

М. С. Опанасенко, О. В. Терешкович, Л. І. Леванда, С. М. Шалагай
ЛІКАРСЬКО-АСОЦІЙОВАНА ПНЕВМОПАТІЯ І ПЛЕВРАЛЬНИЙ ВИПІТ
(ЛІТЕРАТУРНІ ДАНІ І ВЛАСНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

ДУ «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Вступ

Однією з важливих проблем сучасної медицини є побічні ефекти лікарських засобів (ЛЗ), число застосування і різноманітність яких з кожним роком зростає. При цьому легені є однією з найбільш частих мішеней медикаментозних вражень внутрішніх органів, поступаючи по частоті лише шкірі і травній системі. За даними ряду досліджень, частота пневмопатії в структурі захворюваності складає близько 5 %, і досягає серед госпіталізованих хворих 15–25 % [5, 9]. Однак точно оцінити поширеність пневмопатій дуже важко. Це пов'язано з декількома обставинами: призначенням пневмотоксичних ЛЗ лікарями різних спеціальностей, які часто недооцінюють супутні респіраторні симптоми або їх появу, недостатньою чутливістю рентгенографії легень в порівнянні з комп'ютерною томографією високої роздільної здатності (КТВР), неможливістю виконання інвазивних діагностичних процедур в зв'язку з важким станом онкологічних хворих, у яких пневмопатія зустрічається часто, і нарешті, з недостатнім рівнем реєстрації ускладнень фармакотерапії [1, 9].

Визначення

Лікарсько-асоційована пневмопатія (ЛАП) — враження легень, яке виникає при застосуванні лікарських засобів, що проявляється різноманітною форм, починаючи від інфільтратів в легенях з доброякісним перебігом до розвитку потенційно смертельного стану — респіраторного дистрес-синдрому. ЛАП має непередбачуваний початок і може мати швидкий перебіг, встановлення діагнозу часто буває складним завданням. Точний діагноз ґрунтується на клінічних, рентгенологічних (в тому числі з використанням КТВР) і гістологічних проявах, хоча часто можлива постановка діагнозу тільки шляхом виключення.

Симптоми лікарсько-асоційованих захворювань легень неспецифічні і може бути вкрай важко відрізнити дану патологію від ряду захворювань (прогресування раку, інфекції, пов'язані з променевою терапією ушкодження легень, прояви серцевої недостатності і емболії легеневої артерії), особливо у онкологічних хворих [1].

Виникнення ЛАП під час терапії дрібноклітинного раку легень зазвичай відбувається протягом декількох тижнів після початку лікування. Дійсно, ретроспективний аналіз перших 152 пацієнтів в Японії, при дослідненні Гефітініб-асоційованої пневмопатії показав, що > 75 % випадків мали місце протягом 3-х місяців, причому більшість з них, виявлено протягом 4-х тижнів від початку застосування препарату. Симптоми проявляються у швидкому наростанні задишки і сухого непродуктивного кашлю, разом з лихоманкою. Диференційний діагноз, як правило, здійснюється шляхом виключення. КТВР рекомендується за першою підозрою в ЛАП, щоб оціни-

ти зміни в паренхімі легені. Немає специфічних рентгенологічних ознак ЛАП, крім того, на ранніх стадіях захворювання, у даних пацієнтів може бути нормальна рентгенограма. КТВР дозволяє виконати більш точну оцінку змін в паренхімі легень, дає загальне уявлення про ступінь і характер враження паренхіми [1, 2].

Фактори ризику і клінічні форми

На даний час перелік лікарських засобів, які здатні спричиняти ЛАП, достатньо широкий і включає більш ніж 450 препаратів [6]. Найбільш часто серед них реєструються амідарон, нітрофурані, антибіотики, цитостатики, нестероїдні протизапальні препарати, β-блокатори, інгібітори ангіотензин-перетворюючого фермента та ін.

