

Лекарственные средства, приём которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированных интерстициальных заболеваний лёгких

Остроумова О. Д.^{1,2}, Листратов А. И.¹, Кочетков А. И.¹, Сычёв Д. А.¹

¹ — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Россия

² — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

Аннотация. Поражение интерстиция лёгочной ткани является одной из причин дыхательной недостаточности. Лекарственные средства являются модифицируемым этиологическим фактором поражения лёгких. К препаратам, наиболее часто вызывающим лекарственно-индуцированные интерстициальные заболевания лёгких, относятся противоопухолевые препараты, болезнь-модифицирующие антиревматические препараты и амиодарон. Согласно последним литературным данным, описанная ранее связь между антиревматическими препаратами и интерстициальными заболеваниями лёгких весьма противоречива, и может даже наблюдаться протективное влияние препаратов данной группы на лёгочную ткань. Также является сложной и до конца не понятной взаимосвязь между приёмом статинов и поражением интерстиция. Как и в других группах пациентов, у лиц, принимающих статины, необходимо тщательно оценивать появление жалоб со стороны дыхательной системы и при необходимости назначать дополнительные методы диагностики для тщательного мониторинга и предотвращения токсического действия данных препаратов. Указанные меры, а также возможное назначение лекарственной терапии ГКС и изменение подходов к лечению основного заболевания являются важными факторами снижения случаев распространённости дыхательной недостаточности в популяции.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания лёгких; лекарственно-индуцированные заболевания лёгких; химиотерапевтические препараты; болезнь-модифицирующие антиревматические препараты; амиодарон; статины

Для цитирования:

Остроумова О.Д., Листратов А.И., Кочетков А.И., Сычёв Д.А. Лекарственные средства, приём которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированных интерстициальных заболеваний лёгких. *Качественная клиническая практика*. 2021;(2):39-51. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-39-51>

Drugs associated with drug-induced interstitial lung diseases

Ostroumova OD^{1,2}, Listratov AI¹, Kochetkov AI¹, Sychev DA¹

¹ — FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² — FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Abstract. Interstitial lesion is one of the causes of respiratory failure. Drugs are a modifiable etiological factor of lung damage. Medications most commonly associated with drug-induced interstitial lung disease include antineoplastic drugs, disease-modifying anti-rheumatic drugs and amiodarone. According to the latest literature data, the previously described link between anti-rheumatic drugs and interstitial lung diseases is very inconsistent. It may even be a protective effect of this group of drugs on the lung tissue. The relationship between statin use and interstitial lesions is also complex and not fully understood. It is necessary to carefully assess the appearance of respiratory tract complaints in patients taking statins as in other groups of patients. Prescription of additional diagnostic methods is necessary to close monitoring and prevention the toxic effect of these drugs. These actions, as well as the potential prescription of steroid therapy and change in the underlying disease treatment approaches, are an important factor in reducing the incidence of respiratory failure in the population.

Keywords: interstitial lung diseases; drug induced interstitial lung diseases; chemotherapy drugs; disease-modifying anti-rheumatic drugs; amiodarone; statins

For citation:

Ostroumova OD, Listratov AI, Kochetkov AI, Sychev DA. Drugs associated with drug-induced interstitial lung diseases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2021;(2):39-51. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-39-51>

Введение / Introduction

Интерстициальные заболевания лёгких (ИЗЛ) — это гетерогенная группа из более чем 300 преимущественно хронических заболеваний и патологических состояний известной и неизвестной этиологии, характеризующихся воспалением и нарушением структуры альвеолярных стенок, эндотелия лёгочных капилляров, перивазальных и перилимфатических тканей [1]. Одним из основных модифицируемых факторов риска поражения интерстиция лёгочной ткани являются лекарственные средства (ЛС). В данной статье будут рассматриваться те группы ЛС и их конкретные представители, в отношении которых имеется достаточное количество литературных данных о том, что они приводят к возникновению лекарственно-индуцированных интерстициальных заболеваний лёгких (ЛИ ИЗЛ). В литературе имеются различные оценки того, какие препараты наиболее часто являются индукторами ЛИ ИЗЛ. Но по данным различных исследований можно проследить и выделить общие тенденции. Согласно систематическому обзору *Skeoch S и соавт.* [2], чаще всего с данной нежелательной лекарственной реакцией (НЛР) ассоциирован приём химиотерапевтических препаратов (23—51 % случаев ЛИ ИЗЛ), болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП) (6—72 %), антибиотиков (6—26 %), антидепрессантов (до 9 %) и антиаритмических препаратов (до 9 %). Среди химиотерапевтических ЛС чаще всего служат причиной поражения интерстиция такие препараты, как блеомицин, гемцитабин, EGFR (epidermal growth factor receptor [русс. рецептор эпидермального фактора роста]) — таргетная терапия, ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin [русс.: мишень рапамицина млекопитающих]) и ингибиторы конечных точек иммунного ответа. Антиревматические препараты, приводящие к ЛИ ИЗЛ, включают в себя базисные противовоспалительные препараты (БПВП): метотрексат, лефлуномид и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): инфликсимаб, ритуксимаб, тоцилизумаб. Необходимо упомянуть такой антиаритмический препарат как амиодарон: по данным бельгийского регистра амиодарон являлся наиболее частой причиной ИЗЛ [3]. Среди антидепрессантов наиболее изученным препаратом-индуктором ЛИ ИЗЛ является флуоксетин [4]. Более подробно указанные препараты, механизм их действия, характерные рентгенологические паттерны будут рассмотрены ниже. Для оценки конкретных паттернов ИЗЛ использовались литературные данные, а также база данных The Drug-Induced Respiratory Disease Website (www.pneumotox.com) [5].

Противоопухолевые ЛС / Antineoplastic drugs

Блеомицин / Bleomycin

Поражения лёгких на фоне приёма блеомицина являются одним из самых частых, тяжёлых, и в то же время хорошо изученных осложнений химиотерапии. Блеомицин является гликопептидным антибиотиком, используется в терапии лимфомы Ходжкина, герминогенных и иных опухолей [6]. По данным литературы, распространённость поражения лёгочной ткани на фоне приёма блеомицина составляет 3—40 % [7], а смертность достигает 48 % [2]. Блеомицин приводит к поражению лёгких путём цитотоксического механизма — разрушения пневмоцитов I типа, гиперплазии и дисплазии пневмоцитов II типа с активацией фибробластов, отложением коллагена и гиалуроновой кислоты и, в конечном итоге, фиброзу [8, 9]. В случае, если терапия блеомицином не назначается на продолжительное время, повреждение частично обратимо. В случае развития фиброза поражение лёгких является необратимым.

Факторами риска развития ЛИ ИЗЛ на фоне терапии блеомицином являются доза препарата, возраст пациентов, снижение функции почек, сопутствующие оксигенотерапия и лучевая терапия [8, 10—14]. Так, риск развития блеомицин-ассоциированных ЛИ ИЗЛ повышается при использовании высоких доз препарата: на фоне экспозиции свыше 400 МЕ/м² поражение лёгких возникало у 16 % пациентов [10]. Согласно другим данным, кумулятивная доза >300 000 МЕ была ассоциирована с увеличением риска возникновения ЛИ ИЗЛ в 3,5 раза. На фоне терапии низкими дозами блеомицина данная НЛР также может развиваться, но с меньшей частотой, причём фактором риска блеомицин-индуцированных ИЗЛ является возраст >40 лет [8, 11]. Так, по данным *O'Sullivan JM и соавт.* [11], у пациентов в возрасте 40 лет и старше риск развития лёгочной токсичности блеомицина был выше в 2,3 раза. Риск развития поражения лёгких, в том числе фатального, на фоне приёма блеомицина был статистически более высоким у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) по сравнению с теми, у кого функция почек была нормальной [13]. Назначение кислорода (сопутствующая оксигенотерапия) может усиливать высвобождение его свободнорадикальных форм. Это может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) на фоне приёма блеомицина [10]. Риск ЛИ ИЗЛ коррелирует с дозой радиации на фоне приёма блеомицина [14].

