокодозной химиотерапии, достигала до 3% [23]. По некоторым оценкам исследователей, ту или иную форму легочных НЛР обнаруживали от 1 до 50% всех пациентов, получавших противоопухолевые ЛС, хотя частота их возникновения варьировала в зависимости от конкретного ЛС, дозы и других факторов [7, 10, 20]. Так, частота легочных НЛР при применении моноклональных антител против иммунных контрольных точек – ингибиторов PD1 – составляла 1-5%, при лечении блеомицином она увеличивалась до 10%, а при терапии кармустином в дозе 600-800 мг/м² достигала 50% [23, 39].

Учитывая, что риск развития ЛИПЛ зависит от множества факторов и информация порой неоднозначная, а применение противоопухолевых средств уже давно вышло за границы онкологии, мы посчитали необходимым в представленном обзоре рассмотреть **противоопухолевые препараты, способные вызывать ЛИПЛ.**

Блеомицин

Блеомицин – противоопухолевый антибиотик, выделенный из штамма *Streptomyces verticillus* в 1966 г. [32], который сегодня успешно применяется для лечения различных злокачественных новообразований, преимущественно зародышевых опухолей и лимфомы Ходжкина. По мнению многих авторов, основным ограничением терапии блеомицином являлась возможность развития угрожающего жизни интерстициального легочного фиброза (также называемого фиброзирующим альвеолитом) у 10% пациентов, получающих препарат [11, 34, 45]. К другим, менее распространенным формам поражения легких относятся организующая пневмония и гиперчувствительный пневмонит [11]. Противоопухолевый эффект блеомицина уникален и, как полагали, связан с образованием одно- и двухцепочечных разрывов ДНК комплексом блеомицина, ионов железа и молекулярного кислорода [11, 26]. Считалось, что блеомицин инактивируется *in vivo* ферментом

блеомицингидролазой, цитозольной аминопептидазой, которая обладает более низкой активностью в коже и легких. При этом механизм повреждения легких, вызванного блеомицином, не совсем ясен, но, вероятно, мог бы включать компоненты окислительного повреждения, относительный дефицит деактивирующего фермента блеомицин-гидролазы, генетическую восприимчивость и выработку воспалительных цитокинов. По данным ряда авторов, окислительное повреждение легких представляется важным в патофизиологии повреждения легких и антиоксиданты могут улучшить этот процесс [45]. В исследованиях описано влияние уровня железа в крови на токсичность препарата. Так, истощение железа хелаторами снижало токсичность блеомицина как *in vitro*, так и *in vivo*, вероятно, вторично по отношению к снижению продукции свободных радикалов [29, 45].

Бусульфан

Бусульфан – цитостатическое ЛС алкилирующего действия, которое ранее использовалось для лечения хронического миелолейкоза, но в настоящее время препарат входит в подготовительную схему терапии перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГХТ). Бусульфан один из первых цитотоксических препаратов, у которого зафиксирована легочная токсичность, включающая: острое повреждение легких, хронический интерстициальный фиброз и альвеолярное кровоизлияние [36, 41]. Симптомы поражения легких, по данным разных авторов, встречались менее чем у 8% пациентов, получающих бусульфан, а частота развития легочной токсичности была одинакова у детей и взрослых [9, 18, 22, 46]. Большинство ранних данных у пациентов, получавших только бусульфан по поводу хронического миелолейкоза, состояли из единичных сообщений о случаях развития поражения легочной ткани [36, 41]. Однако так как бусульфан в настоящее время применяется в виде комбинированной терапии с другими миелосупрессивными химиотерапевтическими препаратами и/или лучевой терапии, до начала ГХТ определить, какой из препаратов вызвал легочную токсичность, не всегда удается. Согласно современным данным, частота развития легочной токсичности на фоне терапии бусульфана в составе комбинированной терапии была различной, а интерпретация осложнялась конкурирующими причинами легочной токсичности [8, 15, 33, 37, 46], в частности цитомегаловирусным пневмонитом.

Циклофосфамид

Циклофосфамид – это алкилирующее средство, которое используется в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами для лечения различных злокачественных процессов. Он также обладает иммуносупрессивными свойствами и все чаще используется для лечения некоторых аутоиммунных заболеваний либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с глюкокортикостероидами.