Важливим і поки далеким від вирішення залишається питання — чому не у всіх пацієнтів, що приймають токсичні для легень ЛЗ, розвивається ЛАП. Для більшості ЛЗ, що обумовлюють легеневі ураження, не мають значення доза і тривалість їх застосування. Лише для деяких препаратів (амідарон, блеоміцин) відзначений дозозалежний ефект, коли низькі дози розглядаються як безпечні.

Патогенез ушкодження клітин легені при ЛАП, як правило, передбачає участь токсичних метаболітів ЛЗ, які або здатні викликати імунну відповідь, або безпосередньо впливають на біохімію клітини [5]. Деякі молекули можуть також викликати ефект безпосередньо, а не через метаболіти, хоча такі прямі ефекти проявляються набагато рідше. Метаболіти препарату, отримані шляхом біотрансформації можуть бути пов'язані з різними біохімічними процесами, такими як окислювальний стрес, зміни окислювально-відновних реакцій, ковалентного зв'язування і перекисного окислення ліпідів, які пов'язані з дисфункцією клітин і, які, врешті, призводять їх загибелі. [4, 5]

Певну роль в розвитку ЛАП відіграє *основне захворювання*, з приводу якого призначено ЛЗ. Наприклад, ревматоїдний артрит або неспецифічний виразковий коліт збільшують ризик початку ЛАП [6]. Зокрема, у хворих з ревматоїдним артритом зростає число випадків «метотрексатової» легені і туберкульозу легень внаслідок використання анти-TNF-препаратів.

Вік — літні пацієнти більш схильні до розвитку тяжких побічних ефектів, частково через те, що у них знижена видільна функція нирок та метаболічні властивості печінки [7].

Комбінований прийом ЛЗ — ліки однієї терапевтичної групи можуть викликати подібні прояви ЛАП. Небезпечною є комбінація гемцитабіну і блеоміцину, яка володіє вираженим токсичним ефектом.

Застосування хіміотерапевтичних препаратів (блеоміцин, циклофосфамід, метотрексат, 6-меркаптопурин, азатіоприн та ін.) провокує виникнення інтерстиційних форм ЛАП. Ці ЛЗ здатні викликати важкі ураження

легень, безпосередньо під час їх застосування або незабаром після припинення хіміотерапії, а ризик ЛАП зростає на тлі високих доз цитостатичних препаратів і поліхіміотерапії в поєднанні з супутнім застосуванням променевої терапії і кисню, а також при повторних курсах хіміотерапії [2, 8].

Антибіотики, такі як міноциклін, напівсинтетичний тетрациклін, що використовується при лікуванні акне, можуть викликати гострий ЛАП що призводить до гострої дихальної недостатності шляхом розвитку гострої еозинофільної пневмонії, яка діагностується збільшенням числа еозинофілів при виконанні бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) і часто поєднується з еозинофілією крові.

Алергічний пневмоніт, як одна з форм ЛАП, часто спричиняється завдяки інгаляційному потраплянню провокуючого агента, але може розвиватись і при застосуванні таких препаратів як метотрексат, циклофосфамід, нітрофурантоїн і антидепресантів. Даний пневмоніт має гранулематозну структуру і є імунологічно індукованим розладом внаслідок сенсibiliзації організму. Може мати гострий і хронічний перебіг. Еозинофільна пневмонія гістологічно характеризується накопиченням еозинофілів в стінці альвеол з інфільтрацією прилеглого інтерстиційного простору еозинофілами і змінним числом лімфоцитів і плазматичних клітин [7]. Рентгенографія грудної клітки і КТБР виявляють двосторонню консолідацію легеневої паренхіми, з залученням в основному периферійних ділянок легень і верхніх часток.

У деяких випадках, ЛАП призводить до гострої дихальної недостатності внаслідок набряку легень. Збільшення проникності стінок альвеолярних капілярів провокує розвиток альвеолярних крововиливів, як правило, це відбувається при лікуванні пероральними антикоагулянтами, фібринолітиками і інгібіторами глікопротеїну тромбоцитів [4].

