

*А.А.Даниленко, С.В.Шахтарина*

## Изменения в легких вследствие лекарственной терапии больных лимфомой Ходжкина

ФГБУ "Медицинский радиологический научный центр" Минздрава РФ, отделение лучевой и лекарственной терапии гемобластозов: 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4

*A.A.Danilenko, S.V.Shakhtarina*

## Pulmonary lesions due to drug therapy of Hodgkin's lymphoma

**Key words:** Hodgkin's lymphoma, drug therapy.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, лекарственная терапия.

Способностью воздействовать на легочную ткань обладают в той или иной мере все цитостатики, однако среди препаратов, применяемых для лечения лимфомы Ходжкина клинически значимое поражение легких могут вызывать, прежде всего, блеомицин, кармустин, гемцитабин, циклофосфан.

Частота острой легочной токсичности прямо пропорциональна кумулятивной дозе цитостатика, что более характерно для блеомицина, кармустина, гемцитабина. Отдаленные проявления негативного воздействия на легочную ткань могут быть обнаружены спустя несколько лет после химиотерапии, включавшей циклофосфан или кармустин [1].

Существует возможность синергичного влияния ряда цитостатиков на легкие. Например, попытка заменить везпезид в эскалированной схеме ВЕАСОРР гемцитабином оказалась неудачной вследствие существенного увеличения токсичности терапии. Авторы предположили, что это связано с синергичностью действия гемцитабина и блеомицина [2].

Негативное воздействие цитостатиков на легкие обусловлено поражением интерстициальной ткани альвеол, эндотелия легочных капилляров, перивазальных и перилимфатических тканей.

Исходом острого поражения интерстиция легких может быть пневмофиброз [3].

Типичным ранним проявлением цитостатического воздействия на легкие, регистрируемым рентгенологически, является появление патологического легочного рисунка, 2-сторонних интерстициальных инфильтратов. Данные признаки могут не сопровождаться клиническими симптомами [4]. Поздние признаки, обнаруживаемые спустя  $\geq 2$  мес. после завершения химиотерапии, регистрируются, как правило, в виде фиброза [3, 5].

Среди цитостатиков, применяемых в схемах 1-й линии лечения лимфомы Ходжкина, наиболее существенное воздействие на легочную ткань способен оказывать блеомицин.

### Поражение легких блеомицином

Блеомицин, открытый в 1966 г. *H.Umezawa et al.* [6], является антибиотиком, обладающим противоопухолевой активностью. Блеомицин применяется, как правило, в комбинации с другими цитостатиками.

### Патогенез

Применение блеомицина может сопровождаться побочными эффектами, иногда — фатальными [7]. Из-за отсутствия блеомицин-гидролазы в коже и легких [8] обусловленная блеомицином токсичность проявляется прежде всего в этих органах. Самый серьезный побочный эффект блеомицина заключается в его токсичности относительно легких. С применением блеомицина связано несколько отчетливых легочных синдромов, таких как облитерирующий бронхолит с организующей пневмонией [9], эозинофильная гиперчувствительность [10] и, чаще всего, интерстициальный блеомициновый пульмонит (БП), способный завершиться фиброзом легких [11]. Лекарственный пульмонит встречается с частотой до 46 % случаев применения блеомицина, в зависимости от критериев установления его диагноза [12], а смертность от БП может достигать 3 % от всех случаев применения блеомицина [13].

Цитотоксический эффект блеомицина реализуется преимущественно путем индукции апоптоза опухолевой клетки вследствие стимуляции образования свободных радикалов. Блеомицин формирует комплекс с Fe(II), окисляющийся до Fe(III), что приводит к образованию свободных радикалов. Свободные радикалы вызывают в конечном итоге несовместимые с жизнью клетки повреждения ДНК [14]. Некоторый вклад в противоопухолевую активность блеомицина вносит подавление опухолевого ангиогенеза [15].