Длительное применение циклофосфамида связано с множеством значительных побочных эффектов, таких как выпадение волос, лейкопения, геморрагический цистит, бесплодие, развитие вторичных злокачественных новообразований и пневмотоксичность. Гистологические данные, наблюдаемые у пациентов с легочной токсичностью циклофосфамида, неспецифичны. Как отмечали A. Segura et al. (2001), характерной картиной являлось наличие атипичных клеток в альвеолярном и бронхиальном эпителии, гиперплазия пневмоцитов II типа, а также интерстициальный и альвеолярный отек и фиброз [43]. Ряд авторов наблюдали диффузное повреждение альвеол, организующую пневмонию (облитерирующий бронхиолит) и альвеолярное кровоизлияние, а также картину, неотличимую от обычного интерстициального пневмонита [13, 47, 48]. Среди пациентов с поздним развитием легочной токсичности наблюдалась картина плевропаренхиматозного фиброэластоза, поражающего верхний и боковой отделы плевры [3, 5, 12, 19].

Исходно препарат циклофосфамид считался нетоксичным для легких, так как он метаболизируется в печени и в меньшей степени в легких до токсичных метаболитов – 4-гидроксициклофосфамида, акролеина и фосфорамиды. При этом часть исследователей указывали, что легочная ткань может различаться по своей способности локально метаболизировать циклофосфамид, а восприимчивость к индуцированному циклофосфамидом фиброзу легких у человека может зависеть от генетических различий в местном метаболизме легочных ЛС [31].

Хлорамбуцил

Хлорамбуцил – алкилирующее химиотерапевтическое средство, которое применялось в основном для лечения хронического лимфолейкоза, однако может использоваться и в качестве иммуносупрессивного средства при рефрактерных аутоиммунных и воспалительных состояниях, таких как ревматоидный артрит и саркоидоз. В то время как легочная токсичность других алкилирующих химиотерапевтических средств, таких как бусульфид и циклофосфамид, хорошо известна, индуцированное хлорамбуцилом повреждение легких встречается редко [35]. В обзоре литературы есть данные о единичных случаях поражения [11, 25]. Наиболее распространенной картиной повреждения легких у пациентов, получавших хлорамбуцил, являлись: хронический интерстициальный пневмонит, острая интерстициальная пневмония, легочный фиброз и организующаяся пневмония (облитерирующий бронхиолит) [11, 25, 44]. В исследованиях отмечено, что интерстициальное заболевание легких могло развиваться как во время приема хлорамбуцила, так и после его прекращения [11, 25, 44].

Современные клинические испытания хлорамбуцила более чем у 600 пациентов с онкогематологией не выявили ни одного случая пневмонита, индуцированного хлорамбуцилом [14, 44, 49], что может

быть связано с низкой частотой развития пневмотоксичности, а возможно, с недостаточным наблюдением за пациентами после завершения терапии и отсутствием информированности специалистов.

Метотрексат

Наиболее широко применяется в практике различных специалистов. Как показали ранние исследования, метотрексат, являясь аналогом витамина фолиевой кислоты, ингибировал клеточную пролиферацию, вызывая острый внутриклеточный дефицит некоторых фолиевых коферментов. Это ухудшало внутриклеточный транспорт одиночных углеродных групп и приводило к нарушению синтеза тимидина, ДНК и РНК. Помимо антипролиферативного действия, установлено, что метотрексат обладал противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [41]. Это позволило использовать его для лечения различных злокачественных новообразований, заболеваний соединительной ткани, а также псориаза. При этом также установлено, что метотрексат обладал и токсическим действием, поражая легкие, печень и костный мозг [24].