Облітеруючий бронхіоліт, організуюча пневмонія може провокуватись прийомом таких препаратів як амідарон, інтерферон, месалазин, блеоміцин, препарати золота, нілутамід або пеніциламін і є хронічним запальним процесом, переважно з залученням в патологічний процес бронхіол і альвеолярних ходів. Цей стан характеризується накопиченням ліпідно-макрофальних субстанцій в дистальних повітряних шляхах і вогнищевому утворенню пробок з незрілих фіброblastів. Прогноз сприятливий при відміні причинного препарату. Крім того, множинні вузлики в легенях можуть нагадувати метастази і утруднювати диференційну діагностику.

Розглядають в якості факторів ризику і деякі види *професійного впливу*. Так, наприклад, контакт з азбестом збільшує частоту ЛАП. Але, не зважаючи на перераховані фактори ризику, що стосуються особливостей активації, метаболізму і фармакокінетики ЛЗ, індивідуальний прогноз ЛАП в більшості випадків залишається непередбачуваним, що ускладнює профілактику та ранню діагностику даної патології.

Класифікація

Найбільш поширені гістопатологічні моделі ураження легень при ЛАП включають набряк легень, дифузне альвеолярне ушкодження, неспецифічну інтерстиційну пнев-

монію, облітеруючий бронхіоліт організуючу та еозинофільну пневмонію і легенеvu кровотечу. Крім того, у пацієнта може бути супутнє захворювання, яке модифікує прояви і перебіг ЛАП, а окремі препарати паралельно можуть викликати декілька патологічних проявів [2].

Клініка

Для більшості випадків ЛАП характерний підгострий або хронічний перебіг, що супроводжується субфебрилітетом, непродуктивним кашлем, помірною задишкою, не різко вираженою гіпоксемією, неоднорідною легеневою інфільтрацією, може спостерігатися ексудативний плеврит. Можливий розвиток гіпоксемічної гострої дихальної недостатності.

Діагностика

На комп'ютерній томограмі легень на ранніх стадіях захворювання виявляються лінійні тіні, потовщення інтерстицію, симптом «матового скла» або міліарний паттерн тіней, дифузні або змішані інтерстиційні і альвеолярні інфільтрати.

Дослідники з Японії [4] використовували зіставлення даних тонкозрізової КТ з рівнем напруженості кисню в артеріальній крові. ЛАП індуковані використанням протипухлинних ЛЗ були представлені дифузними або мультифокальними затемненнями по типу матового скла з внутрілобулярним потовщенням інтерстицію. Переважаючи результати КТ при ЛАП викликаних прийомом антибіотиків були вогнищеві по типу матового скла з потовщенням міждольових перегородок.

Гострі форми ЛАП необхідно диференціювати з інфекційними ураженнями легень, які можуть мати подібну рентген-картину. Інфільтрати мають дифузний або локалізований характер з переважним залученням середньо-нижніх відділів і вкрай рідко — апікальних зон легень. Рідко може спостерігатись плевральний випіт. Медіастинальна лімфаденопатія не характерна і зустрічається дуже рідко. Рестриктивні порушення дихання і вираженість гіпоксемії корелюють з вираженістю ураження легеневої паренхіми. У диференційній діагностиці з гіперсенситивним пневмонітом і еозинофільною пневмонією допомагає аналіз рідини бронхоальвеолярного лаважу, при цих станах визначається збільшення рівня лімфоцитів, еозинофілів і альвеолоцитів 2-го типу. Крім того, БАЛ дозволяє виключити інфекційний процес в легенях у пацієнтів, що приймають імуно-супресивну терапію.

Зазвичай відміна препарату, що спричинив розвиток ЛАП і призначення системних кортикостероїдів (СКС) супроводжується зворотнім розвитком патологічного процесу, у зв'язку з чим необхідність легеневої біопсії для верифікації ЛАП виникає рідко.

Інтерстиційний легеневий процес є частим проявом ЛАП. Під впливом ЛЗ формуються різні варіанти ураження легеневого інтерстицію: звичайна, неспецифічна, десквамативна, лімфоцитарна, еозинофільна інтерстиціальна пневмонія. Як правило, інтерстиціальний процес при ЛАП відповідає кільком патогістологічним паттернам, включаючи інтерстиціальні пневмонії, ураження альвеол і легеневий васкуліт, що супроводжуються легенежими інфільтратами, які складно диференціювати методами променевої-діагностики.

