

Легочная цитотоксичность, индуцированная приемом блеомицина и метотрексата

Ж.В. Шейх¹, д. м. н., заведующая отделением компьютерной томографии;

А.О. Круцкевич², ординатор;

Н.С. Дребушевский², к. м. н., заведующий отделением лучевой и радиоизотопной диагностики;

С.Н. Швайко¹, к. м. н., заведующая отделением пульмонологии;

А.П. Дунаев², к. м. н., врач-рентгенолог отделения лучевой и радиоизотопной диагностики;

В.Г. Алексеев¹, д. м. н., профессор, заместитель главного врача по терапии

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»

Департамента здравоохранения г. Москвы,

2-й Боткинский пр-д, 5, Москва, 125284, Российская Федерация;

² ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр

им. А.И. Бурназяна» ФМБА России,

ул. Маршала Новикова, 23, Москва, 123098, Российская Федерация

Pulmonary cytotoxicity induced by bleomycin and methotrexate

Zh.V. Sheykh¹, MD, PhD, DSc, Chief of Computed Tomography Department;

A.O. Krutskevich², Resident Physician;

N.S. Drebushevskiy², MD, PhD, Chief of Department of Radiation and Radioisotope Diagnosis;

S.N. Shvayko¹, MD, PhD, Chief of Department of Pulmonology;

A.P. Dunaev², MD, PhD, Radiologist of Department of Radiation and Radioisotope Diagnosis;

V.G. Alekseev¹, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Physician-in-Chief for Therapy

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow City Health Department,

Vtoroy Botkinskiy proezd, 5, Moscow, 125284, Russian Federation;

² A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center,

Federal Medical-Biological Agency of Russia,

ul. Marshala Novikova, 23, Moscow, 123098, Russian Federation

Раннее выявление лекарственно-индуцированных поражений паренхимы легких часто бывает затруднено ввиду неспецифических клинико-рентгенологических проявлений. Обычно диагноз основывается на истории приема препарата, клинико-рентгенологической картине и исключении других причин поражения легочной ткани.

Чаще всего патологические изменения со стороны легких вызывают химиопрепараты. В целом приблизительно у 10% всех пациентов, получающих химиотерапию, развиваются патологические изменения легочной паренхимы. Основными химиопрепаратами, вызывающими поражение легких, являются блеомицин, метотрексат, кармустин, бусульфид и циклофосфамид.

Из всех методов обследования компьютерная томография является самым чувствительным методом определения лекарственно-индуцированной патологии легочной паренхимы, особенностей распределения и динамики ее развития.

Приведены данные литературы и 2 клинических наблюдения поражения легких, индуцированного приемом блеомицина и метотрексата.

Введение

Лекарственные поражения легких (лекарственно-ассоциированные ятрогении) возникают в результате побочных эффектов

препаратов, которые используются для лечения и профилактики заболеваний. Они могут быть обусловлены разнообразными сочетаниями нескольких факто-

Early detection of drug-induced pulmonary parenchymal injuries is often hampered by nonspecific clinical and X-ray manifestations. The diagnosis is usually based on a history of drug use, clinical and X-ray presentation, and exclusion of other causes of lung tissue injury.

Chemical preparations most commonly cause pathological pulmonary changes. Overall, about 10% of all patients receiving chemotherapy develop pathological changes in the lung parenchyma. The main chemical preparations causing lung injury are bleomycin, methotrexate, carmustine, busulfan, and cyclophosphamide.

Out of all examination techniques, computed tomography is most sensitive in determining the presence, specific features, and trends in the development of drug-induced pulmonary parenchymal disease.

The paper gives the data available in the literature and 2 clinical observations of pulmonary parenchymal disease induced by bleomycin and methotrexate.

Ключевые слова:

легочная цитотоксичность, химиотерапия, блеомицин, метотрексат, легочный фиброз

Index terms:

pulmonary cytotoxicity, chemotherapy, bleomycin, methotrexate, pulmonary fibrosis

ров, таких как предрасположенность организма, доза и побочные эффекты препаратов, длительность курса использования, наличие сочетанной патологии. В целом приблизительно у 10% всех пациентов, получающих химиотерапию, развиваются патологические изменения легочной паренхимы [1].