По данным ряда авторов, пневмотоксичность чаще всего возникала после нескольких недель – месяцев терапии низкими дозами метотрексата перорально, но могла возникать и после относительно кратковременного курса внутривенного или интратекального введения более высоких доз препарата [24, 30]. Так, по данным метаанализа, представленного еще в 2000 г., включавшего 123 случая метотрексатного пневмонита, около 50% из них возникали у пациентов, получавших терапию ревматоидного артрита (от 2,5 до 15 мг в неделю), около 20% возникали во время интенсификации/консолидации лечения лейкоза (от 20 до 80 мг в неделю), а 8% – у пациентов, получавших лечение от других злокачественных новообразований (от 15 до 1 400 мг в неделю) [24]. Точную частоту возникновения легочной токсичности метотрексата трудно оценить, что обусловлено комбинированной терапией метотрексатом с другими цитотоксическими препаратами, наличием у пациентов инфекционных заболеваний или основного патологического процесса, способных поражать легкие и плевру [47]. По данным большинства авторов, острая легочная токсичность развивалась у 1-8% пациентов, получающих метотрексат по поводу ревматических заболеваний, включая ревматоидный артрит, однако существуют мнения, что заболеваемость достигает 33% [21, 27, 40, 42].

По данным систематического обзора, представленного уже в 2009 г., включавшего 3 463 пациента с ревматоидным артритом, получавших метотрексат, у 84 пациентов (2%) развились проявления легочной токсичности, 15 из которых были случаи пневмонита, обусловленного метотрексатом (0,43%) [41]. Средняя продолжительность применения метотрексата составила 36,5 мес., а средняя доза – 8,8 мг/нед.

Производные нитрозомочевины

Производные нитрозомочевины, класс ДНК-алкилирующих агентов, включают кармустин (BCNU), ломустин (CCNU) и фотемустин. Легочная токсичность была описана после лечения всеми этими препаратами [4].

Производные нитрозомочевины использовались преимущественно для лечения лимфомы, опухолей головного мозга и меланомы, при которых лечение длительное. Кармустин и ломустин также применялись в однократных дозах или кратковременных курсовых схемах при трансплантации ГХТ в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами [2].

После проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток у пациентов возникал синдром идиопатической пневмонии (ИПС), который представлял собой гетерогенную группу неинфекционных заболеваний, связанных с поражением легких, имеющих общие патологические проявления интерстициального пневмонита и/или диффузного повреждения альвеол. ИПС характеризовался широко распространенным альвеолярным повреждением, определяемым как помутнение на рентгенограмме грудной клетки или компьютерной томограмме. Клиническая картина обычно представляла собой острое начало, одышку и кашель, наличие или отсутствие лихорадки и быстрое прогрессирование до гипоксемии и дыхательной недостаточности [1]. При этом данные изменения можно интерпретировать и как поражения, обусловленные проводимой терапией, и как прогрессирование сопутствующих заболеваний органов дыхания, в том числе инфекционной этиологии.

Таксаны

Таксаны (паклитаксел и доцетаксел) относятся к цитостатическим ЛС растительного происхождения с широким спектром противоопухолевой активности. Эти ЛС, являясь митотическими ядами, влияют на пролиферацию раковой клетки путем блокирования внутриклеточного белка тубулина. Оба препарата были введены в клиническую онкологию в 1990-х гг.

Таксаны могут индуцировать повреждение легких с помощью различных механизмов. По мнению D. Bielopolski et al. (2017), наиболее характерно для паклитаксела или доцетаксела пневмотоксичность, интерстициальный пневмонит, которые развивались как в течение нескольких дней/недель после начала терапии, так и позже в ходе терапии [6]. В то же время интерстициальный пневмонит менее распространен при терапии набпаклитакселом и кабацитакселом (полусинтетические производные таксана), которые использовались для лечения рака предстательной железы [6].