Патогенез блеомицинового пульмонита хорошо изучен на животных, однако данных, полученных при применении блеомицина у человека, очень

мало. У животных в начальной фазе наблюдается повреждение эндотелия легочных сосудов, сопровождаемое отеком. В паренхиме легких мигрируют клетки воспаления – макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы, а затем и фибробласты, формирующие фиброз [16]. У больных, перенесших БП, функциональные нарушения и рентгенологические признаки могут быть обратимыми, что позволяет предполагать обратимость и морфологических изменений, по крайней мере, еще до фазы развития фиброза [17].

Механизм повреждения эндотелия – первый элемент развития БП – точно неизвестен, однако имеющиеся данные позволяют сделать предположение о влиянии цитокинов и свободных радикалов. Цитокины и свободные радикалы способны непосредственно вызывать повреждение клеток эндотелия сосудов. Кроме того, цитокины активируют лимфоциты и молекулы адгезии на поверхности клеток эндотелия, которые привлекают активированные лимфоциты – первый шаг для проникновения этих клеток в интерстиций [18]. Активированные лимфоциты вносят, в свою очередь, вклад в повреждение клеток эндотелия, запуская апоптоз. Под воздействием блеомицина в клетках эндотелия легочных сосудов возрастает экспрессия Fas-посыльной РНК, а на лимфоцитах – усиление ее лиганды Fas1, что и приводит к апоптозу эндотелиальных клеток [19]. Прогрессирование БП может быть остановлено введением антител против Fas и Fas1, что демонстрирует важную роль этих факторов [20].

Одним из основных источников цитокинов, связанных с развитием БП, являются макрофаги. Блеомицин *in vitro* активирует человеческие альвеолярные макрофаги, в результате чего они начинают выделять такие цитокины, как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин- $1\beta$  (IL- $\beta$ ). В исследованиях на животных показано значение возрастания в легких уровня посыльной РНК TNF- $\alpha$  и IL- $\beta$  в результате системного или эндотрахеального введения блеомицина [21, 22].

Свободные радикалы, вносящие свой вклад в повреждение эндотелия легочных сосудов [23], образуются в результате непосредственного воздействия блеомицина путем окисления продуктов комплексом "блеомицин-FeII" [14]. Важность роли железа и свободных радикалов в патогенезе БП показана прекращением развития БП после введения дексразоксана [24] или амифостина [25] соответственно.

После повреждения клеток эндотелия легочных сосудов и инфильтрации клетками воспаления интерстиция происходит активация фибробластов, сопровождаемая отложением коллагена. Активация фибробластов происходит в результате как непосредственного воздействия блеомицина [26], так и опосредованно – цитокинов [27, 28]. Центральную роль в процессе выработки фибробластами коллагена играет трансформирующий фактор роста (ТФР). После введения блеомицина повышение уровня ТФР обнаруживается в фибробластах, макрофагах, эозинофилах и эндотелиальных клетках легких [29]. Продукция ТФР, как и цитокинов, может быть вызвана

блеомицином непосредственно [21]. На животной модели показано, что развитие БП может быть остановлено введением антител против ТФР [30].

### Клинические проявления

Развитие БП происходит обычно в процессе лечения блеомицином, однако описано появление БП и спустя 6 мес. после окончания цитотоксической терапии [31]. Рентгенологические признаки лекарственного пульмонита могут появиться уже после 1-го цикла химиотерапии с включением блеомицина, достигая наибольшей частоты к 5-му циклу [4].

Проявление БП у пациентов начинается обычно с непродуктивного кашля, одышки при нагрузке, иногда лихорадки. По мере развития пульмонита одышка может прогрессировать, проявляясь и в покое, может появиться цианоз. При физикальном обследовании в начальных фазах можно услышать 2-стороннюю базиллярную крепитацию, при дальнейшем прогрессировании пульмонита – бронхиальное дыхание и шум трения плевры [32].

Легочная токсичность блеомицина варьируется от субклинического проявления до случаев со смертельным исходом. В исследовании *W.G.Martin et al.* БП развился в процессе проведения химиотерапии по схеме ABVD у 25 из 141 (18 %) больного лимфомой Ходжкина, причем 6 случаев БП привели к летальному исходу, а медиана выживаемости уменьшилась с 90 до 63 % [7]. Почти такая же частота блеомицинового пульмонита у 28 (15 %) из 186 пациентов, но без летальных случаев, оказалась в исследовании *J.Ngeow et al.* [33].