Блеомицин

Блеомицин – цитостатический препарат, продуцируемый бактериями вида *Streptomyces verticillus*. Применяется при лечении плоскоклеточного рака, рака яичка, герминогенных опухолей [2]. Используется в комплексном лечении лимфомы [3]. Данный препарат имеет относительно невысокую миелосупрессивную и иммуносупрессивную активность, но его применение ограничивается развитием легочной цитотоксичности, ведущей к развитию легочного фиброза. Также блеомицин применяется для широкого круга научных исследований, так как является основным индуктором развития фиброза у лабораторных животных.

Частота возникновения легочной цитотоксичности и доза препарата. По данным J.P. Baliian et al., при приеме блеомицина легочная цитотоксичность возникает у 10%, а по данным P.Y. Holey et al., у 5–40% пациентов [4]. Разброс показателей связан преимущественно с различиями применяемых клинических и радиологических критериев [5]. Отмечается прямо пропорциональная зависимость между дозой препарата и степенью выраженности патологических изменений [4].

Тяжелые реакции возникают в среднем при введении кумулятивной дозы около 400 мг, однако описаны случаи фатальных осложнений при введении кумулятивной дозы 105 мг в сочетании с проведением легочной лучевой терапии [6, 7].

По данным J.P. Baliian et al., при лечении высокими дозами блеомицина (суммарная доза

360 мг) частота развития клинико-рентгенологической симптоматики составляла 80%. У 20% пациентов симптомы развивались во время проведения терапии, у 80% – в течение 1–3 нед после ее окончания. При лечении низкими дозами клинико-рентгенологические проявления возникли в 30% случаев [4].

Комбинация блеомицина с другими химиопрепаратами может приводить к развитию выраженных изменений в легочной ткани, даже при приеме низких доз. Обычно это наблюдается при комбинированном лечении лимфомы [3].

Также развитию цитотоксичности способствуют уже имеющиеся хронические заболевания легких, курение, загрязненность окружающей среды, возраст [4, 9].

Клиническая картина и прогноз. Поражения легких при приеме блеомицина характеризуются постепенным развитием клинической симптоматики, начиная с непродуктивного кашля и одышки при физической нагрузке. В дальнейшем возможно появление хрипов и шума трения плевры [5, 9]. При прогрессировании заболевания признаки легочной недостаточности усиливаются, вплоть до возникновения одышки в покое, развиваются признаки легочной гипертензии и последующей правожелудочковой сердечной недостаточности [10, 11].

Прогноз сильно зависит от раннего выявления клинико-рентгенологической симптоматики и ранней отмены/замены препарата в связи с четко установленной дозозависимостью блеомицин-индуцированной легочной цитотоксичности.

Клиническая картина может регрессировать при ранней отмене препарата. При продолжении приема патоморфологические изменения прогрессируют и могут привести к формированию идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) [7]. При возникновении ИЛФ прогноз неблагоприятный, в среднем с момента установления диагноза продолжитель-

ность жизни составляет от 2 до 5 лет [11, 12].

Рентгенологические проявления. Выраженность изменений в легочной паренхиме варьирует в зависимости от дозы и длительности приема блеомицина, индивидуальной чувствительности, наличия сопутствующих хронических заболеваний легких.

Рентгенологические изменения в легочной ткани возникают, как правило, спустя 1–2 нед от начала появления соответствующих клинических признаков, но в редких случаях бывают единственным проявлением [9, 13].

Возможно развитие следующих изменений легочного рисунка: на начальной стадии возникают участки по типу «матового стекла», деформация легочного рисунка по сетчато-линейному типу. При прогрессировании процесса образуются участки консолидации легочной ткани, грубые фиброзные изменения. Возможно развитие изменений, сходных с проявлениями аллергического пневмонита, с участками «матового стекла» и размытыми центрилобулярными узелками.