Заключение

ЛИПЛ многообразны и могут вызываться большим количеством противоопухолевых препаратов из разных групп, что требует ранней диагностики и своевременной коррекции. А повышение информированности практикующих врачей разных специальностей о возможном развитии ЛИПЛ на фоне приема противоопухолевых ЛС, как следствие, должно способствовать их профилактике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahya V.N. Noninfectious Acute lung injury syndromes early after hematopoietic stem cell transplantation // *Clin. Chest Med.* – 2017. – № 38 (4). – P. 595.
2. Alessandrino E. P., Bernasconi P., Colombo A. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in hematological malignancies // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. – № 25. – P. 309.
3. Becker C. D., Gil J., Padilla M. L. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: an unrecognized or misdiagnosed entity? // *Mod. Pathol.* – 2008. – № 21. – P. 784.
4. Bertrand M., Wémeau-Stervinou L., Gauthier S. New toxicity of fotemustine: diffuse interstitial lung disease // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 2012. – № 139. – P. 277.
5. Beynat-Mouterde C., Beltramo G., Lezmi G. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a late complication of chemotherapy agents // *Eur. Respir. J.* – 2014. – № 44. – P. 523.
6. Bielopolski D., Evron E., Moreh-Rahav O. Paclitaxel-induced pneumonitis in patients with breast cancer: case series and review of the literature // *J. Chemother.* – 2017. – № 29. – P. 113.
7. Bonniaud P., Georges M., Favrolt N., Camus P. Drug-induced interstitial lung diseases // *Rev. Prat.* – 2014. – № 64. – P. 951.
8. Bredeson C., LeRademacher J., Kato K. et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation // *Blood.* – 2013. – № 122. – P. 3871.
9. Brockstein B. E., Smiley C., Al-Sadir J., Williams S. F. Cardiac and pulmonary toxicity in patients undergoing high-dose chemotherapy for lymphoma and breast cancer: prognostic factors // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. – № 25. – P. 885.

REFERENCES

1. Ahya V.N. Noninfectious Acute lung injury syndromes early after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Chest Med.*, 2017, no. 38 (4), pp. 595.
2. Alessandrino E.P., Bernasconi P., Colombo A. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.*, 2000, no. 25, pp. 309.
3. Becker C.D., Gil J., Padilla M.L. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: an unrecognized or misdiagnosed entity? *Mod. Pathol.*, 2008, no. 21, pp. 784.
4. Bertrand M., Wémeau-Stervinou L., Gauthier S. New toxicity of fotemustine: diffuse interstitial lung disease. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2012, no. 139, pp. 277.
5. Beynat-Mouterde C., Beltramo G., Lezmi G. Pleuroparenchymal fibroelastosis as a late complication of chemotherapy agents. *Eur. Respir. J.*, 2014, no. 44, pp. 523.
6. Bielopolski D., Evron E., Moreh-Rahav O. Paclitaxel-induced pneumonitis in patients with breast cancer: case series and review of the literature. *J. Chemother.*, 2017, no. 29, pp. 113.
7. Bonniaud P., Georges M., Favrolt N., Camus P. Drug-induced interstitial lung diseases. *Rev. Prat.*, 2014, no. 64, pp. 951.
8. Bredeson C., LeRademacher J., Kato K. et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2013, no. 122, pp. 3871.
9. Brockstein B.E., Smiley C., Al-Sadir J., Williams S.F. Cardiac and pulmonary toxicity in patients undergoing high-dose chemotherapy for lymphoma and breast cancer: prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.*, 2000, no. 25, pp. 885.