Клиническая картина блеомицин-индуцированного ИЗЛ не имеет специфических особенностей и соответствует таковой при других ЛИ ИЗЛ [15]. Вы-

раженность клинической симптоматики со стороны бронхолёгочной системы на фоне приёма блеомицина варьирует и может быть весьма скудной. До 39 % случаев поражения диагностируются только на основании рентгенологических изменений [11, 16]. Часто встречается изменения при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) — снижение форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), причём динамика снижения данного показателя коррелирует с изменениями клинической симптоматики. Также наблюдается раннее снижение диффузионной способности лёгких [8, 16]. Однако данные изменения не являются специфичными ни для ЛИ ИЗЛ в целом, ни для блеомицин-индуцированных ИЗЛ в частности. Типами поражения, ассоциированными с приёмом данного ЛС, являются организуемая пневмония (ОП), идиопатическая интерстициальная пневмония (ИИП), идиопатический лёгочный фиброз (ИЛФ) и пневмония Леффлера [17].

Поражение интерстиция во время терапии блеомицином может возникнуть на любом этапе [8]. Согласно исследованию, проведённому на группе пациентов с герминогенными опухолями, получавшими терапию блеомицином в высоких дозировках, средняя продолжительность времени от начала его назначения до возникновения ЛИ ИЗЛ составила 4,2 месяца [11]. По другим данным, симптоматика появлялась спустя 4 недели после начала терапии [17]. Кроме того, блеомицин-индуцированные ИЗЛ могут появляться спустя годы после назначения препарата, особенно у пациентов, подвергавшихся лучевой терапии. Они также могут проявляться у пациентов, получающих кислородотерапию, например, во время анестезиологического пособия. Поэтому у пациентов, которые ранее получали терапию блеомицином, по возможности, следует избегать назначения высоких фракций кислорода [12].

В заключение следует отметить, что более тщательный отбор пациентов с учётом факторов риска развития ЛИ ИЗЛ и отмена блеомицина у пациентов с лимфомой Ходжкина на основе данных позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) позволили статистически значимо снизить уровень лёгочной токсичности [18].

Гемцитабин / Gemcitabine

Гемцитабин является противоопухолевым средством из группы антагонистов пиримидина. Используется в терапии злокачественных опухолей лёгкого, молочной железы и других локализаций [19]. Распространённость ЛИ ИЗЛ на фоне его применения составляет от 0,6 до 7,6 %. Уровень смертности в целом является довольно низким, исключение составляли тяжёлые случаи поражения, требовавшие госпитализации, — в таких случаях смертность достигала 20 % [20, 21]. Риск гемцитабин-индуцированных ИЗЛ является наибольшим при применении

с другими химиотерапевтическими ЛС, в особенности с блеомицином, эрлотинибом [20, 22]. В отличие от блеомицина дозозависимый эффект гемцитабина в плане развития ЛИ ИЗЛ выражен в меньшей степени [20, 23]. Согласно данным ретроспективного когортного исследования, проведённого на японской популяции, возраст более 80 лет и рак лёгкого являлись наиболее значимыми факторами риска развития поражения интерстиция [24]. По данным вышеупомянутого когортного исследования [24], средняя продолжительность времени от назначения препарата до появления симптомов гемцитабин-индуцированного ИЗЛ составила 65 дней. Медиана времени появления симптомов после последнего назначения составила 13 дней. [24]. Согласно другим данным, одышка развивалась в течение нескольких часов после инфузии у 10 % пациентов [25]. Имеются данные, что в случае гемцитабин-индуцированных ИЗЛ наиболее характерно развитие некардиогенного отёка лёгких, гиперсенситивного пневмонита (ГП), ИИП и ИЛФ [5, 17, 23].

EGFR-таргетная терапия / EGFR-targeted therapy

EGFR-таргетная терапия включает ингибиторы тирозинкиназ и моноклональные антитела к рецепторам EGFR. Данные препараты применяются в терапии немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ), рака молочной железы, колоректального рака и опухолей других локализаций [26, 27].

Согласно литературным данным, распространённость ИЗЛ, индуцированных ингибиторами тирозинкиназ гефитинибом и эрлотинибом, составляет 1,2—1,6 % [27]. Риск поражения паренхимы лёгких при применении данной терапии выше, чем при использовании химиотерапии. Согласно литературе, распространённость ИЗЛ при применении гефитиниба в США составила 0,3 % [28]. На фоне приёма гефитиниба и эрлотиниба смертность достигает 22,8 % [29, 30]. По данным Gemma A [27], на фоне приёма иматиниба не наблюдалось летальных исходов вследствие поражения интерстиция.

Распространённость ИЗЛ, при применении моноклональных антител к рецепторам EGFR, составляет 1,3 % для панитумумаба и 1,2 % для цетуксимаба. Смертность при применении данных препаратов составила 41,6 и 51,3 % соответственно [26]. Таким образом, можно предположить, что течение пневмонита на фоне приёма препаратов из данной подгруппы является фульминантным [31]. Однако необходимо отметить, что большинство приведённых данных получено в Японии при исследовании азиатской популяции. Данные о применении этих препаратов у европеоидов ограничены, распространённость ЛИ ИЗЛ на фоне их применения в европейской популяции более низкая [28, 32]. Причины данных отличий остаются до конца не выясненными, возможно, они связаны с генетическими особенностями, более

частой распространённостью НМРЛ или факторами внешней среды [32].

Факторами риска развития ЛИ ИЗЛ на фоне применения данных препаратов являлись НМРЛ, исходно существующие рестриктивные нарушения, курение и сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы [32].

При применении ингибиторов тирозинкиназ симптомы появлялись преимущественно в течение первых 4 недель после начала терапии [27, 33]. При применении моноклональных антител время появления симптомов ИЗЛ варьировало в широких пределах. По одним данным, медиана составляла 101 день, в диапазоне от 17 до 431 дня [33]. Согласно другим данным, медиана появления поражения лёгких составляла 113 дней, в диапазоне от 1 до 559 дней [34]. Однако необходимо отметить, что многие пациенты в данных работах получали и другие препараты, приём которых ассоциирован с развитием ЛИ ИЗЛ, что затрудняет оценку истинной распространённости и динамики протекания ИЗЛ, индуцированных именно препаратами данной группы. Рентгенологическими паттернами, наиболее характерными для ИЗЛ, возникающих при применении ЛС из данной группы, являются ИИП, ИЛФ, ГП и ОП [5, 35].

Jain A и соавт. [31] предлагают следующий подход к лечению ИЗЛ при применении EGFR-таргетной терапии. Для пневмонита 1-й стадии, то есть асимптомного, по классификации NCI CTCAE (National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events) [36] достаточно тщательного мониторинга состояния пациента и оценки рентгенологической картины в динамике. Для пневмонита 2-й стадии и выше (при появлении и прогрессировании кашля и одышки) рекомендовано прервать терапию и рассмотреть возможность смены анти-EGFR терапии после разрешения пневмонита.

Ингибиторы mTOR / mTOR inhibitors

Препараты из данной группы включают в себя сиролимус, темсиролимус, эверолимус. Ранее они использовались в терапии опухолей почки, нейроэндокринных опухолей, в настоящее время в основном применяются для профилактики отторжения трансплантата [37, 38].

В отличие от EGFR-таргетной терапии, рассматриваемой выше, данные о развитии ЛИ ИЗЛ на фоне их применения имеются не только про азиатскую популяцию, но и из европейских стран. С развитием лёгочной токсичности ассоциировано применение всех перечисленных препаратов данной группы [39—41]. По данным метаанализа применения эверолимуса у пациентов со злокачественными опухолями [40] распространённость ЛИ ИЗЛ составила 10,4 %, по другим данным доходила до 58 % [42]. Распространённость ИЗЛ, индуцированных сиролимусом и темсиролимусом, составляет около

9,5 % [43]. При применении эверолимуса отмечалось постепенное нарастание клинической симптоматики, медиана её появления составляла 108 дней [44]. Рентгенологические паттерны, наиболее характерные для поражения интерстиция при применении ЛС из данной группы — ИИП, ОП, ГП [5, 45].