В редких случаях наблюдается пневмония-подобная рентгенологическая картина с образованием участков консолидации с симптомом «воздушной бронхографии» [14]. При бурно протекающем процессе возможно развитие респираторного дистресс-синдрома [15].

Изменения легочной паренхимы возникают, как правило, в базальных отделах и субплеврально, вовлечение верхушек легких минимально, даже при тяжелом течении заболевания, что объясняется их более слабой вентилиацией [14].

Лечение и контроль. Для улучшения клинических исходов цитостатических поражений легких необходимо как можно более раннее выявление клинико-рентгенологической симптоматики, чтобы не допустить развития ИЛФ. В случае возникновения легочной цитотоксичности необ-

ходимо отменить/заменить препарат, начать кортикостероидную терапию. При развитии ИЛФ единственным эффективным способом лечения является трансплантация легких [16].

С целью иллюстрации легочных осложнений, возникающих на фоне приема блеомицина, который индуцирует тяжелую легочную цитотоксичность с исходом в грубый фиброз, приводим следующий клинический пример.

Клинический пример. Пациент М., 23 лет, находился в отделении пульмонологии ГКБ им. С.П. Боткина с 02.12.2013 г. по 27.12.2013 г.

Диагноз: Интерстициальное поражение легких, индуцированное приемом блеомицина, с исходом в пневмофиброз. Дыхательная недостаточность 2 ст. Пневмомедиастинум. Рак левого яичка T1N0M0. Орхифуникулектomia слева от 14.06.2012 г. Метастазы в лимфатические узлы. Состояние после 8 курсов химиотерапии (ХТ) по схеме ВЕР.

Жалобы при поступлении на одышку в покое, сухой кашель, слабость, лихорадку с подъемом температуры до 39,5 °С.

Анамнез заболевания: в апреле 2012 г. в ГКБ г. Сургута при обследовании обнаружено образо-

вание левого яичка, в июне 2012 г. выполнена орхифуникулектomia по поводу рака левого яичка T1N0M0, при плановом обследовании в марте 2013 г. выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы малого таза с распадом, проведено 8 курсов ХТ (блеомицин, этопозид, цисплатин), последний – в августе 2013 г., на фоне химиотерапии отмечались явления токсической панцитопении. В начале октября 2013 г. после последнего курса ХТ отмечено повышение температуры, появление кашля, боли в горле, тошноты. Приехал в Москву для дообследования в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью и лихорадкой, был госпитализирован 21.10.2013 г. в пульмонологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина, где диагностировано интерстициальное поражение легких, пневмомедиастинум.

Объективно: SatO₂ 83%. Состояние тяжелое, положение вынужденное. Астения. Кожные покровы бледные, акроцианоз. Лимфоузлы не пальпируются, носовое дыхание свободное, грудная клетка обычной конфигурации, укорочение перкуторного звука в заднебазальных отделах, ослабление везикулярно-

го дыхания, хрипов нет. ЧДД 26 в минуту. Ритм сердца правильный, усиление 2-го тона на легочной артерии. ЧСС 99 уд/мин. АД 100/70 мм рт. ст.

Данные обследования. Общий анализ крови от 04.12.2013 г.: гемоглобин 101 г/л, эритроциты $3,38 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $17,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты 221×10^9 /л, нейтрофилы 85,6%, СОЭ 62 мм/ч, СРБ 61,9 мг/л. Биохимический анализ крови от 04.12.2013 г.: общий белок 69 г/л, общий билирубин 4 мкмоль/л, глюкоза 6,67 ммоль/л, мочевины 12,3 ммоль/л, креатинин 93 мкмоль/л, холестерин 6,79 ммоль/л, К 4,9 ммоль/л, Na 144 ммоль/л, Cl 106 ммоль/л.

ЭКГ от 09.08.2013 г.: ритм синусовый, ЧСС 84 уд/мин, вертикальное положение ЭОС. **Рентгенография** от 02.12.2013 г.: легочный рисунок усилен, корни легких структурные, плевральные синусы свободные, диафрагма уплощена.

При компьютерной томографии (КТ) было выявлено интерстициальное поражение легких (рис. 1).