10. Camus P. Interstitial lung disease from drugs, biologics, and radiation. *Interstitial Lung Disease*, 5th. Eds.: Schwarz M., King T.E. Jr. - People's Medical Publishing House-USA, Shelton CT. - 2011. - 637 p.
11. Camus P. The drug-induced respiratory disease website. www.pneumotox.com (Accessed on June 23, 2017).
12. Camus P, von der Thüsen J, Hansell D. M., Colby T. V. Pleuroparenchymal fibroelastosis: one more walk on the wild side of drugs? // *Eur. Respir. J.* - 2014. - № 44. - P. 289.
13. Cao T. M., Negrin R. S., Stockerl-Goldstein K. E., Johnston L. J., Shizuru J. A., Taylor T. L., Rizk N. W., Wong R. M., Blume K. G., Hu W. W. Pulmonary toxicity syndrome in breast cancer patients undergoing BCNU-containing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* - 2000. - № 6 (4). - P. 387-394.
14. Catovsky D., Richards S., Matutes E. et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial // *Lancet.* - 2007. - № 370. - P. 230.
15. Copelan E. A., Hamilton B. K., Avalos B. et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI // *Blood.* - 2013. - № 122. - P. 3863.
16. Dhokarh R., Li G., Schmickl C. N., Kashyap R., Assudani J., Limper A. H., Gajic O. Drug-associated acute lung injury: a population-based cohort study // *Chest.* - 2012. - P. 845.
17. Dormann H., Muth-Selbach U., Krebs S., Criegee-Rieck M., Tegeder I., Schneider H. T., Hahn E. G., Levy M., Brune K., Geisslinger G. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalization // *Drug Safety.* - 2000. - № 22 (2). - P. 161-168.
18. Fernandez H. F., Tran H. T., Albrecht F. et al. Evaluation of safety and pharmacokinetics of administering intravenous busulfan in a twice-daily or daily schedule to patients with advanced hematologic malignant disease undergoing stem cell transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* - 2002. - № 8. - P. 486.
19. Frankel S. K., Cool C. D., Lynch D. A., Brown K. K. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity // *Chest.* - 2004. - № 126. - 2007.
20. Fujimoto D., Kato R., Morimoto T., Shimizu R., Sato Yu., Kogo M., Ito J., Teraoka Sh., Nagata K., Nakagawa A., Otsuka K., Tomii K. Characteristics and prognostic impact of pneumonitis during systemic anti-cancer therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *PLoS One.* - 2016. - P. 11.
21. Grove M. L., Hassell A. B., Hay E. M., Shadforth M. F. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice // *QJM.* - 2001. - № 94. - P. 309.
22. Hänel M., Kröger N., Sonnenberg S., et al. Busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as high-dose conditioning regimen in patients with malignant lymphoma // *Ann. Hematol.* - 2002. - № 81. - P. 96.
23. Ho V. T., Weller E., Lee S. J., Alyea E. P., Antin J. H., Soiffer R. J. Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* - 2001. - № 7(4). - P. 223-229.
24. Imokawa S., Colby T. V., Leslie K. O., Helmers R. A. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients // *Eur. Respir. J.* - 2000. - № 15. - P. 373-381.
25. Kalambokis G., Stefanou D., Arkoumani E., Tsianos E. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia following chlorambucil treatment for chronic lymphocytic leukemia // *Eur. J. Haematol.* - 2004. - № 73. - P. 139.
26. Kim H. Y., Hwang J. H., Chang Y.-W., Moon J. Y. Pulmonary Complications of Antineoplastic Agents: Era of Targeted Therapy // *ECR.* - 2013. - № 1230. - P. 1-30.
27. Kinder A. J., Hassell A. B., Brand J., Brownfield A., Grove M., Shadforth M. F. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions // *Rheumatology (Oxford).* - 2005. - № 44. - P. 61-66.
28. Kreisman H., Wolkove N. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy // *Semin Oncol.* - 1992. - № 19. - P. 20.
29. Kubo K., Azuma A., Kanazawa M., Kameda H., Kusumoto M., Genma A., Saijo Y., Sakai F., Sugiyama Y., Tatsumi K., Dohi M., Tokuda H., Hashimoto S., Hattori N., Hanaoka M., Fukuda Y. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries // *Respir. Invest.* - 2013. - № 51. - P. 260-277.