### Диагностика

Клиническая диагностика БП затруднена в связи с тем, что его проявления схожи с другими состояниями, например пневмонией или поражением легких лимфомой [3].

Типичные рентгенологические признаки – 2-сторонние инфильтраты в нижних отделах легких, состоящие из интерстициального и альвеолярного компонентов, захватывающие в конечном итоге всю долю легкого [4]. Тем не менее БП может ограничиться 1 стороной и лишь фокальным инфильтратом [34].

Компьютерная томография позволяет зарегистрировать проявления БП раньше, чем обычная рентгенография. При этом у большинства пациентов можно увидеть небольшие линейные субплевральные поражения в нижних долях легких [3].

Гистологический материал, полученный с помощью трансбронхиальной биопсии, обычно неинформативен в связи с отсутствием каких-либо патоморфических признаков БП. В большинстве случаев поражение характеризуется сквамозной метаплазией бронхиолярного эпителия, инфильтрацией альвеол и альвеолярных септ клетками воспаления, отеком и фокальными отложениями коллагена, участками фиброза. Тем не менее гистологическая оценка ткани легкого в совокупности с данными инструментальных и лабораторных исследований помогает решать вопросы дифференциальной диагностики [35].

Из-за схожести симптомов БП с другими заболеваниями диагностика его строится путем исключения. Другие заболевания могут быть верифицированы путем культурального исследования мокроты, проведения полимеразной цепной реакции, исключающей наличие патогенных вирусов, или серологических реакций с определением антигенов возбудителей специфической пневмонии. Так как появление признаков БП часто относят на счет бактериальной пневмонии, назначаемые антибиотики не дают желаемого результата. После разрешения БП пациенты обычно выздоравливают с полным исчезновением симптомов [17].

Выявление БП в ранней фазе необходимо для своевременного прекращения дальнейшего введения блеомицина. Полезными могут быть подсчет лейкоцитов в лаважной жидкости, сканирование легких с применением галлия, определение в плазматических клетках энзима, конвертирующего ангиотензин, рентгенография легких [12]. Наиболее информативным методом представляется оценка дыхательной функции легких.

*R.L.Comis et al.* первыми показали уменьшение в процессе химиотерапии, содержащей блеомицин, диффузионной способности легких относительно окиси углерода [36]. Это было подтверждено и в последующих исследованиях [37]. Основываясь на обусловленных блеомицином гистологических изменениях у животных, считали, что нарушение диффузии окиси углерода вызвано непосредственно блеомицином. В нескольких исследованиях была изучена возможность прогнозировать развитие клинически значимого БП на основании ухудшения диффузии окиси углерода. Хотя результаты этих исследований во многом противоречивы, некоторые авторы советуют прекращать дальнейшее введение блеомицина при снижении уровня окиси углерода до 60–40 % от исходного уровня [38].

Так как блеомицин практически всегда применяется в комбинации с другими цитостатиками, также способными влиять на диффузионную функцию легких, *S.Sleijfer et al.* провели исследование, касающееся специфичности этого теста для блеомицина. Оценка диффузионной способности легких была проведена у 54 больных с диссеминированным раком яичка, получавших после рандомизации химиотерапию либо по схеме ВЕР (блеомицин, вепезид, цисплатин), суммарная доза блеомицина в которой составляла 360 мг, либо по схеме ЕР (вепезид и цисплатин). Ухудшение диффузии окиси углерода отмечено в обеих группах, и только в конце лечения это ухудшение стало отчетливо сильнее в группе больных, получавших химиотерапию по схеме ВЕР. Авторами был сделан вывод, что снижение диффузии оксида углерода при проведении комбинированной, содержащей блеомицин, химиотерапии не является методом, специфичным для мониторинга БП, и, следовательно, не может приниматься во внимание при решении вопроса о безопасности продолжения введения блеомицина. В то же время 2 других функциональных теста, проводившихся в этой же работе – оценка жизненной

емкости и капиллярного объема в легких – показали снижение соответствующих показателей только в группе больных, получавших химиотерапию по схеме ВЕР [39]. Представляется, что эти 2 параметра более специфичны относительно вызываемых блеомицином изменений в легких.