Деякі лікарські засоби (нітрофурані, НПЗП) викликають, як правило, досить стереотипні легеневі реакції у вигляді неспецифічної інтерстиціальної або еозинофільної пневмонії. Крім уже зазначених ЛЗ, еозинофільна пневмонія може розвиватися на тлі застосування багатьох інших медикаментозних препаратів: антибіотиків, сульфаніламідів, туберкулостатиків, ІАПФ, амітриптиліна, інтерлейкіну-2, триптофану. В цих випадках на КТВР легень виявляються щільні двобічні лінійні або альвеолярні затемнення, які можуть поєднуватися з двобічним плевральним випотом, може спостерігатися лімфаденопатія.

При гістологічному дослідженні біоптатів легень виявляються певні гістологічні ознаки, але які, на жаль, не є специфічними для даної патології. Так, наприклад, опис гістологічних препаратів «аміодаронової» легень може включати скупчення пінистих макрофагів в альвеолах, ознаки організуючої і неспецифічної інтерстиційної пневмонії, інтерстиційний легеневий фіброз, дифузне альвеолярне пошкодження як ізольовані патоморфологічні варіанти або їх поєднання. При дослідженні «метотрексатової легень» в біоптаті виявляються запальні клітинні інтерстиційні інфільтрати і часто з ознаками гіперсенситивності. Зазначені особливості ЛАП значною мірою ускладнюють визначення домінуючого типу ураження, коли доступний лише маленький зразок легеневої паренхіми, отриманий при трансбронхіальній біопсії. У зв'язку з цим при необхідності гістологічної верифікації, перевагу слід надати відеоторакоскопічній біопсії легень.

Лікування

На даний момент немає чітких протоколів з лікування ЛАП і терапія часто проводиться на емпіричній основі. Першим кроком має бути відміна препарату, який підозрюють в виникненні ЛАП. Для пацієнтів з дихальною недостатністю використовують, високі дози метилпреднізолону (250 мг чотири рази на день внутрішньовенно) протягом декількох днів, якщо відмічається позитивна динаміка, дозу поступово зменшують (0,5-1 мг кг-1 день-1 перорально) протягом декількох тижнів, перед остаточною відміною. Оскільки часто спостерігається гіпоксія, використовують кисневу терапію. Для пацієнтів з респіраторним дистрес-синдромом, зазвичай використовують метилпреднізолон (1 мг кг-1 день-1 або 60 мг на добу-1), з поступовим зниженням дози. Низькі дози метилпреднізолону (10-20 мг) призначають у пацієнтів з помірними рентгенологічними або клінічними змінами в легенях, особливо, якщо використання оральних кортикостероїди протипоказано. У таких пацієнтів можуть бути використані імунодепресанти такі як азатіоприн [1, 2].

У онкологічних хворих може виникнути необхідність повторного призначення препаратів, які викликали ЛАП. У цьому випадку важливо враховувати ступінь ушкодження легень і розвитку респіраторного дистрес-синдрому, наявність фіброзу і враховувати попередню реакцію організму на терапію кортикостероїдами. Для деяких пацієнтів, переваги застосування препаратів можуть переважити ризики і терапія може бути призначеною під прикриттям низьких доз преднізолону (10-20 мг на добу-1) [3].