30. Le Guillou F., Dominique S., Dubruille V. et al. Acute respiratory distress syndrome due to pneumonitis following intrathecal methotrexate administration // *Rev. Mal. Respir.* - 2003. - № 20. - P. 273.
10. Camus P. Interstitial lung disease from drugs, biologics, and radiation. *Interstitial Lung Disease*, 5th. Eds.: Schwarz M., King T.E. Jr. People's Medical Publishing House-USA, Shelton CT. 2011. 637 p.
11. Camus P. The drug-induced respiratory disease website. www.pneumotox.com (Accessed on June 23, 2017).
12. Camus P, von der Thüsen J, Hansell D.M., Colby T.V. Pleuroparenchymal fibroelastosis: one more walk on the wild side of drugs? *Eur. Respir. J.*, 2014, no. 44, pp. 289.
13. Cao T.M., Negrin R.S., Stockerl-Goldstein K.E., Johnston L.J., Shizuru J.A., Taylor T.L., Rizk N.W., Wong R.M., Blume K.G., Hu W.W. Pulmonary toxicity syndrome in breast cancer patients undergoing BCNU-containing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2000, no. 6 (4), pp. 387-394.
14. Catovsky D., Richards S., Matutes E. et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, no. 370, pp. 230.
15. Copelan E.A., Hamilton B.K., Avalos B. et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood*, 2013, no. 122, pp. 3863.
16. Dhokarh R., Li G., Schmickl C.N., Kashyap R., Assudani J., Limper A.H., Gajic O. Drug-associated acute lung injury: a population-based cohort study. *Chest*, 2012, pp. 845.
17. Dormann H., Muth-Selbach U., Krebs S., Criegee-Rieck M., Tegeder I., Schneider H.T., Hahn E.G., Levy M., Brune K., Geisslinger G. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalization. *Drug Safety*, 2000, no. 22 (2), pp. 161-168.
18. Fernandez H.F., Tran H.T., Albrecht F. et al. Evaluation of safety and pharmacokinetics of administering intravenous busulfan in a twice-daily or daily schedule to patients with advanced hematologic malignant disease undergoing stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2002, no. 8, pp. 486.
19. Frankel S.K., Cool C.D., Lynch D.A., Brown K.K. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. *Chest*, 2004, no. 126, 2007.
20. Fujimoto D., Kato R., Morimoto T., Shimizu R., Sato Yu., Kogo M., Ito J., Teraoka Sh., Nagata K., Nakagawa A., Otsuka K., Tomii K. Characteristics and prognostic impact of pneumonitis during systemic anti-cancer therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *PLoS One*, 2016, pp. 11.
21. Grove M.L., Hassell A.B., Hay E.M., Shadforth M.F. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *QJM*, 2001, no. 94, pp. 309.
22. Hänel M., Kröger N., Sonnenberg S., et al. Busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as high-dose conditioning regimen in patients with malignant lymphoma. *Ann. Hematol.*, 2002, no. 81, pp. 96.
23. Ho V.T., Weller E., Lee S.J., Alyea E.P., Antin J.H., Soiffer R.J. Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2001, no. 7 (4), pp. 223-229.
24. Imokawa S., Colby T.V., Leslie K.O., Helmers R.A. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur. Respir. J.*, 2000, no. 15, pp. 373-381.
25. Kalambokis G., Stefanou D., Arkoumani E., Tsianos E. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia following chlorambucil treatment for chronic lymphocytic leukemia. *Eur. J. Haematol.*, 2004, no. 73, pp. 139.
26. Kim H.Y., Hwang J.H., Chang Y.W., Moon J.Y. Pulmonary Complications of Antineoplastic Agents: Era of Targeted Therapy. *ECR*, 2013, no. 1230, pp. 1-30.
27. Kinder A.J., Hassell A.B., Brand J., Brownfield A., Grove M., Shadforth M.F. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, no. 44, pp. 61-66.
28. Kreisman H., Wolkove N. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. *Semin Oncol.*, 1992, no. 19, pp. 20.
29. Kubo K., Azuma A., Kanazawa M., Kameda H., Kusumoto M., Genma A., Saijo Y., Sakai F., Sugiyama Y., Tatsumi K., Dohi M., Tokuda H., Hashimoto S., Hattori N., Hanaoka M., Fukuda Y. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir. Invest.*, 2013, no. 51, pp. 260-277.
30. Le Guillou F., Dominique S., Dubruille V. et al. Acute respiratory distress syndrome due to pneumonitis following intrathecal methotrexate administration. *Rev. Mal. Respir.*, 2003, no. 20, pp. 273.