Лечение ИЗЛ, вызванных назначением ингибиторов mTOR, также основано на стадии поражения по классификации NCI CTCAE [36]. Пневмонит 1-й стадии требует только наблюдения. Стадия 2а (умеренный кашель и одышка) диктует необходимость более пристального наблюдения и возможного снижения дозы. При более выраженных симптомах (стадия 2б) необходимо снижение дозы и назначение терапии глюкокортикостероидами (ГКС). На 3-й стадии (невозможность выполнения привычной активности или потребность в кислородотерапии) необходима немедленная отмена препарата, госпитализация и терапия ГКС [31]. У пациентов, нуждающихся в проведении ИВЛ, ингибиторы mTOR должны быть отменены и последующее возобновление терапии ингибиторами mTOR не рекомендуется, так как рецидив пневмонита после повторного назначения препарата встречается часто [46, 47].

Ингибиторы конечных точек иммунного ответа / Immune checkpoint inhibitors

К данной группе препаратов относятся ингибиторы белка программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1 [PD-1]) и его лигандов (programmed cell death ligand 1,2 [PD-L1, PD-L2]) и антитела к цитотоксическому Т-лимфоцитарному антигену 4 (cytotoxic lymphocyte antigen protein 4 [CTLA-4]). Первая подгруппа включает в себя ниволумаб, пембролизумаб. Ко второй группе относятся авелумаб, дурвалумаб и атезолизумаб. Данные ЛС представляют из себя развивающуюся группу таргетных противоопухолевых препаратов, в настоящее время одобренных к применению в терапии меланомы, НМРЛ и лимфомы Ходжкина [48, 49].

Пневмотоксичность является довольно частой НЛР у данной группы ЛС. Распространённость ЛИ ИЗЛ составляет, по различным оценкам, от 1 до 14,5 % [50]. По сообщениям одних авторов, распространённость поражения лёгких, выраженность клинических проявлений со стороны дыхательной системы и смертность были выше в группе ингибиторов PD-1 по сравнению с ингибиторами PD-L1 [51]. Однако, по другим данным, частота возникновения ЛИ ИЗЛ не различалась в этих двух подгруппах [52]. Частота встречаемости ЛИ ИЗЛ на фоне препаратов данного класса была выше в группе НМРЛ по сравнению с опухолями других локализаций. Частота развития ЛИ ИЗЛ увеличивается при использовании комбинированной терапии по сравнению с монотерапией ингибиторами PD-1 [53]. Смертность оценивается, по разным данным, от 8 до 9,4 % [54]. Не было обна-

ружено связи с дозой препарата и продолжительностью терапии [51].

Симптомы, характерные для ЛИ ИЗЛ, проявлялись в диапазоне от 1 недели до 27,4 месяцев, во многих случаях — в течение 2 месяцев от начала терапии [53]. При этом у пациентов с раком лёгких симптомы появлялись статистически значимо раньше [55]. Выраженность клинических проявлений различалась от пациента к пациенту. В некоторых случаях развивалась выраженная дыхательная недостаточность, потребовавшая искусственной вентиляции лёгких, а в других случаях после приёма ГКС было возможно возобновить приём ингибиторов PD-1, что привело к успешному лечению меланомы [56, 57]. Поражения лёгких проявляются такими рентгенологическими паттернами как ОП, ИИП, ГП [58].

Ввиду того, что терапия ингибиторами PD-1 и PD-L1 в настоящее время широко изучается и применяется в клинической практике, для лечения её побочных эффектов было создано отдельное руководство [59]. Согласно данному документу, каждому пациенту, принимающему ингибиторы конечных точек, при возникновении у него таких симптомов, как впервые возникший кашель, одышка, снижение сатурации, должна выполняться компьютерная томография (КТ). При обнаружении у него вышеупомянутых паттернов и исключения других причин поражения лёгких [7], рассматривается вопрос о лекарственной терапии. В лёгких и умеренно-выраженных случаях заболевания следует начать терапию преднизолоном в дозировке 1—2 мг/кг/сут или метилпреднизолоном в дозе 0,5—1 мг/кг/сут перорально. В случае тяжёлого течения ЛИ ИЗЛ перед началом иммуносупрессивной терапии следует выполнить бронхоскопию и анализ бронхоальвеолярного лаважа для исключения инфекционной этиологии поражения. В тяжёлых случаях пациента необходимо госпитализировать и назначить высокие дозы ГКС (метилпреднизолон в дозе 2—4 мг/кг/сут). Возможно также рассмотреть дополнительную иммуносупрессивную терапию такими ЛС, как микофенолата мофетил, циклофосфамид или инфликсимаб [59].

Необходимо также отметить, что у ИЗЛ, индуцированных ингибиторами конечных точек, имеется особенность, отличающая их от поражений, вызванных другими группами препаратов. Имеются данные о рецидиве ИЗЛ после успешного завершения курса терапии ГКС в условиях, когда ингибиторы PD-1 и PD-L1, равно как и другие препараты, не назначались [57]. Рецидив ИЗЛ также был более тяжёлым, чем первый случай. У одного из пациентов с лимфомой наблюдалось два рецидива после успешного курса ГКС и без возобновления терапии ингибиторами PD-1 и PD-L1. Каждый из этих рецидивов был более выражен, чем предыдущее проявление поражения лёгких [55]. Данный феномен не описан для препаратов из других групп ЛС, следовательно, в

данном случае патогенез возникновения ЛИ ИЗЛ является до конца неясным и более многофакторным, чем в прочих случаях. После умеренных и тяжёлых случаев поражения ЛИ ИЗЛ не следует возобновлять терапию ингибиторами PD-1 и PD-L1 [56].

Кармустин / Carmustine

Кармустин является алкилирующим средством, производным нитрозомочевина. Показаниями к его применению являются меланома, злокачественные образования нервной системы, лимфома Ходжкина [60]. Распространённость ИЗЛ, индуцированных кармустином, составляет 16—64 % [61]. Поражение происходит путём цитотоксического механизма: гиперплазия, дисплазия пневмоцитов 2-го типа, пролиферация фибробластов [12].

Факторами риска поражения являются женский пол, возраст меньше семи лет и, вероятно, доза препарата [62—64]. Данные о конкретной дозе, являющейся фактором риска развития ЛИ ИЗЛ, противоречивы. Так, по данным *Mark N и соавт.* [12], у трети пациентов, получавших кармустин в дозе >525 мг/м², развивалось тяжёлое, прогрессирующее поражение лёгких. Однако, по данным *Phillips GL и соавт.* [65], поражения лёгких не возникало при использовании кармустина в дозе >1000 мг/м². Однако по другим данным корреляция между дозировкой кармустина и риском развития поражения лёгких отсутствует [66].

Дебют заболевания может быть как fulminantным — в течение нескольких дней, так и проявляться спустя месяцы и годы после экспозиции, что встречается наиболее часто [67]. Рентгенологическими паттернами, характерными для кармустин-индуцированных ИЗЛ, являются ИЛФ, ИИП, некардиогенный отёк лёгких, идиопатическая лимфоидная интерстициальная пневмония [5].

При умеренной симптоматике показано динамическое наблюдение, при выраженной — терапия ГКС. ГКС рекомендовано назначать по следующей схеме: преднизолон 60 мг — 2 р/сут. 10 дней, далее 30 мг/сут. 7 дней, с постепенным снижением дозы до полной отмены. ГКС являются эффективным методом терапии кармустин-индуцированных ИЗЛ [68].

Ритуксимаб / Rituximab

Ритуксимаб является антителом к CD-20 антигену. Применяется в терапии неходжкинских лимфом, при ревматоидном артрите (РА) [69]. Распространённость ритуксимаб-индуцированных ИЗЛ составляет 3,7—10 %, смертность оценивается на уровне 18—37,5 % [70—72].

Клиническая картина проявлялась через 2 недели после последней инфузии. Симптомы успешно купировались после терапии ГКС, рецидива ИЗЛ после повторного назначения ритуксимаба не наблюдалось [70]. Рентгенологическими паттернами, наиболее характерными для ритуксимаб-индуцированных

ИЗЛ, являются ИИП, ОП, ИЛФ, десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) [73].

Во избежание рецидива рекомендуется продленная терапия ГКС, а не болюсное введение, — метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг/сут с постепенным снижением дозы [70].

Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) / Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

БМАРП также являются одной из ведущих групп препаратов-индукторов ЛИ ИЗЛ. К препаратам, рассматриваемым в контексте ЛИ ИЗЛ, относят БПВП — метотрексат, лефлуномид, и ГИБП — инфликсимаб, ритуксимаб (рассмотрен выше) и тоцилизумаб [74]. Однако следует отметить, что ИЗЛ могут быть следствием собственно РА, что затрудняет оценку этиологического фактора поражения лёгких у данной группы пациентов. БМАРП могут как вызывать ранее не наблюдаемое поражение лёгких, так и усугублять уже существующее на фоне основного заболевания [75]. Кроме того, дифференциальная диагностика ИЗЛ в данном случае может быть затруднена и по той причине, что препараты из этой группы могут приводить к оппортунистическим инфекциям, которые являются одним из компонентов дифференциального диагноза ЛИ ИЗЛ [7].

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) / Basic anti-inflammatory drugs (BAID)

Метотрексат / Methotrexate

Метотрексат является одним из основных противовоспалительных препаратов для лечения РА. Кроме того, данный препарат применяется для лечения злокачественных новообразований различных локализаций. Представляет собой антиметаболит, ингибитор дигидрофолатредуктазы [76]. Данные о распространённости ИЗЛ на фоне применения метотрексата разнятся по причинам, указанным выше, в среднем она оценивается в 0,06—14 % [77]. Смертность достигает 17,6 % [78].

Клиническая картина варьирует как по времени проявления, так и по степени выраженности симптомов, не зависит от дозы ЛС [79—81]. Согласно одним данным, в половине всех случаев появление симптоматики происходило в течение 32 недель с момента начала терапии [82]. По другим данным, медиана времени появления симптомов составляла 23 дня (в диапазоне от 3 до 112 дней) [83]. Рентгенологическими паттернами, характерными для метотрексат-индуцированных ИЗЛ, являются ИИП, ОП, ИЛФ, пневмония Леффлера [17].

Для лечения метотрексат-индуцированных ИЗЛ, помимо стандартных подходов [7] может быть эффективен циклофосфамид [84]. Имеются сообщения

о том, что в случае развития ИЗЛ на фоне приёма метотрексата для достижения ремиссии РА без ухудшения течения ИЗЛ возможно использование другого БМАРП — тоцилизумаба [85].

Однако при обсуждении вопроса о метотрексат-индуцированных ИЗЛ необходимо отметить следующий важный момент. В метаанализах, рассматривающих метотрексат-индуцированное поражение интерстиция, проведённых после 2002 г., не было указаний на новые случаи их развития [86]. В настоящее время ставится под сомнение тот факт, что имеется связь между приёмом данного препарата и развитием ЛИ ИЗЛ. В систематическом обзоре 2021 года [87] авторы делают вывод о том, что доказательная база, подтверждающая связь между приёмом метотрексата и развитием ИЗЛ, является слабой. Против наличия данной связи имеются более сильные доказательства [87]. По результатам Датского популяционного регистра [88], включающего в себя 30,512 пациентов с РА, риск развития ИЗЛ в группе пациентов, получавших терапию метотрексатом, не был увеличен по сравнению с другими схемами лечения. Похожий вывод приведён и в недавнем исследовании *Juge RA и соавт.* [89]: приём метотрексата не ассоциирован с увеличением риска ИЗЛ.

Более того, в настоящее время имеется гипотеза о том, что существует обратная зависимость между приёмом метотрексата и развитием ИЗЛ. Это подтверждается, в частности, результатами упомянутого выше исследования *Juge RA и соавт.* [89]: авторы наблюдали более позднее развитие ИЗЛ у пациентов с РА, которые получали метотрексат. Вывод о возможной защитной роли метотрексата в развитии ИЗЛ у пациентов с РА делают и авторы многоцентрового исследования в Великобритании [90]. По-видимому, это объясняется лучшим контролем активности РА на фоне терапии метотрексатом, по сравнению с другими ЛС [90]. Кроме того, как по результатам систематического обзора, упомянутого выше, так и по результатам других исследований, метотрексат улучшал выживаемость пациентов с ИЗЛ на фоне РА [87, 91]. Данные результаты авторы объясняют противовоспалительным действием метотрексата. Причину такой смены парадигмы в отношении метотрексата и ИЗЛ у пациентов с РА авторы видят в предвзятости авторов более ранних исследований, исторически сложившейся переоценке риска, отсутствии систематической оценки поражения лёгких с помощью КТ [86, 89]. Таким образом, авторы надеются, что их работы приведут к тому, что терапия метотрексатом будет продолжена у большего числа пациентов, у которых найдено фибрирование лёгочной ткани. Однако не следует забывать и о других побочных эффектах данного ЛС на лёгочную ткань, таких как пневмонит и инфекционные осложнения [87].

Лефлуномид / *Leflunomide*

Лефлуномид является одним из БМАРП, представляет собой ингибитор синтеза пиримидинов [92]. Как и в случае с EGFR-таргетной терапией, большинство данных о лефлуномид-индуцированных ИЗЛ приведены авторами из Японии. Распространённость индуцированного интерстициального поражения лёгких составляет 1,2 %, ухудшение течения существовавшего ИЗЛ — 5,7 % [93]. Смертность достигает от 19 до 41 % [94, 95]. Факторами риска развития ЛИ ИЗЛ являлись использование нагрузочной дозы, низкая масса тела, существовавшее ранее ИЗЛ и сопутствующая терапия метотрексатом [93, 95, 96]. При учёте данных факторов риска (избегании нагрузочной дозы, использование с осторожностью у пациентов с низкой массой тела и т. д.) распространённость лефлуномид-индуцированных ИЗЛ снизилась до 0,63 % [93]. Согласно систематическому обзору, в большинстве случаев симптомы лефлуномид-индуцированных ИЗЛ появляются в течение в течение трёх месяцев после начала терапии лефлуномидом, продолжаются в течение недели или менее с момента появления [96]. Поражение лёгких может быть представлено ИИП, ГП и ОП [5]. Для терапии острой токсичности следует рассмотреть средства, связывающие данный препарат в кишечнике, такие как активированный уголь или колестирамин [96]. Однако в метаанализе *Conway R и соавт.* [97] частота НЛР со стороны лёгких при применении лефлуномида статистически значимо не отличалась от группы контроля.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) / *genetic engineering biological agents (GEBA)*

Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α) / *tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors*

Сообщается, что приём почти всех препаратов из группы ГИБП ассоциирован с увеличением риска развития лёгочной токсичности, однако, с другой стороны, описана и их способность улучшать функцию лёгких и стабилизировать симптомы со стороны дыхательной системы [75, 98, 99].

Связь между ингибиторами ФНО α , такими, как инфликсимаб, и повышенным риском развития ЛИ ИЗЛ окончательно не установлена. С одной стороны, имеются данные об увеличении частоты лёгочной токсичности на фоне приёма ФНО α у пациентов с РА [75]. Данная НЛР является редкой и встречается с частотой около 1 % [75]. Имеются также сообщения, о том, что иФНО α индуцируют ИЗЛ у пациентов с другими заболеваниями, такими как язвенный колит и анкилозирующий спондилит [100, 101]. Сообщается, что смертность достигает 35,5 % [75]. На фоне приёма инфликсимаба описано появление таких рентгенологических паттернов как ИИП, ОП, ГП, ИЛФ [5]. Отмена приёма препарата приводила к улучшению сим-

птоматики [102]. Однако имеются и данные о том, что иФНО α могут, возможно, стабилизировать течение фиброзирования лёгких. Имеются данные о нескольких пациентах, у которых наблюдалось улучшение или отсутствие прогрессирования заболевания на основании клинической картины, функциональных показателей и данных КТ [75]. Данное противоречие может объясняться тем, что, согласно экспериментальным данным, ФНО α может иметь как фибротическое, так и антифибротическое действие. С одной стороны, он может усиливать противофибротические процессы путём ограничения воспаления, обусловленного апоптозом, и отсутствие ФНО α может приводить к ухудшению процессов фиброзирования [103]. Таким образом, когда ФНО α заблокирован, не происходит апоптоза, воспалительные клетки персистируют в легких, что приводит к ИЗЛ. ФНО α может также ингибировать пролиферацию фибробластов [104]. С другой стороны, данный белок может оказывать профибротический эффект путём активации киназных путей в фибробластах [105]. Таким образом, дисбаланс между данными двумя механизмами может как запускать процессы фиброзирования, так и стабилизировать течение ИЗЛ. Следовательно, оценка влияния ингибиторов ФНО α на ИЗЛ является чрезвычайно сложной ввиду многообразия патогенетических механизмов, патофизиологического и клинического перекреста между ЛИ ИЗЛ и ИЗЛ, обусловленным РА, отсутствия чётких данных доказательной медицины.