Таким образом, для диагностики БП могут быть применены и функциональные тесты. Необходимо иметь в виду, что связь между выраженностью клинических симптомов и степенью ухудшения функции легких отсутствует [40].

### Факторы риска

Немало исследований было проведено для определения факторов риска развития БП. К сожалению, в большинстве этих работ применялись разные критерии диагностики БП, а для подтверждения диагноза использовалась оценка диффузионной способности легких, не являющаяся специфичной для БП при применении блеомицина в комбинации с другими цитостатиками. В силу этих причин сравнение результатов ряда исследований затруднено, другие же исследования просто не отвечают поставленной в них задаче. Для определения факторов риска подходят только специфичные для БП функциональные исследования, оцениваемые в совокупности с клиническими и лабораторными данными.

На животных моделях определена линейная положительная связь между дозой блеомицина и тяжестью БП. Такая же зависимость установлена и у людей. В исследовании *C.H.Collis* показано, что у больных, получивших кумулятивную дозу блеомицина < 300 мг, частота БП колебалась от 3 до 5 %, в то время как при превышении кумулятивной дозы в 500 мг БП развивался у 20 % пациентов [41]. Однако у людей такая зависимость прослеживается не столь четко, как у животных. Кроме того, в то время как случай БП со смертельным исходом описан при достижении кумулятивной дозы блеомицина в 100 мг [42], у большинства пациентов с превышением кумулятивной дозы блеомицина в 500 мг БП не развивался вовсе [43]. *A.B.Simpson et al.*, оценив результаты 180 пациентов, лечившихся блеомицином, не нашли различия в кумулятивной дозе блеомицина в группах умерших от БП и остальных больных [13].

Возраст больного также является фактором риска в отношении развития БП. У людей старшего возраста восприимчивость к развитию БП выше, чем у более молодых людей. В исследовании *A.B.Simpson et al.* установлено, что после 30-летнего возраста частота фатального БП возрастает с каждым 10-летием возраста пациента на время начала терапии блеомицином. Авторы предположили, что основную роль в этом играют возрастное уменьшение активности системы подавления свободных радикалов, снижение функциональной активности почек, наличие хронических заболеваний легких [13].

Влияние курения на возникновение БП показано в исследовании *E.E.Lower et al.* Авторы констатировали наличие рентгенологических признаков БП у 55 % курильщиков и отсутствие их у остальных

пациентов при равных кумулятивных дозах блеомицина [44]. Вместе с тем *J.Ngeow et al.* такой зависимости не обнаружили [33].

Выделяется блеомицин преимущественно почками. *S.T.Crooke et al.* показали, что период полувыведения блеомицина не увеличивается до тех пор, пока клиренс креатинина не снижается до 25–35 мл / мин, т. е. вероятность возникновения БП возрастает только при значительном ухудшении функции почек [45]. Вместе с тем в работе *S.W.Hall et al.* показано, что клиренс блеомицина прямо зависит от уровня сывороточного креатинина [46], т. е. эффект блеомицина зависит от функциональной способности почек в гораздо большей степени. Это подтверждено и другими исследованиями [47]. С учетом того, что блеомицин часто применяется в комбинации с нефротоксичными цитостатиками, например цисплатином, функции почек следует уделять особое внимание относительно возможности развития БП при сравнительно небольших дозах блеомицина.