Лечение: была назначена терапия системными глюкокортикоидами. Однако существенной положительной динамики

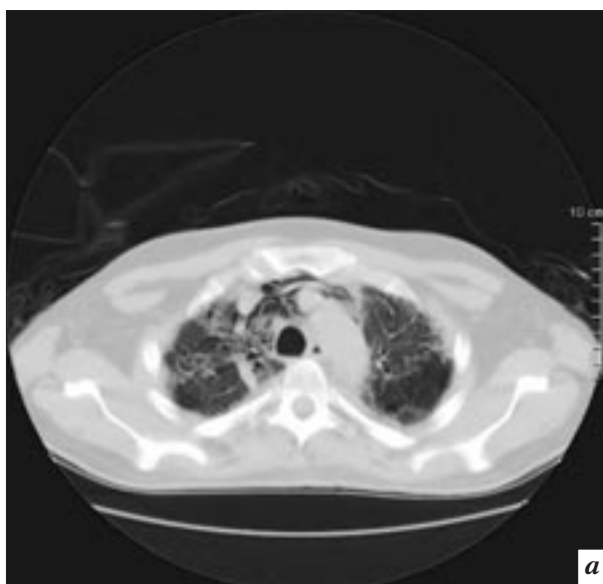


Рис. 1. Компьютерные томограммы пациента М.: а, б – в обоих легких отмечаются неравномерное утолщение междольковых и внутридольковых перегородок и зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с мелкими участками экспираторного вздутия.

не наблюдалось, сохранялась тяжелая дыхательная недостаточность и необходимость постоянной респираторной поддержки кислородом.

Метотрексат

Метотрексат – цитостатический препарат, антагонист фолиевой кислоты, ввиду выраженного иммуносупрессивного действия при невысокой гематологической токсичности широко применяется для лечения заболеваний соединительной ткани и различных опухолей.

Частота возникновения легочной цитотоксичности, дозировка и длительность приема препарата. Данные о частоте встречаемости легочной цитотоксичности сильно варьируют. По сведениям большинства авторов, распространенность легочной цитотоксичности составляет от 1 до 8%, но по результатам некоторых исследований она может достигать 33% [17]. Столь высокую вариабельность отчасти можно объяснить применением / неприменением методов мониторинга легочных осложнений, комбинации метотрексата с другими препаратами, обладающими цитотоксическим действием, а также возможными уже существующими фоновыми заболеваниями легких, затрудняющими диагностику [18].

Большинство исследований не выявили корреляции между длительностью терапии и частотой/степенью поражения легких [19]. Однако максимальная частота осложнений возникает при длительном (несколько месяцев) пероральном приеме низких доз препарата (от 2,5 до 15 мг/нед), что чаще всего бывает при лечении ревматоидного артрита, и составляет до 50% осложнений со стороны легких [20, 21].

Также не установлено корреляции между разовой /общей кумулятивной дозой препарата и частотой /степенью выраженности легочных осложнений [18, 19]. Были описаны случаи возникновения легочной цитоток-

сичности как при приеме 7,5 мг, так и при приеме 3600 мг.

Время появления клинико-рентгенологической симптоматики с момента начала терапии может сильно варьировать, но в большинстве случаев составляет несколько месяцев [18, 22].

К факторам риска относят пожилой возраст, курение, хронические заболевания легких, сахарный диабет, гипоальбуминемию [20, 23].

Смертность при метотрексат-индуцированном пневмоните, по данным разных авторов [20, 23], составляет около 20%.

Клиническая картина и прогноз. В большинстве случаев прогноз благоприятный, даже при продолжении терапии метотрексатом. Клиническая картина «метотрексатового» легкого малоспецифична, проявляется сухим кашлем, одышкой, лихорадкой. Симптоматика на начальном этапе заболевания может опережать его рентгенологические проявления, которые в течение первых недель могут отсутствовать. Ввиду благоприятного прогноза тяжелых осложнений, такие как дыхательная недостаточность, легочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность, встречаются редко. Однако прогноз ухудшается при наличии у пациента сопутствующих хронических заболеваний легких [24].