Власний приклад лікування пацієнта з ЛАП і плевральним випотом

Хворий Б., 1947 р. н., поступив в пульмонологічне відділення ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пуль-

монології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» зі скаргами на підвищення температури тіла до 39° С, загальну слабкість, пітливість. Скарги виникли за 7 днів до госпіталізації, на амбулаторному етапі на рентгенограмі була виявлена лівобічна пневмонія. На фоні антибіотикотерапії температура почала знижуватись. Через 3 дні виник різкий біль в лівому підребер'ї, підйом температури до 39°С. Був госпіталізований в гастроентерологічне відділення лікарні за місцем проживання з підозрою на гострий панкреатит. Після обстеження (ФЕГДС, УЗД органів черевної порожнини) патологію ЖКТ виключили. На фоні високої температури і вираженої пітливості після прийому авелоксу (моксифлоксацин) 400 мг + дексаметазону 4 мг в/м протягом 2-х днів, стан значно покращився. Протягом останніх місяців кілька разів відмічав немотивовані підйоми температури до 38° С і вище.

Було проведено ряд обстежень: Ехо кардіографія, фібробронхоскопія, лабораторні дослідження (біохімічний аналіз крові, коагулограма, загальний аналіз сечі, загальний аналіз крові: лейкоцити — $8,5 \times 10^9$ /л; еритроцити — $3,95 \times 10^{12}$ /л; гемоглобін — 127 г/л).

ЕКГ від 25.05.16: ЕБС не відхилена, синусовий ритм з ЧСС — 62 за хв. Кардіосклероз. Субепікардіальна гіпоксія міокарду.

УЗД плевральної порожнини: В лівій плевральній порожнині візуалізується невелика кількість анехогенної рідини товщиною 15-18,5 мм. Плевра помірно потовщена. В правій плевральній порожнині рідини немає. Заключення: УЗ-ознаки лівобічного ексудативного плевриту.

КТ органів грудної порожнини: білатерально в легенях — емфізема, дифузний пневмосклероз. В нижніх частках обох легень / S10 /, більше зліва, визначаються ділянки консолидації паренхіми / S > D /, які широко основою прилягають до костальної плеври. В прилеглій паренхімі — посилення легеневого малюнку, невелике зниження пневматизації по типу «матового скла». Трахея та крупні бронхи прохідні. Внутрішньогрудні лімфатичні вузли не збільшені. В лівій плевральній порожнині виявляється невелика кількість рідини. Заключення: 2-стороння н/часткова

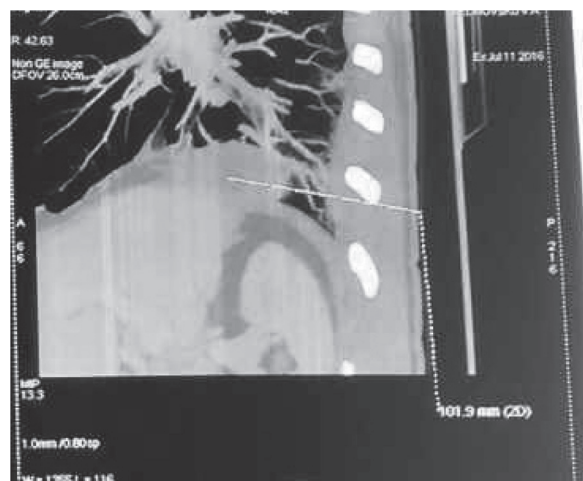


Рис. 1. КТ органів грудної порожнини (ОГП) хворого Б. на початку захворювання.

тромбінфарктна пневмонія, лівобічний ексудативний плеврит (рис. 1)

Було встановлено наступний діагноз: «Негоспітальна двобічна нижньочасткова пневмонія? Лівобічний ексудативний плеврит». Пацієнту призначена антибактеріальна і симптоматична терапія на фоні якої настало помірне покращення стану.

Через 12 днів була виконана контрольна ПЕТ-КТ ОГП — відмічається помірна позитивна динаміка — зменшення розмірів інфільтратів, повне розсмоктування рідини в лівій плевральній порожнині. Даних за ТЕЛА не отримано (рис. 2).