Предполагалось, что комбинация блеомицина и радиотерапии может быть синергичной, т. к. эффект радиотерапии также связан с индукцией свободных радикалов. В исследовании, проведенном *S.J.Horning et al.*, оказалось, что спустя 3 года после лечения больных лимфомой Ходжкина, включавшего облучение средостения с медианой дозы 44 Гр и применение блеомицина с медианой кумулятивной дозы 120 ед./м<sup>2</sup>, жизненный объем легких уменьшился более чем на 20 % у 37 % пациентов, в то время как такое же его снижение наблюдалось лишь у 32 % и 19 % больных, получивших только медиастинальное облучение или только химиотерапию с блеомицином соответственно [48]. *A.Hirsch et al.* показали, что у больных лимфомой Ходжкина, получивших содержащую блеомицин (медиана кумулятивной дозы – 120 ед./м<sup>2</sup>) химиотерапию с последующим облучением средостения (медиана дозы – 36 Гр), легочные симптомы (кашель, одышка) появились в период лечения и до 6 мес. после его окончания у гораздо большего количества пациентов, по сравнению с получившими только химиотерапию (50 % и 21 % соответственно). Однако спустя 15 мес. такого различия между группами уже не отмечалось [40]. В исследовании *A.Macann et al.* также не установлено усиления легочной токсичности за счет лучевой терапии, следовавшей за включавшей блеомицин химиотерапией [49].

Вследствие того, что токсичность блеомицина обусловлена преимущественно действием свободных радикалов, вдыхание высокой концентрации кислорода может, как показано в исследованиях на животных, усугубить ситуацию [50]. У хомяков, получивших блеомицин и 70%-ный кислород в течение 72 ч после введения блеомицина, смертность достигла 90 %, по сравнению с 15 % в группе, в которой вводился только блеомицин [51]. У людей столь четкая зависимость не наблюдается, однако, основываясь на полученных на животных данных, применение кислорода при лечении блеомицином, тем более при развитии БП, считается нежелательным.

Вследствие важности роли индуцированных блеомицином цитокинов предполагалось, что для развития БП может иметь значение и применение фактора роста гранулоцитов. Хотя в некоторых работах показано наличие повышенного риска возникновения БП при применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора [52], в исследовании *S.B.Saxman et al.* частота БП среди 29 больных, у которых химиотерапия, включавшая блеомицин, сочеталась с использованием колониестимулирующего фактора, не превышала таковую в группе из 57 пациентов, которые получили только химиотерапию [53]. К такому же выводу пришли *A.Wedgwood et al.* 2007 [54].

### Предупреждение и лечение

На животных апробировано несколько агентов относительно их способности предупреждать развитие или лечить БП: растворимый Fas-антиген [19], антагонист рецептора IL-1 [55], фактор роста кератиноцитов [56], циклоспорин [57] или антитела против TNF- $\alpha$  [58], рецептора CD3 [59], лиганды Fas [20], TNF- $\beta$  [30]. Также на животных была показана эффективность дексразоксана [24] и амифостина [25], уже применяемых в клинике. Однако клинических исследований относительно агентов, способных предотвратить развитие БП у человека, не проводилось вследствие редкости клинической необходимости.

При возникновении клинических проявлений БП чаще всего применяются кортикостероиды (60–100 мг в сутки). Полученные на животных данные об эффективности кортикостероидов довольно противоречивы [60]. Имеется несколько опубликованных случаев из практики успешного применения кортикостероидов при развитии БП у человека. Однако весьма вероятно, что среди этих случаев могли быть эозинофильная гиперчувствительность и облитерирующий бронхиолит, эффективность преднизолона при которых хорошо известна. Исследование *D.A.White et al.* указывает на наличие некоторого эффекта от кортикостероидов [31]. Эти авторы описали 10 больных с клиническими проявлениями БП, 7 из которых получали преднизолон. У всех получавших преднизолон было констатировано клиническое и рентгенологическое улучшение; при уменьшении дозы преднизолона признаки БП усилились у 5 из 7 пациентов. Трое больных, не получавших преднизолон, умерли от БП в короткий промежуток времени после его манифестации, в то время как в группе принимавших преднизолон умерли 3 из 7 человек в интервале от 12 до 15 мес. после развития БП. Это единственное исследование, свидетельствовавшее о наличии положительного эффекта от применения кортикостероидов. Каких-либо рандомизированных исследований не проводилось вообще.