Рентгенологические проявления. Рентгенологические изменения легочной ткани при терапии метотрексатом неспецифичны. Выделяют несколько основных типов изменений в легких: 1) пневмонит; 2) интерстициальный фиброз; 3) отек легких; 4) бронхит; 5) облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией; 6) обширные участки консолидации легочной ткани; 7) легочные узелки [21, 24–26].

Наиболее частым изменением является метотрексат-индуцированный пневмонит. Частота его возникновения варьирует от 0,86 до 6,9% случаев. Максимальный риск развития легочных

осложнений существует в первый год терапии [26].

Возможно образование обширных билатеральных зон консолидации легочной ткани с симптомом «воздушной бронхографии». Для поражений характерно билатеральное распространение с преобладанием в нижних отделах легких, субплевральных и перибронхиальных участках паренхимы [27, 28].

Лечение и контроль. Необходимо выполнять контрольные исследования функции внешнего дыхания (ФВД) и рентгенологическое исследование легких для раннего выявления изменений с целью возможной замены на альтернативный препарат. Также следует извещать всех пациентов о необходимости сообщать о жалобах со стороны дыхательной системы. В случае незначительных изменений показателей ФВД, без признаков прогрессирования, авторы считают оправданным проведение дальнейшей терапии. При прогрессировании рентгенологических и функциональных (ФВД) признаков заболевания, эозинофилии крови (эозинофилия характерна при развитии метотрексатовой легочной цитотоксичности), а также появлении клинических признаков гипоксии необходимо прекратить прием препарата и начать введение кортикостероидов, также возможно проведение дополнительной оксигенации [29].

Для иллюстрации поражения легких при метотрексат-индуцированной легочной цитотоксичности приводим клинический пример.

Клинический пример. Пациент К., 53 лет. **Диагноз:** Ревматоидный артрит, суставно-висцеральная форма, полиартрит, метотрексатовое поражение легких.

Жалобы на момент осмотра: кашель с отделением скудной мокроты, кровохарканье, одышка при физической нагрузке.

Анамнез заболевания: болен ревматоидным артритом в течение 2 лет, принимает 15 мг метотрексата 1 раз в неделю.

03.03.2014 г. поступил в неврологическое отделение с диагнозом «острая невропатия лицевого нерва». 20.03.2014 г. было отмечено наличие у пациента кашля с отделением мокроты, повышение температуры до 38,8 °С, выраженной одышки при физической нагрузке. По данным *общего анализа крови*: лейкоциты $7,73 \times 10^9$ /л, эритроциты $4,63 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 143 г/л, нейтрофилы 73,4%, тромбоциты 221×10^9 /л, СОЭ 20 мм/ч.

25.03.2014 г. был переведен в пульмонологическое отделение.

Объективно: при поступлении SatO₂ 94%, состояние средней тяжести, положение активное, умеренный акроцианоз, лимфоузлы не пальпируются, притупление перкуторного звука в нижних отделах легких, дыхание жесткое, выслушиваются крепитирующие хрипы над всей поверхностью легких, температура 36,6 °С, ЧДД 22 в минуту, ЧСС 88 уд/мин, АД 150/90 мм рт. ст. 28.03.2014 г. отмечена отрицательная динамика в виде нарастания дыхательной недостаточности, снижения SatO₂ (90%), повышения температуры тела (38,5 °С). В связи с этим была проведена коррекция антибиотикотерапии, отменен метотрексат.

Рентгенография грудной клетки от 20.03.2014 г.: легочный рисунок усилен, деформирован, преимущественно в базальных отделах, больше справа, правый корень расширен, уплотнен, левый перекрыт расширенной сердечно-сосудистой тенью, правый купол диафрагмы частично релаксирован. По данным повторного исследования от 28.04.2014 г. наблюдалась отрицательная динамика: появились двусторонние изменения воспалительно-инfiltrативного характера, больше выраженные справа, корни легких расширенные, малоструктурные, плевральные синусы свободные, тень сердца расширена в поперечнике.

Результаты *КТ грудной клетки* от 15.04.2014 г. представлены на рисунке 2.