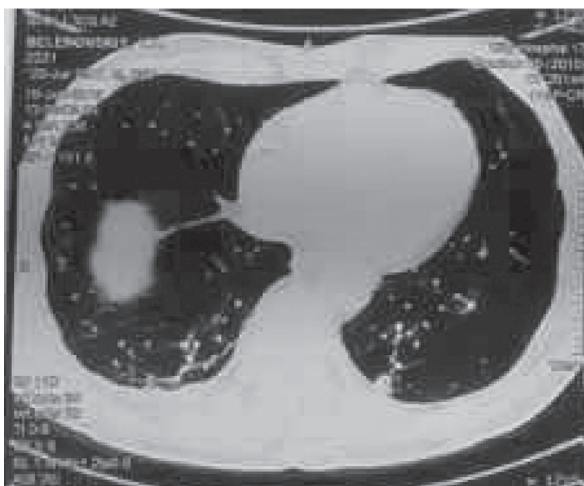


Рис. 2. Контрольна ПЕТ-КТ ОГП хворого Б. через 2 тижні від початку лікування.

Пульмонологами було виставлено діагноз: Ідіопатична криптогенна організуюча пневмонія. ІХС:

атеросклеротичний кардіосклероз. Миготлива аритмія, постійна форма. Призначено прийом ГКС-терапії. Весь час хворий приймав антитромботичні і антиаритмічні засоби, антибіотикотерапію.

Але, на фоні лікування, хворий почав скаржитись на виражений біль в правому підребір'ї, температура залишалась на рівні фебрильних значень, рентгенологічно відмічалась поява нових інфільтратів в легенях паралельно з розсмоктуванням існуючих, плевральний випіт зліва розсмоктався, проте справа в нижньо-латеральних відділах гемітораку з'явився осумкований випіт (рис. 3).

З метою верифікації діагнозу генезу плевриту хворий був переведений у відділення торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

Спочатку було виконано дренування правої плевральної порожнини за Бюлау. Одномоментно виділилось близько 300 мл серозного ексудату (цитоморфологічне дослідження ексудату: клітини мезотелію — 0–2 в п. з., лімфоцити — 0–3, еозінофіли — 0, нейтрофіли — до 70, клітини з ознаками атипії — не виявлено).

Після чого було прийняте рішення про виконання відеоторакоскопії, під час якої було виконано відеоторакоскопічну плевректомію з декортикацією нижньої долі правої легені, санацію правої плевральної порожнини з біопсією плеври (протокол операції: під однолегеневим інтубаційним наркозом встановлено три торакопорти в праву плевральну порожнину. Візуально плевральна порожнина тотально облітерована. Визначається залишкова плевральна порожнина, що містить серозний ексудат, з тенденцією до нагноєння. Виконано тотальний пневмоліз легені, розділено міждо-