Таким образом, одним из наиболее эффективных путей предупреждения развития БП является, вероятно, уменьшение кумулятивной дозы блеомицина. При быстром появлении во время терапии блеомицином легочных симптомов назначение кортикостероидов

оправдано, хотя бы потому, что эти симптомы могут быть проявлениями облитерирующего бронхиолита или эозинофильной гиперчувствительности, относительно которых преднизолон эффективен [10]. При умеренной скорости развития легочных симптомов целесообразность применения кортикостероидов сомнительна. Наиболее важным мероприятием в случае развития БП является своевременное прекращение дальнейшего введения блеомицина [7].

## Литература

1. Meadors M., Floyd J., Perry M.C. Pulmonary toxicity of chemotherapy. *Semin. Oncol.* 2006; 33 (1): 98–105.
2. Bredenfeld H., Franklin J., Nogova L. et al. Severe pulmonary toxicity in patients with advanced-stage Hodgkin's disease treated with modified bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, and gemcitabine (BEACOPP) regimen is probably related to the combination of gemcitabine and bleomycin: a report of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2424–2429.
3. Torrisi J.M., Schwartz L.H., Gollub M.J. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology* 2011; 258 (1): 41–56.
4. Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Афанасова Н.В. и др. Изменения в легких у больных лимфомой Ходжкина после химиотерапии по схемам COPP, ABVD, BEA-COPP и облучения средостения в суммарной очаговой дозе 20–30 Гр. *Клин. Онкогематол.* 2010; 3 (4): 354–358.
5. Roig J. Pulmonary toxicity caused by cytotoxic drugs. *Clin. Pulm. Med.* 2006; 13 (1): 53–62.
6. Umezawa H., Meaeda K., Takeuchi T. et al. New antibiotics, bleomycin A and B. *J. Antibiot. Ser. A.* 1966; 19: 200–2005.
7. Martin W.G., Ristow K.M., Habermann T.M. et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7614–7620.
8. Ohnuma T., Holland J.F., Masuda h. et al. Microbiological assay of bleomycin: inactivation, tissue distribution, and clearance. *Cancer (Philad.)* 1974; 33: 1230–1238.
9. Santrack P.J., Askin F.B., Wells R.J. et al. Nodular form of bleomycin-related pulmonary injury in patients with osteogenic sarcoma. *Cancer (Philad.)* 1989; 64: 806–811.
10. Holoye P.Y., Luna M.H., Mackay B. et al. Bleomycin hypersensitivity pneumonitis. *Ann. Intern. Med.* 1978; 88: 47–49.
11. Vender Els N.J., Stover D.E. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin. Pulm. Med.* 2004; 11 (2): 84–91.
12. Jules-Elysee K., White D.A. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin. Chest Med.* 1990; 11: 1–20.
13. Simpson A.B., Paul J., Graham J. et al. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991–95: a review of patients with germ cell tumours. *Br. J. Cancer* 1998; 78: 1061–1066.
14. Burger R.M., Pesach J., Horwite S.B. Activated bleomycin: a transient complex of drug, iron and oxygen that degrades DNA. *J. Biol. Chem.* 1981; 256: 1636–1644.
15. Schirner M., Hoffmann J., Menrad A. et al. Antiangiogenic chemotherapeutic agents: characterization in comparison to their tumor growth inhibition in human renal cell carcinoma models. *Clin. Cancer. Res.* 1998; 4: 1331–1336.
16. Adamson I.J.R., Bowden D.H. The pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am. J. Pathol.* 1974; 77: 185–191.