При наличии жалоб у пациента со стороны органов дыхания необходимо провести дифференциальную диагностику, и в первую очередь следует исключить/установить по данным анамнеза фоновые хронические заболевания легких. Особенно это важно на ранней стадии поражения легких, сопровождающейся невыраженными структурными изменениями легочной ткани; в сомнительных случаях необходимо провести повторные КТ-исследо-

вания для установления динамики процесса. Раннее обнаружение рентгенологических проявлений легочной цитотоксичности и последующая коррекция основной химиотерапии, как правило, сопровождаются обратимым характером изменений паренхимы легких.

Таким образом, в приведенных выше клинических примерах мы показали два случая тяжелого поражения легочной паренхимы, сильно ухудшающего прогноз и качество жизни пациента, что обуславливает необходимость контроля легочных изменений для последующей коррекции основной терапии с целью не допустить развития данных изменений.

Заключение

Легочные изменения, возникающие при проведении химиотерапии, являются грозными осложнениями, значительно ухудшающими исход основного заболевания, качество последующей жизни пациента, а в некоторых случаях сами могут стать причиной смерти. Тем не менее тяжелые изменения, как правило, не возникают спонтанно, заболевание развивается постепенно, поэтому необходимо с особым вниманием относиться к жалобам со стороны органов

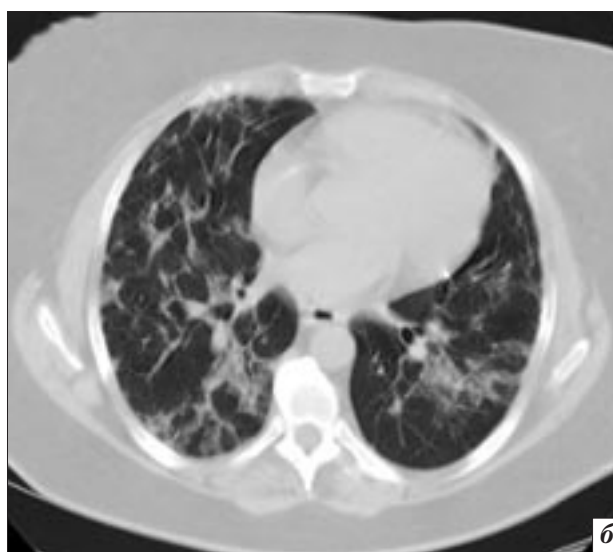
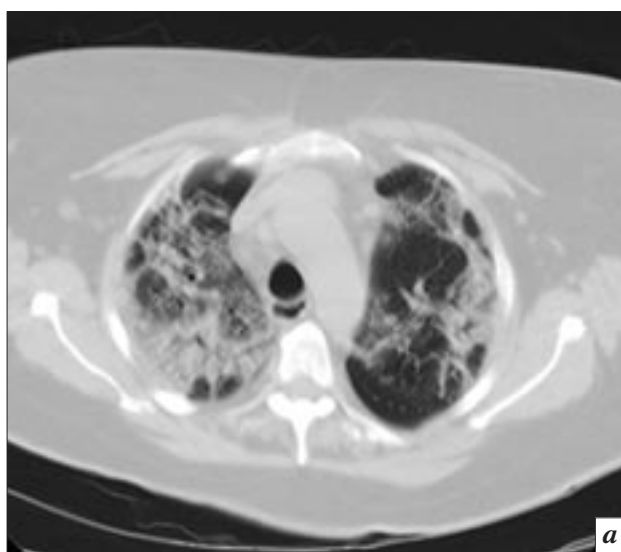


Рис. 2. Компьютерные томограммы пациента К.: а, б – в обоих легких определяются обширные зоны утолщения и деформации внутридольковых и междольковых перегородок с участками уплотнения легочной ткани и грубого линейного фиброза.

дыхания у пациентов, получающих химиотерапию, и в случае их возникновения следует провести компьютерную томографию для установления степени вовлечения легочной ткани в патологический процесс с целью возможной последующей коррекции/замены химиотерапии, проведения ранней кортикостероидной терапии. Компьютерная томография в данном случае является самым чувствительным методом оценки возникновения и динамики развития легочной патологии.