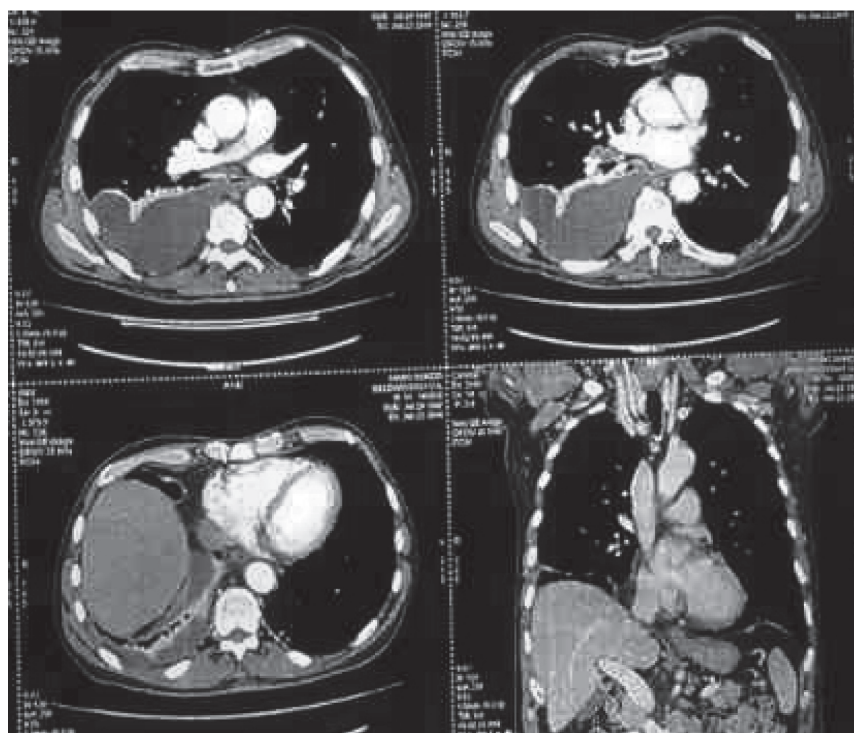


Рис. 3. КТ ОГП хворого Б. : поява осумкованого випоту справа на фоні розсмоктування його зліва.

льові борозни. Виконана парієтальна плевректомія з видаленням піогенної капсули з грудної стінки. Також виконана декортикація нижньої долі правої легені (Рис.4.) , а також додатковий кюретаж стінок (рис. 5) плевральної порожнини. Була проведена механічна і хімічна санація порожнини розчинами антисептиків (декасан, 3 % H_2O_2). Матеріал був направлений на цитологічне патогістологічне і мікробіологічне дослідження).

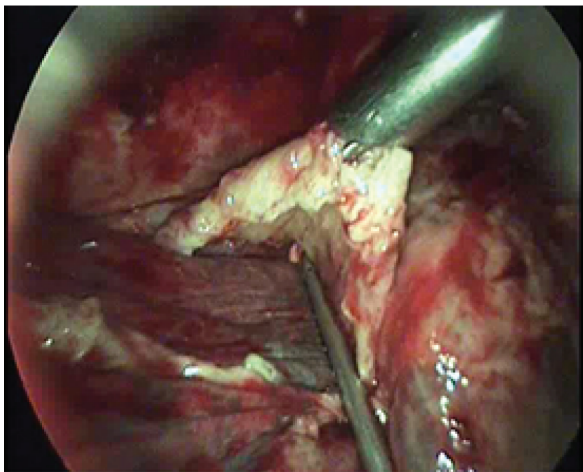


Рис. 4. Відеоторакоскопічна декортикація легені у хворого Б.

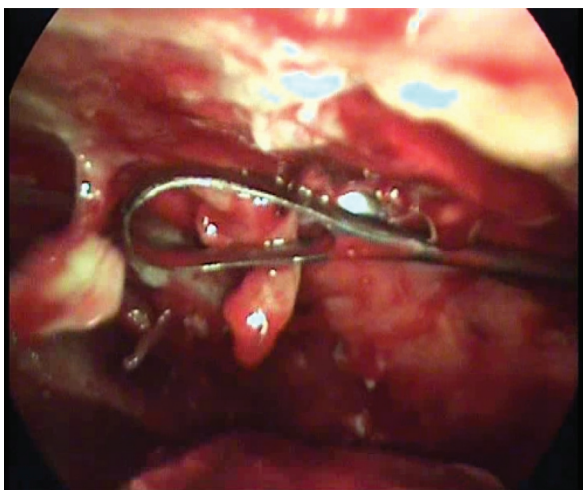


Рис. 5. Кюретаж стінок плевральної порожнини у хворого Б.

Гістологічне дослідження біоптатів плеври: Матеріал представлений крупними фрагментами плеври з виразними гострими неспецифічними запальними змінами. Спостерігаються численні типові мікроабсцеси серед фібринових мас. Окрім того, наявні скупчення збудника по формі типу чорнильних плям, що може бути ознакою актиномікозу (уточнення — за мікробіологічним обстеженням). Одиночне вогнище позакістково-мозкового кровотворення. Гострий запальний неспецифічний процес плевральної порожнини, можливо, асоційованої — бактеріально-мікотичної природи.

Було призначено відповідне лікування: меронем, моксіфлоксацин, інтраконазол, метилпреднізолон (16

мг вранці після сніданку, знижуючи дозу на 2 мг кожні 2 тижні до підтримуючої 8 мг, препарати калію та кальцію, реосорбілакт, дексалгін, оmez симптоматичну терапію. А також було виконано заміну антиаритмічного препарату (при додатковому обстеженні виявили, що за тиждень до початку захворювання пацієнт збільшив дозу даного засобу).