17. Van Barneveld P.W.C., Sleijfer D.T., Van der Mark T.W. et al. The natural course of bleomycin induced pneumonitis (BIP): a follow-up study in eight patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 48–51.
18. Piguet P.F. Cytokines involved in pulmonary fibrosis. *Int. Rev. Exp. Pathol.* 1993; 34: 173–181.
19. Hagimoto N., Kuwano K., Nomoto Y. et al. Apoptosis and expression of Fas / Fas ligand mRNA in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1997; 16: 91–101.
20. Kuwano K., Hagimoto N., Kawasaki M. et al. Essential roles of the Fas / Fas ligand pathway in the development of pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 13–19.
21. Phan S.H., Kunkel S.L. Lung cytokine production in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Exp. Lung Res.* 1992; 18: 29–43.
22. Santana A., Saxena B., Noble N.A. et al. Increased expression of transforming growth factor  $\beta$  isoforms ( $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$ ) in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1995; 13: 34–44.
23. Doelman C.J.A., Bast A. Oxygen radicals in lung pathology. *Free Radic. Biol. Med.* 1990; 9: 381–400.
24. Herman E.H., Hasinoff B.B., Zhang J. et al. Morphologic and morphometric evaluation of the effect of ICRF-187 on bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Toxicology* 1995; 98: 163–175.
25. Nici L., Calabresi P. Amifostine modulation of bleomycin-induced lung injury in rodents. *Semin. Oncol.* 1999; 26: 28–33.
26. Moseley P.L., Hemken C., Hunninghake G.W. Augmentation of fibroblast proliferation by bleomycin. *J. Clin. Invest.* 1986; 78: 1150–1154.
27. Schmidt J.A., Mizel S.B., Cohen D. et al. Interleukin-1: a potential regulator of fibroblast proliferation. *J. Immunol.* 1982; 128: 2177–2182.
28. Sugeran B.J., Aggarwal B.B., Figary I.S. et al. Recombinant human tumor necrosis factor  $\beta$ : effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. *Science* 1985; 230: 943–945.
29. Zhang K., Flanders K.C., Phan S.H. Cellular localization of transforming growth factor  $\alpha$  expression in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am. J. Pathol.* 1995; 147: 352–361.
30. Giri S.N., Hyde D.M., Hollinger M.A. Effect of antibody to transforming growth factor  $\beta$  on bleomycin induced accumulation of lung collagen in mice. *Thorax* 1993; 48: 959–966.
31. White D.A., Stover D.E. Severe bleomycin-induced pneumonitis: clinical features and response to corticosteroids. *Chest* 1984; 86: 723–728.
32. De Lena M., Guzzon A., Monfardini S. et al. Clinical, radiologic and histopathological studies on pulmonary toxicity induced by treatment with bleomycin. *Cancer Chemother. Rep.* 1972; 56: 343–355.
33. Ngeow J., Tan I.B., Kanesvaran R. et al. Prognostic impact of bleomycin-induced pneumonitis on the outcome of Hodgkin's lymphoma. *Ann. Hematol.* 2011; 90 (1): 67–72.
34. Yagoda A., Makherji B., Young C. et al. Bleomycin: an anti-tumor antibiotic; clinical experience in 274 patients. *Ann. Intern. Med.* 1972; 77 (6): 861–870.
35. Flieder D.B., Travis W.D. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin. Chest Med.* 2004; 25 (1): 37–45.
36. Comis R.L., Kuppinder M.S., Ginsberg S.J. et al. Bleomycin-induced pulmonary function abnormalities. *Cancer Res.* 1979; 39 (12): 5076–5080.