Антитела к рецептору ИЛ-6 / *Anti-IL-6 receptor antibodies*

Влияние тоцилизумаба, антитела к рецептору ИЛ-6, на развитие ИЗЛ также является сложным, до конца не выясненным и противоречивым. Как и на фоне приёма инфликсимаба, может происходить ухудшение течения ИЗЛ. Но на фоне приёма тоцилизумаба может наблюдаться стабилизация или даже улучшение ИЗЛ [106]. Для более точной оценки взаимосвязи препаратов данной группы с повышенным риском развития ЛИ ИЗЛ необходимы дальнейшие исследования.

Прочие препараты / *Other drugs*

Амиодарон / *Amiodarone*

Амиодарон представляет собой антиаритмический препарат III класса. Широко используется для лечения и профилактики желудочковых аритмий, наджелудочковых тахикардий, в том числе фибрилляции предсердий [107, 108].

Препарат содержит в своей молекуле йод, что приводит к его накоплению в различных органах, включая лёгкие. Кроме того, амиодарон является жирорастворимым и накапливается в жировой ткани и хорошо перфузируемых органах, таких как

лёгкие, печень. Данное свойство амиодарона считают основной причиной развития многих его НЛР, в том числе поражения лёгких [109]. Большой объём распределения обуславливает отсроченное действие и длительный, до 6 месяцев, период полувыведения [10].

Амиодарон, согласно регистрам, является наиболее частой причиной ИЗЛ [3]. Распространённость поражения лёгких на фоне приёма амиодарона составляет 1,2—8,8 %, смертность — 3—37 % [2].

Факторами риска амиодарон-индуцированного поражения лёгких являются доза препарата — риск увеличивается с увеличением дозы. Лучшая корреляция обнаружена с общей кумулятивной, нежели с суточной дозой [110]. Однако другие авторы [111, 112] утверждают, что, вероятно, не существует безопасной дозы препарата и поражение лёгких наблюдается даже при использовании амиодарона в дозе 200 мг/сут. Другими факторами риска являются: мужской пол, пожилой возраст, существующее заболевание бронхолёгочной системы, терапия кислородом в высоких концентрациях [113].

Патофизиологический механизм ИЗЛ на фоне приёма амиодарона является смешанным. Препарат вызывает поражения интерстиция как путём прямого цитотоксического действия, так и посредством иммунного механизма [114]. Прямое действие обусловлено продукцией токсичных форм кислорода, и индуцированием фосфолипидоза [114]. При гистологическом исследовании наблюдается гиперплазия пневмоцитов 2-го типа, интерстициальный фиброз, накопление пенистых клеток в альвеолах [115]. Также возможен иммунный механизм поражения — активация иммунокомпетентных клеток и каскад иммунных реакций [115].

Клиническая картина поражения лёгких, вызванного амиодароном, не имеет патогномоничных особенностей и не отличается от таковой при прочих ЛИ ИЗЛ [7].

Центральное место в диагностике амиодарон-индуцированных ИЗЛ занимает рентгенологическое исследование грудной клетки. При рентгенографии наблюдается неоднородная или диффузная инфильтрация, обычно двусторонняя. Часто поражается правое лёгкое, особенно его верхняя доля [116]. На КТ можно увидеть более обширное поражение, чем на рентгеновском снимке. Также характерно двустороннее поражение, однако на ранних стадиях может обнаруживаться симптом матового стекла в периферических участках. Типичными находками также являются утолщение плевры, тракционные бронхоэктазы [17]. В целом, по данным литературы [2] и базы The Drug-Induced Respiratory Disease Website (www.pneumotox.com) [5] рентгенологическими паттернами, характерными для амиодарон-индуцированных ИЗЛ, являются ИИП, ОП, ИЛФ и эозинофильная пневмония (ЭП).

Подходы к лечению амиодарон-индуцированных ИЗЛ не отличаются от таковых при остальных ИЗЛ [7]. Однако в данном случае существуют некоторые особенности терапии ЛИ ИЗЛ. В связи с накоплением амиодарона клиническая симптоматика может регрессировать медленно или даже ухудшаться после отмены препарата [116]. Пациенты с ожирением более склонны к рецидивам из-за накопления амиодарона в жировой ткани. Рекомендуемая продолжительность терапии ГКС — 12 месяцев, при ранней её отмене может произойти рецидив ИЗЛ [117]. В тяжёлых случаях поражения лёгких возможно изменение подходов к лечению основного заболевания. При частых рецидивах желудочковой тахикардии/фибрилляции желудочков и невозможности приёма амиодарона рекомендуется длительный приём фенитоина [108]. При развитии ИЗЛ у пациентов с фибрилляцией предсердий возможна абляция ФП, а при её невозможности или неэффективности — абляция атриовентрикулярного узла [107]. Однако в случае эффективности амиодарона в лечении рефрактерных аритмий пациентам необходимо продолжение терапии [113].

Прогноз амиодарон-индуцированных ИЗЛ относительно благоприятный, однако далеко зашедшие случаи поражения интерстиция могут быть необратимы или даже фатальны [116].

На данный момент отсутствуют эффективные методы профилактики амиодарон-индуцированных ИЗЛ. Перед началом терапии и в случае подозрения на поражение лёгких рекомендуется выполнение рентгенографии и функциональных тестов. При длительной терапии — предлагается ежегодное проведение рентгенографии [118, 119].

Статины / Statins

Статины (ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы) широко используются для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Среди пациентов с ИЛФ распространённость статин-индуцированных поражений составляет, по различным оценкам, от 0,01 до 0,4 % [120, 121]. В компьютеризированной информационной базе данных Система отчётности Food and Drug Administration (FDA) о нежелательных явлениях (The FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) имеется более 160 случаев статин-индуцированных ИЗЛ [122]. На данный момент неясно, почему при приёме статинов миллионами пациентов поражение лёгких наблюдалось в таком малом числе случаев. Возможно, поражение лёгких является генетически обусловленным, возникает под действием неизвестных факторов, либо является случайным проявлением идиопатического фиброза легких у пациента, принимавшего статины. ИЗЛ не зависит от конкретного препарата и наблюдалось на фоне приёма правастатина, симвастатина, аторвастатина, розувастатина [121].

Механизм статин-индуцированных ИЗЛ достоверно неизвестен [121]. Некоторые авторы предполагают, что возможный токсический эффект обусловлен ингибированием фосфолипаз, как часть эффекта статинов на метаболизм липидов [123]. Как упоминалось ранее, индукцией фосфолипидоза частично также объясняется токсический эффект амиодарона. Это сходство объясняется амфифильной структурой данных препаратов [124, 125].

Статин-индуцированные ИЗЛ могут проявляться спустя месяцы и годы после терапии [121]. Медиана появления симптоматики составляла 61 месяц. Возможен рецидив ИЗЛ после перехода на другой статин [120]. Описаны такие рентгенологические паттерны как ИИП, ГП, ОП, ИЛФ, ИНИП [5].

Отмена препарата улучшает симптомы и может полностью их купировать [126, 127]. Если этого не произошло после отмены статина, то возможно назначение ГКС и иммуносупрессантов, однако данная терапия была эффективна только у части пациентов [128]. Разница в ответе на терапию может быть обусловлена различной степенью поражения лёгких — ранняя стадия может быть полностью обратима.

При обсуждении возможной взаимосвязи между приёмом статинов и развитием поражения лёгких особого внимания заслуживают результаты Датского популяционного исследования [129]: у пациентов с ИЗЛ, принимавших статины, снижалась смертность от всех причин. Возможно, это связано с их плеiotропным действием — противовоспалительным и противофибротическим, которое реализуется посредством ингибирования трансформирующий фактор роста бета-1, обладающего фиброгенным действием [130].