Враховуючи позитивний ефект від призначеної терапії та заміни антиаритмічного препарату (в інструкції до нього були вказані можливі легеневі прояви ($\approx 5\%$) у вигляді плеврального випоту і утворення інфільтратів в легенях), був скликаний консиліум лікарів у складі пульмонологів, торакальних хірургів та рентгенологів, який прийшов до висновку, що у хворого має місце медикаментозна пневмопатія, ускладнена мігруючими легеневими інфільтратами та осумкованим плевральним випотом.

На фоні проведеної терапії стан хворого покращився і він у задовільному стані був виписаний під нагляд пульмонолога та кардіолога. КТ ОГП при виписці: стан після плевректомії справа, в порівнянні з попереднім КТ ОГП відмічається повне розсмоктування інфільтративних змін, рідина в плевральних порожнинах не візуалізується (рис. 6).



Рис. 6. КТ ОГП хворого Б. : повне розсмоктування інфільтративних змін і рідини.



Рис. 7. КТ ОГП хворого Б. через 4 місяці (контроль).

Протягом 4 місяців прийому іншого антиаритмічного препарату, у пацієнта рецидивів захворювання не відмічалось, на контрольній КТ картина стабільна (Рис. 7.).

Висновок

Діагноз ЛАП повинен виставлятися при ретельному виключенні інших можливих причин патологічних змін з боку респіраторної системи з урахуванням рентгенологічної, клінічної і морфологічної картини. Основним діа-

гностичним критерієм ЛАП є зв'язок проявів захворювання з прийомом тих чи інших ЛЗ. Важливим фактором в своєчасній діагностиці і лікуванні ЛАП є інформованість лікарів про побічні дії ЛЗ і моніторинг пацієнтів, які отримують фармакотерапію за допомогою лікарських засобів з потенційною легеневою токсичністю. Необхідною реакцією лікарів на виникнення ЛАП є відміна препарату, який спричинив даний стан і призначення метилпреднізолону або імунодепресантів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Diagnosis and management of drug-associated interstitial lung disease.[Text] / N L. Müller [et al.] // British Journal of Cancer — 2004. — № 91. — P 24–30. doi:10.1038/sj.bjc.6602064 www.bjcancer.com
2. Drug-induced Pneumonitis: Thin-Section CT Findings in 60 Patients.[Text] / Masanori Akira, MD, Hideo Ishikawa // Thoracic Imaging — 2002 Volume 224, Issue 3, DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2243011236>
3. Drug induced interstitial lung disease. [Text] / M. Schwaiblmair [et al.] // The open respiratory medicine journal — 2012. — Volume 6. — P. 31–37. DOI: 10.2174/1874306401206010063
4. Everolimus-Associated Pneumonitis in 3 Heart Transplant Recipients.[Text] / T James Otton // The journal of heart and lung transplantation — 2009. — Vol. 28. — P 104-106 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2008.10.003>
5. Interstitial lung disease associated with drug therapy.[Text] / P. Camus [et al.] // British Journal of Cancer — 2004. — № 91. — P 18-23. doi:10.1038/sj.bjc.6602063 www.bjcancer.com
6. Understanding the mechanisms of drug-associated interstitial lung disease.[Text] / T Higenbottam1 [et al.] // British Journal of Cancer — 2004. — № 91. — P. 31–37 doi:10.1038/sj.bjc.6602065 www.bjcancer.com
7. Кароли Н.А., Ребров А.П., Архангельская Е. Е. и др. Лекарственное поражение легких: клиническое наблюдение // Клиницист. — 2011. — № 2. — С. 68-71.
8. Мухин Н. А. Интерстициальные болезни легких / Практическое руководство. — М: Литтерра, 2007. — 415 с.
9. Попова Е. Н. Лекарственно-индуцированные поражения легких // Пульмонология и аллергология. — 2007. — № 2. — С. 3–7.