31. Lee M.-Y., Yoon S. Y., Kim K. H., Lee N., Kim H. Y., Hwang J. H., Jong-Ho Won J.-H. Pulmonary toxicities of molecular targeted antineoplastic agents: a single-center 10-year experience // *Korean J. Intern. Med.* – 2021. – P. 1-10.
32. Meadors M., Floyd J., Perry M. C. Pulmonary toxicity of chemotherapy // *Semin Oncol.* – 2006. – № 33. – P. 98.
33. Orchard P. J., Fasth A. L., Le Rademacher J. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis // *Blood.* – 2015. – № 126. – P. 270.
34. O'Sullivan J. M., Huddart R. A., Norman A. R., Nicholls J., Dearnaley D. P., Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours // *Ann. Oncology.* – 2003. – Vol. 14, № 1. – P. 91-96.
35. Ozkan M., Dweik R. A. Drug-induced lung disease // *Cleveland Clin. J. Med.* – 2001. – № 68 (9). – P. 782-795.
36. Panoskaltis-Mortari A., Griese M., Madtes D. K. et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – № 183. – P. 1262.
37. Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A. et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – № 33. – P. 1265.
38. Remesh A. Toxicities of anticancer drugs and its management // *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* – 2012. – № 1. – P. 2-12.
39. Robert C., Ribas A., Wolchok J. D., Hodi F. S., Hamid O., Kefford R., Weber J. S., Joshua A. M., Hwu W.-J., Gangadhar T. C., Patnaik A., Dronca R., Zarour H., Joseph R. W., Boasberg P., Chmielowski B., Mateus Ch., Postow M. A., Gergich K., Ellassais-Schaap J., Li X. N., Iannone R., Ebbinghaus Sc. W., Kang S. P., Daud A. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial // *Lancet.* – 2014. – № 9948. – P. 1109-1117.
40. Rosenow 3rd E. C. Drug-induced pulmonary disease // *Dis. Mon.* – 1994. – № 40. – P. 253-310.
41. Salliot C., van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research // *Ann. Rheum Dis.* – 2009. – № 68. – P. 1100.
42. Saravanan V., Kelly C. Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* – 2006. – № 45. – P. 787.
43. Segura A., Yuste A., Cercos A. et al. Pulmonary fibrosis induced by cyclophosphamide // *Ann. Pharmacother.* – 2001. – № 35. – P. 894.
44. Shafqat H., Olszewski A. J. Chlorambucil-induced acute interstitial pneumonitis // *Case Rep. Hematol.* – 2014. – e575417.
45. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis // *Chest.* – 2001. – № 120. – P. 617.
46. Ulrickson M., Aldridge J., Kim H. T. et al. Busulfan and cyclophosphamide (Bu/Cy) as a preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma: a single-institution experience // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2009. – № 15. – P. 1447.
47. Wei-I L., Hissaria P. Drug-Induced Interstitial Lung Disease // *Indian J. Rheumatology.* – 2021. – № 21. – P. 19-26.
48. Zarogoulidis P., Chatzaki E., Porpodis K., Domvri K., Hohenforst-Schmidt W., Goldberg E. P., Karamanos N., Zarogoulidis K. Inhaled chemotherapy in lung cancer: Future concept of nanomedicine // *Int. J. Nanomed.* – 2012. – № 7. – P. 1551-1572.
49. Zucca E., Conconi A., Laszlo D. et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – № 31. – P. 565.
31. Lee M.Y., Yoon S.Y., Kim K.H., Lee N., Kim H.Y., Hwang J.H., Jong-Ho Won J.H. Pulmonary toxicities of molecular targeted antineoplastic agents: a single-center 10-year experience. *Korean J. Intern. Med.*, 2021, pp. 1-10.
32. Meadors M., Floyd J., Perry M.C. Pulmonary toxicity of chemotherapy. *Semin Oncol.*, 2006, no. 33, pp. 98.
33. Orchard P.J., Fasth A.L., Le Rademacher J. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Blood*, 2015, no. 126, pp. 270.
34. O'Sullivan J.M., Huddart R.A., Norman A.R., Nicholls J., Dearnaley D.P., Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann. Oncology*, 2003, vol. 14, no. 1, pp. 91-96.
35. Ozkan M., Dweik R.A. Drug-induced lung disease. *Cleveland Clin. J. Med.*, 2001, no. 68 (9), pp. 782-795.
36. Panoskaltis-Mortari A., Griese M., Madtes D.K. et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, no. 183, pp. 1262.
37. Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A. et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J. Clin. Oncol.*, 2015, no. 33, pp. 1265.
38. Remesh A. Toxicities of anticancer drugs and its management. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.*, 2012, no. 1, pp. 2-12.
39. Robert C., Ribas A., Wolchok J.D., Hodi F.S., Hamid O., Kefford R., Weber J.S., Joshua A.M., Hwu W.-J., Gangadhar T.C., Patnaik A., Dronca R., Zarour H., Joseph R.W., Boasberg P., Chmielowski B., Mateus Ch., Postow M.A., Gergich K., Ellassais-Schaap J., Li X.N., Iannone R., Ebbinghaus Sc.W., Kang S.P., Daud A. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*, 2014, no. 9948, pp. 1109-1117.
40. Rosenow 3rd E.C. Drug-induced pulmonary disease. *Dis. Mon.*, 1994, no. 40, pp. 253-310.
41. Salliot C., van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann. Rheum Dis.*, 2009, no. 68, pp. 1100.
42. Saravanan V., Kelly C. Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, no. 45, pp. 787.
43. Segura A., Yuste A., Cercos A. et al. Pulmonary fibrosis induced by cyclophosphamide. *Ann. Pharmacother.*, 2001, no. 35, pp. 894.
44. Shafqat H., Olszewski A.J. Chlorambucil-induced acute interstitial pneumonitis. *Case Rep. Hematol.*, 2014, e575417.
45. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest*, 2001, no. 120, pp. 617.
46. Ulrickson M., Aldridge J., Kim H.T. et al. Busulfan and cyclophosphamide (Bu/Cy) as a preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma: a single-institution experience. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2009, no. 15, pp. 1447.
47. Wei-I L., Hissaria P. Drug-Induced Interstitial Lung Disease. *Indian J. Rheumatology*, 2021, no. 21, pp. 19-26.
48. Zarogoulidis P., Chatzaki E., Porpodis K., Domvri K., Hohenforst-Schmidt W., Goldberg E.P., Karamanos N., Zarogoulidis K. Inhaled chemotherapy in lung cancer: Future concept of nanomedicine. *Int. J. Nanomed.*, 2012, no. 7, pp. 1551-1572.
49. Zucca E., Conconi A., Laszlo D. et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J. Clin. Oncol.*, 2013, no. 31, pp. 565.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Орлова Наталья Васильевна
 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
 доктор медицинских наук, профессор.
 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
 Тел.: +7 (495) 674-48-68.
 E-mail: vrach315@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Natalia V. Orlova
 Pirogov Russian National Research Medical University,
 Doctor of Medical Sciences, Professor.
 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997.
 Phone: +7 (495) 674-48-68.
 Email: vrach315@yandex.ru

ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ,
125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 945-11-28.

Остроумова Ольга Дмитриевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой терапии и полиморбидной патологии.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Дё Валерия Анатольевна

ординатор кафедры терапии и полиморбидной патологии.
E-mail: devaleria97@mail.ru

ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ,
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2.

Ших Евгения Валерьевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики
внутренних болезней, директор Института
профессионального образования.
Тел.: +7 (495) 609-19-91.
E-mail: chih@mail.ru

Реброва Екатерина Владиславовна

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней.
Тел.: +7 (495) 609-14-00.
E-mail: katrina1987@rambler.ru

Смердин Сергей Викторович

ГБУЗ МО «Московский областной клинический
противотуберкулезный диспансер»,
доктор медицинских наук, профессор, главный врач.
141132, Московская область, Щелковский район,
д. Сукманиха, влад. 1Б.
Тел.: +7 (499) 978-02-43.
E-mail: smerdin_030@mail.ru

Russian Medical Academy of On-going Professional Education,
2/1, Build. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993.
Phone: +7 (495) 945-11-28.

Olga D. Ostoumova

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department of Therapy and Polymorbid Pathology.
Email: ostroumova.olga@mail.ru

Valeria A. Dyo

Resident of Department of Therapy and Polymorbid Pathology.
Email: devaleria97@mail.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.

Evgeniya V. Shikh

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department of Clinical Pharmacology
and Propedeutics of Internal Diseases,
Director of Professional Education Institute.
Phone: +7 (495) 609-19-91.
Email: chih@mail.ru

Ekaterina V. Rebrova

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
of Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics
of Internal Diseases.
Phone: +7 (495) 609-14-00.
Email: katrina1987@rambler.ru

Sergey V. Smerdin

Moscow Regional Clinical TB Dispensary,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Physician.
1b, Village of Sukmanikha, Schelkovsky Raion,
Moscow Region, 141132.
Phone: +7 (499) 978-02-43.
Email: smerdin_030@mail.ru

Поступила 23.01.2021

Submitted as of 23.01.2021