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что данные в отношении влияния статинов на риск развития ЛИ ИЗЛ малочисленны и противоречивы. Несмотря на это необходимо помнить о возможности развития такой НЛР на фоне их приёма. Необходимы дальнейшие исследования для более точной

оценки влияния статинов на ИЗЛ, механизма их развития и подходов к терапии. Совершенствование методов фармакогенетики может помочь идентифицировать тех пациентов, у которых на фоне терапии статинами возможно развитие данной НЛР.

Заключение / Conclusion

ИЗЛ играют важную роль в клинической практике, являясь одной из основных причин дыхательной недостаточности. Возможности консервативной терапии ИЗЛ недостаточно изучены, в связи с чем имеет большое значение оценка модифицируемых этиологических факторов риска ИЗЛ. Одними из причин развития ИЗЛ, которое можно рано диагностировать и/или предотвратить, является токсическое действие некоторых ЛС. ЛИ ИЗЛ чаще всего встречаются на фоне применения противоопухолевых лекарственных средств, болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов и амиодарона. Практикующим врачам важно знать о ЛС, использование которых может быть ассоциировано с лекарственно-индуцированными поражениями лёгких для профилактики, ранней диагностики и, следовательно, более эффективного лечения. Несмотря на весьма противоречивые данные о взаимосвязи ИЗЛ с приёмом генно-инженерных биологических препаратов, а также статинов, в случае применения данных ЛС необходимо тщательно оценивать клинические проявления со стороны дыхательной системы. Такая настороженность будет способствовать эффективной профилактике и снижению числа случаев необратимого поражения лёгких.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors state that there is no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Остроумова Ольга Дмитриевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002- 0795-8225

SPIN-код: 3910-6585

д. м. н. профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Москва, Россия; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Ostroumova Olga D.

Corresponding author

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002- 0795-8225

SPIN code: 3910-6585

Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow, Russia; professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia

Листратов Александр Иванович

e-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-0401-1132

ординатор 1-го года кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Кочетков Алексей Иванович

e-mail: ak_info@list.ru

ORCID ID: 0000-0001-5801-3742

SPIN-код: 9212-6010.

к. м. н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Сычёв Дмитрий Алексеевич

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Listratov Alexander I.

e-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-0401-1132

1-year resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow, Russia

Kochetkov Alexey I.

e-mail: ak_info@list.ru

ORCID ID: 0000-0001-5801-3742

SPIN code: 9212-6010.

Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow, Russia

Sychev Dmitry A.

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN code: 4525-7556

Dr. Sci. (Med.), professor, Corresponding Member RAS, Rector, Head Department of the Clinical Pharmacology and Therapy FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow, Russia

Литература / References

1. Macdonald G. Harrison's Internal Medicine, 17th edition. — by Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al. *Intern Med J*. 2008;38(12):932-932. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01837.x.
2. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2018;7(10):356. doi: 10.3390/jcm7100356.
3. Roelands M, Demedts M, Callebaut W, et al. Epidemiology of interstitial lung disease (ILD) in Flanders: Registration by pneumologists in 1992–1994. Working group on ILD, VRGT. Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding. *Acta Clinica Belgica*. 1995;50(5):260-8. doi: 10.1080/17843286.1995.11718459.
4. Deidda A, Pisanu C, Micheletto L, et al. Interstitial lung disease induced by fluoxetine: Systematic review of literature and analysis of Vigibase, Eudravigilance and a national pharmacovigilance database. *Pharmacol Res*. 2017;120:294-301. doi:10.1016/j.phrs.2017.04.010.
5. Открытая база данных: Camus P. The Drug-Induced Respiratory Disease Website. [Internet]. [cited 2021 May 5]. Available from: <https://www.pneumotox.com/drug/index/>
6. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Блеомин [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_254.htm
7. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 1399 pp: 431-449.
8. Blum RH, Carter SK, Agre K. A clinical review of bleomycin—a new antineoplastic agent. *Cancer*. 1973;31(4):903-14. doi: 10.1002/1097-0142(197304)31:4<903::aid-cnrcr2820310422>3.0.co;2-n.
9. Delaney N, Pécuchet N, Fabre E, et al. Bleomycin-Induced Pneumonitis in the Treatment of Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(9):1593-8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000530.
10. Roden AC, Camus P. Iatrogenic pulmonary lesions. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35(4):260-271. doi: 10.1053/j.semmp.2018.03.002.
11. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol*. 2003;14(1):91-6. doi: 10.1093/annonc/mdg020.
12. www.pulmonologyadvisor.com [Internet]. Mark N, Coruh B. Chemotherapy-Related Drug-Induced Lung Injury. [cited 2021 May 5].
13. Simpson AB, Paul J, Graham J, Kaye SB. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991-95: a review of patients with germ cell tumours. *Br J Cancer*. 1998;78(8):1061-6. doi:10.1038/bjc.1998.628.
14. Stemmer SM, Cagnoni PJ, Shpall EJ, et al. High-dose paclitaxel, cyclophosphamide, and cisplatin with autologous hematopoietic progenitor-cell support: a phase I trial. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1463-72. doi: 10.1200/JCO.1996.14.5.1463.
15. Reinert T, Baldotto CS, Nunes FA, Scheliga AA. Bleomycin-induced lung injury. *J Cancer Res*. 2013;480608:9. doi: 10.1155/2013/480608.
16. Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. *Br J Haematol*. 2015;170(2):179-84. doi: 10.1111/bjh.13419.
17. Distefano G, Fanzone L, Palermo M, et al. HRCT Patterns of Drug-Induced Interstitial Lung Diseases: A Review. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(4):244. doi: 10.3390/diagnostics10040244.
18. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2419-29. doi: 10.1056/NEJMoa1510093.
19. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Гемцитабин [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2071.htm
20. Sahin IH, Geyer AI, Kelly DW, O'Reilly EM. Gemcitabine-Related Pneumonitis in Pancreas Adenocarcinoma—An Infrequent Event: Elucidation of Risk Factors and Management Implications. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(1):24-31. doi: 10.1016/j.clcc.2015.08.003.
21. Yang ZY, Yuan JQ, Di MY, et al. Gemcitabine plus erlotinib for advanced pancreatic cancer: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e57528. doi: 10.1371/journal.pone.0057528.
22. Wang Y, Hu GF, Zhang QQ, et al. Efficacy and safety of gemcitabine plus erlotinib for locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1961-72. doi: 10.2147/DDDT.S105442.
23. Tamura M, Saraya T, Fujiwara M, et al. High-resolution computed tomography findings for patients with drug-induced pulmonary toxicity, with special reference to hypersensitivity pneumonitis-like patterns in gemcitabine-induced cases. *Oncologist*. 2013;18(4):454-9. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0248.
24. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. Interstitial lung disease associated with gemcitabine: A Japanese retrospective cohort study. *Respirology*. 2016;21(2):338-43. doi: 10.1111/resp.12665.
25. Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest*. 2008;133(2):528-38. doi: 10.1378/chest.07-0851.
26. Osawa M, Kudoh S, Sakai F, et al. Clinical features and risk factors of panitumumab-induced interstitial lung disease: a postmarketing all-case surveillance study. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(6):1063-71. doi: 10.1007/s10147-015-0834-3.