Литература/References

- Fraser R.S., Muller N.L. et al. Diagnosis of diseases of the chest. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1999: 2537–83.
- Blum R.H., Carter S.K. et al. A clinical review of bleomycin – a new antineoplastic agent. *Cancer*. 1973; 31: 903–13.
- Bauer K., Skarin A., Balikian J. Pulmonary complications associated with combination chemotherapy regimens containing bleomycin. Abstract presented at annual meeting of the American Society of Clinical Oncology. Washington, DC. March 1981.
- Balian J.P., Jochelson M.S., Bauer K.A. et al. Pulmonary complications of chemotherapy regimens containing bleomycin. *AJR*. 1982; 139: 455–61.
- Holey P.Y., Luna M.A., MacKay B. et al. Bleomycin hypersensitivity pneumonitis. *Ann. Intern. Med.* 1978; 88: 47–9.
- Rudders R.A., Hensley G.T. Bleomycin pulmonary toxicity. *Chest*. 1973; 63: 626–8.
- Lacovino J.R., Leitner J., Abbas A.K. et al. Fatal pulmonary reaction from low doses of bleomycin. *JAMA*. 1976; 235: 1253–5.
- Bozyk P.D., Moore B.B. Prostaglandin E2 and the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2011; 45: 445–52.
- Bonadonna G., De Lena M., Monfardini S. et al. Clinical trials with bleomycin in lymphomas and in solid tumors. *Eur. J. Cancer*. 1972; 8: 205–15.
- ATS American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment International Consensus Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 646–64.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 277–304.
- American Thoracic Society Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment International consensus statement American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 646–64.
- De Lena M., Guzzon A., Monfardini S. et al. Radiologic and histopathologic studies on pulmonary toxicity induced by treatment with bleomycin (NSC-125066). *Cancer Chemother. Rep.* 1972; 131: 299–304.
- Rosenow E.C. Drug-induced pulmonary disease. *Dis. Mon.* 1994; 40: 253–10.
- Padley S.P., Adler B., Hansell D.M. et al. High-resolution computed tomography of drug-induced lung disease. *Clin. Radiol.* 1992; 46: 232–6.
- Du Bois R.M. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2010; 9: 129–40.
- Kremer J.M., Alarcón G.S., Weinblatt M.E. et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1829.
- Cooper J.A. Jr, White D.A., Matthay R.A. Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 321.
- Rossi S.E., Erasmus J.J., McAdams H.P. et al. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics*. 2000; 20 (5): 1245–59.
- 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: 373–81.
- Bernstein M.L., Sobel D.B., Wimmer R.S. Noncardiogenic pulmonary edema following injection of methotrexate into the cerebrospinal fluid. *Cancer*. 1982; 50: 866–8.
- Sostman H., Matthay R., Putman C., Smith G. Methotrexate-induced pneumonitis. *Medicine (Baltimore)*. 1976; 55: 371–88.
- 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*. 2005; 44: 61–6.
- Arakawa H., Yamasaki M., Kurihara Y. et al. Methotrexate-induced pulmonary injury: serial CT findings. *J. Thorac. Imag.* 2003; 18 (4): 231–6.
- Padley S.P.G., Adler B., Hansell D.M., Muller N.L. High-resolution computed tomography of drug-induced lung disease. *Clin. Radiol.* 1992; 46: 232–6.
- Alarcon G.S., Koopman W.J., McCarthy M.J. Nonperipheral accelerated nodulosis in a methotrexate-treated rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum.* 1993; 36: 132–3.
- Cannon G.W., Ward J.R., Clegg D.O., Samuelson C.O. Jr, Abbott T.M. Acute lung disease associated with low-dose pulse methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1983; 26: 1269–74. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780261015>
- Carson C.W., Cannon G.W., Egger M.J., Ward J.R., Clegg D.O. Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. *Semin. Arthritis Rheum.* 1987; 16: 186–95.
- Cannon G.W. Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1997; 23 (4): 917–37.

Поступила 01.09.2014