37. *Wolkowicz J., Sturgeon J., Ravji M. et al.* Bleomycin-induced pulmonary function abnormalities. *Chest* 1992; 101: 97–101.
38. *Sorensen P.G., Rossing N., Roth M.* Carbon monoxide diffusing capacity: a reliable indicator of bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Eur. J. Respir. Dis.* 1985; 66: 333–340.
39. *Sleijfer S., van der Mark T.W., Schafford Koops H. et al.* Decrease in pulmonary function during bleomycin-containing combination chemotherapy for testicular cancer: not only a bleomycin effect. *Br. J. Cancer* 1995; 71 (1): 120–123.
40. *Hirsch A., Vander Els N., Straus D.J. et al.* Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1297–1305.
41. *Collis C.H.* Lung damage of cytotoxic drugs. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1980; 4: 17–27.
42. *McLeod B.F., Lawrence H.J., Smith D.W. et al.* Fatal bleomycin toxicity from a low cumulative dose in a patient with renal insufficiency. *Cancer (Philad.)* 1987; 60: 2617–2622.
43. *Bauer K.A., Skarin A.T., Balikian J.P. et al.* Pulmonary complications associated with combination chemotherapy programs containing bleomycin. *Am. J. Med.* 1983; 74: 557–563.
44. *Lower E.E., Strohofer S., Baughman R.P.* Bleomycin causes alveolar macrophages from cigarette smokers to release hydrogen peroxide. *Am. J. Med. Sci.* 1988; 295: 193–197.
45. *Crooke S.T., Comis R.L., Einhorn L.H. et al.* Effect of variations in renal function on the clinical pharmacology of bleomycin administered as an iv bolus. *Cancer Treat. Rep.* 1977; 61: 1631–1636.
46. *Hall S.W., Strong J.E., Broughton A. et al.* Bleomycin clinical pharmacology by radioimmunoassay. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1982; 9: 22–25.
47. *Sleijfer S., van der Mark T.W., Schraffordt Koops H. et al.* Enhanced effects of bleomycin on pulmonary function disturbances in patients with decreased renal function due to cisplatin. *Eur. J. Cancer* 1996; 32 (3): 550–552.
48. *Horning S.J., Adhikari A., Rizk N. et al.* Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 297–305.
49. *Macann A., Bredenfeld H., Muller R.P. et al.* Radiotherapy does not influence the severe pulmonary toxicity observed with the administration of gemcitabine and bleomycin in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma treated with the BAGCOPP regimen: a report by the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70: 161–165.
50. *Sogal R.N., Gottlieb A.A., Boutros A.R. et al.* Effect of oxygen on bleomycin-induced lung damage. *Cleveland Clin. J. Med.* 1987; 54: 503–509.
51. *Tryka A.F., Skornik W.A., Godleski J.J. et al.* Potentiation of bleomycin-induced lung injury by exposure to 70 % oxygen. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 1074–1076.
52. *Matthews J.* Pulmonary toxicity of ABVD chemotherapy and G-CSF in Hodgkin's disease: possible synergy. *Lancet* 1993; 342: 988.
53. *Saxman S.B., Nichols C.R., Einhorn L.H.* Pulmonary toxicity in patients with advanced-stage germ cell tumors receiving bleomycin with and without granulocyte colony stimulating growth factor. *Chest* 1997; 111: 657–660.
54. *Wedgwood A., Younes A.* Prophylactic use of filgrastim with ABVD and BEACOPP chemotherapy regimens for Hodgkin's lymphoma. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2007; 8 (Suppl. 2): 63–66.
55. *Piguet P.F., Vesin C., Grau G.E. et al.* Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1ra) prevents or cures pulmonary fibrosis elicited in mice by bleomycin or silica. *Cytokine* 1993; 5 (1): 57–61.
56. *Sugahara K., Iyama K., Kuroda M.J. et al.* Double intratracheal installation of keratinocyte growth factor prevents bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *J. Pathol.* 1998; 186: 90–98.
57. *Lossos I.S., Or R., Goldstein R.H. et al.* Amelioration of bleomycin-induced pulmonary injury by cyclosporin A. *Exp. Lung. Res.* 1996; 22: 337–349.
58. *Piguet P.F., Tacchini-Cottier F., Vesin C.* Administration of anti-TNF-alpha or anti-CD11a antibodies to normal adult mice decreases lung and bone collagen content: evidence for an effect on platelet consumption. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1995; 12 (2): 227–231.
59. *Sharma S.K., MacLean J.A., Pinto C. et al.* The effect of an anti-CD3 monoclonal antibody on bleomycin induced lymphokine production and lung injury. *Am. J. Respir. Dis.* 1996; 154: 193–200.
60. *Nettelbladt O., Tengblad A., Hallgren R.* High-dose corticosteroids during bleomycin-induced alveolitis in the rat do not suppress the accumulation of hyaluronan (hyaluronic acid) in lung tissue. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 421–428.

#### Информация об авторах

Даниленко Анатолий Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ "Медицинский радиологический научный центр" Минздрава РФ; тел.: 8-909-250-02-22; e-mail: danilenko@mrrc.obninsk.ru  
Шахтарина Светлана Васильевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник ФГБУ "Медицинский радиологический научный центр" Минздрава РФ; тел.: (484) 399-31-01; e-mail: danilenko@mrrc.obninsk.ru

Поступила 16.07.12  
© Даниленко А.А., Шахтарина С.В., 2012  
УДК 616-006.442-07:616.24-092