27. Gemma A, Kudoh S, Ando M, et al. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2014;105(12):1584-90. doi: 10.1111/cas.12550.
28. Sumpter K, Harper-Wynne C, O'Brien M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lung Cancer* 2004;43(3):3678. doi:10.1016/j.lungcan.2003.09.016.
29. Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z. Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer*. 2014;83(2):231-9. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.11.016.
30. Qi WX, Sun YJ, Shen Z, Yao Y. Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 24 phase III clinical trials. *J Chemother*. 2015;27(1):40-51. doi: 10.1179/1973947814Y.00000000189.
31. Jain A, Shannon V, Sheshadri A. Pneumonitis after precision oncology therapies: A concise review. *J Immunother Precis Oncol*. 2018;1(1):26-37. doi:10.4103/JIPO.JIPO_9_18.
32. Peerzada MM, Spiro TP, Daw HA. Pulmonary toxicities of tyrosine kinase inhibitors. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2011;9(11):824-36.
33. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al.; Japan Thoracic Radiology Group. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1348-57. doi: 10.1164/rccm.200710-1501OC.
34. Boku N, Sugihara K, Kitagawa Y, et al. Panitumumab in Japanese patients with unresectable colorectal cancer: a post-marketing surveillance study of 3085 patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(3):214-23. doi: 10.1093/jcco/hyt196.
35. Masahiro E, Johkoh T, Kimura K, Nobuyuki Y. Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: Multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group. *Lung cancer*. 2006;52(2):135-40. doi:10.1016/j.lungcan.2006.02.002.
36. Ctep.cancer.gov [Internet]. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). [cited 2021 May 5]. Available from https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf
37. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Сиролimus [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3079.htm
38. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Эверолимус [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3522.htm
39. White DA, Camus P, Endo M, et al. Noninfectious Pneumonitis after Everolimus Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):396-403. doi: 10.1164/rccm.200911-1720OC.
40. Iacovelli R, Palazzo A, Mezi S, et al. Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials. *Acta Oncol*. 2012;51(7):873-9. doi: 10.3109/0284186X.2012.705019.
41. Maroto JP, Hudes G, Dutcher JP, et al. Drug-related pneumonitis in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1750-6. doi: 10.1200/JCO.2010.29.2235.
42. Nishino M, Boswell EN, Hatabu H, et al. Drug-Related Pneumonitis During Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor Therapy: Radiographic Pattern-Based Approach in Waldenström Macroglobulinemia as a Paradigm. *Oncologist*. 2015;20(9):1077-83. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0033.
43. Weiner SM, Sellin L, Vonend O, et al. Pneumonitis associated with sirolimus: Clinical characteristics, risk factors and outcome—A single-centre experience and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(12):3631-7. doi: 10.1093/ndt/gfm420.
44. Yonemori K, Hirakawa A, Kawachi A, et al. Drug induced interstitial lung disease in oncology phase I trials. *Cancer Sci*. 2016;107(12):1830-1836. doi: 10.1111/cas.13087.
45. Duran I, Siu LL, Oza AM, et al. Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus. *Eur J Cancer*. 2006;42(12):1875-80. doi: 10.1016/j.ejca.2006.03.015.
46. Albiges L, Chamming's F, Duclos B, et al. Incidence and management of mTOR inhibitor-associated pneumonitis in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2012;23(8):1943-1953. doi: 10.1093/annonc/mds115.
47. Willemssen AE, Grutters JC, Gerritsen WR, et al. mTOR inhibitor-induced interstitial lung disease in cancer patients: Comprehensive review and a practical management algorithm. *Int J Cancer*. 2016;138(10):2312-21. doi: 10.1002/ijc.29887.
48. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Ниволумаб [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6773.htm
49. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Авелумаб [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_7047.htm
50. Okada N, Matsuoka R, Sakurada T, et al. Risk factors of immune checkpoint inhibitor-related interstitial lung disease in patients with lung cancer: a single-institution retrospective study. *Sci Rep*. 2020;10(1):13773. doi:10.1038/s41598-020-70743-2.
51. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, et al. Incidence of Pneumonitis With Use of Programmed Death 1 and Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials. *Chest*. 2017;152(2):271-281. doi: 10.1016/j.chest.2017.04.177.
52. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-717. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2005.
53. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
54. Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700050. doi: 10.1183/13993003.00050-2017.
55. Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res*. 2016;22(24):6051-6060. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1320.
56. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, et al. Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med*. 2015;373(3):288-90. doi: 10.1056/NEJMc1505197.
57. Nishino M, Chambers ES, Chong CR, et al. Anti-PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(4):289-93. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0267.
58. Nishino M, Hatabu H, Hodi FS, Ramaiya NH. Drug-Related Pneumonitis in the Era of Precision Cancer Therapy. *JCO Precis Oncol*. 2017;1:PO.17.00026. doi: 10.1200/PO.17.00026.
59. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. *JAMA Oncol*. 2016;2(10):1346-1353. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1051.
60. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Кармустин [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1929.htm
61. Alessandrino EP, Bernasconi P, Colombo A, et al. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(3):309-13. doi: 10.1038/sj.bmt.1702154.
62. Schmitz N, Diehl V. Carmustine and the lungs. *Lancet*. 1997;349(9067):1712-3. doi: 10.1016/s0140-6736(05)62951-0.
63. Aronin PA, Mahaley MS Jr, Rudnick SA, et al. Prediction of BCNU pulmonary toxicity in patients with malignant gliomas: an assessment of risk factors. *N Engl J Med*. 1980;303(4):183-8. doi: 10.1056/NEJM198007243030403.
64. O'Driscoll BR, Hasleton PS, Taylor PM, et al. Active lung fibrosis up to 17 years after chemotherapy with carmustine (BCNU) in childhood. *N Engl J Med*. 1990;323(6):378-82. doi: 10.1056/NEJM199008093230604.
65. Phillips GL, Fay JW, Herzig GP, et al. Intensive 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) autologous bone marrow transplantation therapy of refractory cancer: a preliminary report. *Exp Hematol*. 1979;7 Suppl 5:372-83.
66. Durant JR, Norgard MJ, Murad TM, et al. Pulmonary toxicity associated with bischloroethylnitrosourea (BCNU). *Ann Intern Med*. 1979;90(2):191-4. doi: 10.7326/0003-4819-90-2-191.
67. Wilczynski SW, Erasmus JJ, Petros WP, et al. Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(2):565-73. doi: 10.1164/ajrccm.157.2.9705072.
68. Chap L, Shpiner R, Levine M, et al. Pulmonary toxicity of high-dose chemotherapy for breast cancer: a non-invasive approach to diagnosis and treatment. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20(12):1063-7. doi: 10.1038/sj.bmt.1701028.
69. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России.

Ритуксимаб [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2695.htm

70. Lioté H, Lioté F, Séroussi B, et al. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review. *Eur Respir J*. 2010;35(3):681-7. doi: 10.1183/09031936.00080209.

71. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Bhagat S, et al. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases--a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2297-305. doi: 10.1093/rheumatology/ker289.

72. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol*. 2007;82(10):916-9. doi: 10.1002/ajh.20910.

73. Zayen A, Rais H, Rifi H, et al. Rituximab-induced interstitial lung disease: case report and literature review. *Pharmacology*. 2011;87(5-6):318-20. doi: 10.1159/000327681.

74. rheumatolog.ru [интернет]. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. Минздрав России, Ассоциация ревматологов России. Пересмотр 2018 г. [доступ от 04.05.2021]. Доступ по ссылке https://media/2018/07/18/clinrec_rheumart.pdf

75. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDS and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):613-26. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.005.

76. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Метотрекат [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_955.htm

77. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, et al. Methotrexate-Associated Pneumonitis and Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Current Concepts for the Diagnosis and Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:238. doi: 10.3389/fmed.2019.00238.

78. Pavy S, Constantin A, Pham T, et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2006;73(4):388-95. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.01.007.

79. Drosos AA, Psychos D, Andonopoulos AP, et al. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: A two year prospective follow-up. *Clin Rheumatol*. 1990;9(3):333-41. doi: 10.1007/BF02114393.

80. Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med*. 1997;127(5):356-64. doi: 10.7326/0003-4819-127-5-199709010-00003.

81. Sharma A, Provenza D, McKusick A, Kaplan MM. Interstitial pneumonitis after low-dose methotrexate therapy in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1994;107(1):266-70. doi: 10.1016/0016-5085(94)90085-x.

82. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J*. 2000;15(2):373-81. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.15b25.x.

83. Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, 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(10):1829-37. doi: 10.1002/art.1780401016.

84. Suwa A, Hirakata M, Satoh S, et al. Rheumatoid arthritis associated with methotrexate-induced pneumonitis: improvement with i.v. cyclophosphamide therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(3):355-8.

85. Picchianti Diamanti A, Markovic M, Argento G, et al. Therapeutic management of patients with rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease: case report and literature review. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(1):64-72. doi: 10.1177/1753465816668780.

86. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):803-12. doi: 10.1002/art.38322.

87. Dawson JK, Quah E, Earnshaw B, et al. Does methotrexate cause progressive fibrotic interstitial lung disease? A systematic review. *Rheumatol Int*. 2021;41(6):1055-1064. doi: 10.1007/s00296-020-04773-4.

88. Ibftel EH, Jacobsen RK, Kopp TI, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):346-352. doi: 10.1093/rheumatology/keaa327.

89. Juge PA, Lee JS, Lau J, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2000337. doi: 10.1183/13993003.00337-2020.

90. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019;9(5):e028466. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028466.

91. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(7):1493-1500. doi: 10.1007/s10067-017-3707-5.

92. rlsnet.ru [интернет]. РЛС. Реестр лекарственных средств России. Лефлуноמיד. [доступ от 05.05.2021]. Доступ по ссылке https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2819.htm

93. Sawada T, Inokuma S, Sato T, et al. Study Committee for Leflunomide-induced Lung Injury, Japan College of Rheumatology. Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1069-72. doi: 10.1093/rheumatology/kep052.

94. Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1065-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep050.

95. Sato T, Inokuma S, Sagawa A, et al; Study Committee for Leflunomide-induced Lung Injury, Japan College of Rheumatology. Factors associated with fatal outcome of leflunomide-induced lung injury in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(10):1265-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep227.

96. Raj R, Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review). *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013;30(3):167-76.

97. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol*. 2016;43(5):855-60. doi: 10.3899/jrheum.150674.

98. Olivas-Flores EM, Bonilla-Lara D, Gamez-Nava JJ, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: Current concepts in pathogenesis, diagnosis and therapeutics. *World J Rheumatol*. 2015;5(1):1-22. doi: 10.5499/wjr.v5.i1.1.

99. Jani M, Hirani N, Matteson EL, Dixon WG. The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(5):284-94. doi: 10.1038/nrrheum.2013.197.

100. Sen S, Peltz C, Jordan K, Boes TJ. Infliximab-induced nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Med Sci*. 2012;344(1):75-8. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31824c07e8.

101. Wiener CM, Muse VV, Mark EJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 33-2008. A 63-year-old woman with dyspnea on exertion. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1823-32. doi: 10.1056/NEJMcpc0806979.

102. Taki H, Kawagishi Y, Shinoda K, et al. Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy without methotrexate treatment. *Rheumatol Int*. 2009;30(2):275-6. doi: 10.1007/s00296-009-0931-6.

103. Kuroki M, Noguchi Y, Shimono M, et al. Repression of bleomycin-induced pneumopathy by TNF. *J Immunol*. 2003;170(1):567-74. doi: 10.4049/jimmunol.170.1.567.

104. Elias JA. Tumor necrosis factor interacts with interleukin-1 and interferons to inhibit fibroblast proliferation via fibroblast prostaglandin-dependent and -independent mechanisms. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):652-8. doi: 10.1164/ajrccm/138.3.652.

105. Sullivan DE, Ferris M, Nguyen H, et al. TNF-alpha induces TGF-beta1 expression in lung fibroblasts at the transcriptional level via AP-1 activation. *J Cell Mol Med*. 2009;13(8B):1866-76. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00647.x.

106. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. *J Clin Med*. 2020;9(4):1082. doi: 10.3390/jcm9041082.

107. scardio.ru [интернет]. Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий. Минздрав России, Российское кардиологическое общество при участии: Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции; Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России. Пересмотр 2020 г. [доступ от 04.05.2021]. Доступ по ссылке https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_FP_TP.pdf

108. scardio.ru [интернет]. Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Минздрав России, Российское кардиологическое общество при участии: Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции; Всероссийской общественной организации «Ассоциации детских кардиологов

России»; Общества холтеровского мониторинга и неинвазивной электрокардиологии. Пересмотр 2020 г. [доступ от 04.05.2021]. Доступ по ссылке https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_ZHNR.pdf

109. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA*. 2007;298(11):1312-22. doi: 10.1001/jama.298.11.1312.

110. Rotmensch HH, Belhassen B, Swanson BN, et al. Steady-state serum amiodarone concentrations: relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity. *Ann Intern Med*. 1984;101(4):462-9. doi: 10.7326/0003-4819-101-4-462.

111. Polkey MI, Wilson PO, Rees PJ. Amiodarone pneumonitis: no safe dose. *Respir Med*. 1995;89(3):233-5. doi: 10.1016/0954-6111(95)90254-6.

112. Ott MC, Khoor A, Leventhal JP, et al. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest*. 2003;123(2):646-51. doi: 10.1378/chest.123.2.646.

113. Camus P, Martin WJ 2nd, Rosenow EC 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*. 2004;25(1):65-75. doi: 10.1016/S0272-5231(03)00144-8.

114. Jessurun GA, Crijns HJ. Amiodarone pulmonary toxicity. *BMJ*. 1997;314(7081):619-20. doi: 10.1136/bmj.314.7081.619.

115. Marchlinski FE, Gansler TS, Waxman HL, Josephson ME. Amiodarone pulmonary toxicity. *Ann Intern Med*. 1982;97(6):839-45. doi: 10.7326/0003-4819-97-6-839.

116. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J*. 2009;16(2):43-8. doi: 10.1155/2009/282540.

117. Okayasu K, Takeda Y, Kojima J, et al. Amiodarone pulmonary toxicity: a patient with three recurrences of pulmonary toxicity and consideration of the probable risk for relapse. *Intern Med*. 2006;45(22):1303-7. doi: 10.2169/internalmedicine.45.1800.

118. Sunderji R, Kanji Z, Gin K. Pulmonary effects of low dose amiodarone: a review of the risks and recommendations for surveillance. *Can J Cardiol*. 2000;16(11):1435-40.

119. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al; Practice Guidelines Sub-committee, North American Society of Pacing and Electrophysiology (HRS). A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone. *Heart Rhythm*. 2007;4(9):1250-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.07.020.

120. Lalic K, Trkanjec JT, Šimic M, Tudoric N. Statin-induced lung diseases. *Eur Respir J*. 2006;48:abstr. PA834. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.

121. Fernández AB, Karas RH, Alsheikh-Ali AA, Thompson PD. Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of food and drug administration adverse event reports. *Chest*. 2008;134(4):824-30. doi: 10.1378/chest.08-0943.

122. open.fda.gov [Internet]. FDA Adverse Event Reporting System [cited 2021 May 4]. Available from: <https://open.fda.gov/data/faers/>

123. Lantuejoul S, Brambilla E, Brambilla C, Devouassoux G. Statin-induced fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. 2002;19(3):577-80. doi: 10.1183/09031936.02.00258802.

124. Lüllmann H, Lüllmann-Rauch R, Wassermann O. Drug-induced phospholipidoses. II. Tissue distribution of the amphiphilic drug chlorphentermine. *CRC Crit Rev Toxicol*. 1975;4(2):185-218. doi: 10.1080/10408447509164014.

125. Seiler KU, Wassermann O. Drug-induced phospholipidosis. II. Alterations in the phospholipid pattern of organs from mice, rats and guinea-pigs after chronic treatment with chlorphentermine. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 1975;288(2-3):261-8. doi: 10.1007/BF00500531.

126. Liebhaber MI, Wright RS, Gelberg HJ, et al. Polymyalgia, hypersensitivity pneumonitis and other reactions in patients receiving HMG-CoA reductase inhibitors: a report of ten cases. *Chest*. 1999;115(3):886-9. doi: 10.1378/chest.115.3.886.

127. Liscoët-Loheac N, André N, Couturaud F, et al. Hypersensitivity pneumonitis in a patient taking pravastatin. *Rev Mal Respir*. 2001;18(4 Pt 1):426-8.

128. Veyrac G, Cellerin L, Joliet P. Un cas de pneumopathie interstitielle rapporté sous atorvastatine (Tahor): synthèse des cas publiés sous statins. *Thérapie*. 2006;61(1):57-67. [A case of interstitial lung disease with atorvastatin (Tahor) and a review of the literature about these effects observed under statins (in French).] doi: 10.2515/therapie.2006017.

129. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin Use Is Associated with Reduced Mortality in Patients with Interstitial Lung Disease. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140571. doi: 10.1371/journal.pone.0140571.

130. Hothersall E, McSharry C, Thomson NC. Potential therapeutic role for statins in respiratory disease. *Thorax*. 2006;61(8):729-34. doi: 10.1136/thx.2005.057976.

Поступила: 20.05.2021

Принята к публикации: 01.07.2021