



Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: диагностика, особенности клинического течения, факторы риска, дифференциальный диагноз, лечение, профилактика. Часть 1

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

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

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Проанализировано 57 источников литературы о пневмотоксичности противоопухолевых препаратов. Установлено, что на развитие пневмотоксических эффектов могут оказывать влияние такие факторы риска, как пол, возраст, курение, сопутствующие заболевания, продолжительность терапии. Симптомы лекарственного поражения легких противоопухолевыми препаратами неспецифичны, что затрудняет их своевременную диагностику. Для профилактики, ранней диагностики и своевременной коррекции лекарственно-индуцированного поражения легких на фоне противоопухолевой терапии необходима информированность практикующих врачей разных специальностей, прежде всего терапевтов, пульмонологов, фтизиатров, онкологов.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные поражения легких, противоопухолевая терапия, пневмотоксичность, нежелательные лекарственные реакции

Для цитирования: Орлова Н. В., Остроумова О. Д., Ших Е. В., Смердин С. В., Реброва Е. В., Дё В. А. Лекарственно-индуцированные поражения легких противоопухолевыми препаратами: диагностика, особенности клинического течения, факторы риска, дифференциальный диагноз, лечение, профилактика. Часть 1 // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 55-62. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-55-62>

Lung Injury Induced by Antitumor Drugs: Diagnosis, Features of the Clinical Course, Risk Factors, Differential Diagnosis, Treatment, and Prevention. Part 1

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

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

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

⁴Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

ABSTRACT

57 publications on pneumotoxicity of antitumor drugs were analyzed. It was found that the development of pneumotoxic effects could be influenced by risk factors such as gender, age, tobacco smoking, comorbidities, and duration of therapy. Symptoms of lung injury induced by antitumor drugs are nonspecific thus it is difficult to diagnose them promptly. For prevention, early diagnosis and timely management of drug-induced lung injury during antineoplastic therapy, it is necessary to raise awareness of such a condition in practitioners of different specialties, primarily general practitioners, pulmonologists, phthisiologists, and oncologists.

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

For citations: Orlova N.V., Ostroumova O.D., Shikh E.V., Smerdin S.V., Rebrova E.V., Dyo V.A. Lung injury induced by antitumor drugs: diagnosis, features of the clinical course, risk factors, differential diagnosis, treatment, and prevention. Part 1. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 7, P. 55-62. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-55-62>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

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

В настоящее время появляется все больше новых противоопухолевых препаратов, способных улучшать прогноз и увеличивать продолжительность жизни пациентов с онкологическими заболеваниями. Однако применение этих препаратов ассоциировано с большой частотой развития неблагоприятных лекарственных реакций, в том числе со стороны органов дыхания. Лекарственно-индуцированные поражения легких (ЛИПЛ) отличаются большим многообразием, их необходимо дифференцировать

в связи со схожестью клинической картины с различными заболеваниями органов дыхания.

ЛИПЛ, вызванные противоопухолевыми препаратами, являются широко распространенной формой ятрогенного повреждения [44, 47, 49]. Некоторые из них потенциально предотвратимы (особенно связанные с кумулятивным эффектом), многие же являются индивидуальными и непредсказуемыми.

По оценкам разных авторов, от 10 до 20% всех пациентов, получающих противоопухолевые препа-

раты, имели различные проявления легочной токсичности, а частота ее возникновения варьировала в зависимости от самого препарата, дозировки и других факторов [12, 13, 17, 23]. R. Dhokarh et al. [17] показали, что частота дыхательной недостаточности, обусловленной лекарственным повреждением легких, составляет 6,6 на 100 тыс. пациенто-лет. При этом 53% этих случаев были связаны с химиотерапевтическими препаратами [17].

Необходимо отметить, что патогенез поражения легких, вызванный противоопухолевыми препаратами, в настоящее время недостаточно изучен. Широкая распространенность легочной токсичности может быть результатом того, что через легочную ткань проходит весь объем циркулирующей крови, это приводит к наибольшему воздействию токсичных противоопухолевых агентов по сравнению с другими органами [38], в то время как, по данным K. Alan et al. [7], развитие острого респираторного дистресс-синдрома имело более благоприятное течение и прогноз на фоне медикаментозной терапии, чем при ее отсутствии. Ряд авторов считают, что большинство токсических эффектов являются результатом прямой цитотоксичности препаратов [40, 48, 55].

Диагностика, особенности клинического течения. По мнению ряда авторов, ЛИПЛ чаще являлись диагнозом исключения [4]. Считается, что в настоящее время не существует единого диагностического инструмента, способного диагностировать ЛИПЛ, и основным диагностическим критерием обычно являлась связь возникновения клинико-функциональных и рентгенологических проявлений заболевания с приемом пневмотоксичных лекарственных средств (ЛС) [4]. Многими исследователями отмечены отсутствие поражения легких до начала применения химиотерапии и временное совпадение развившейся патологии с началом курса лечения [4, 12, 15, 20, 21]. В ретроспективном исследовании 2020 г. K. Matsumoto et al. [43] были проанализированы с 2004 по 2018 г. все зарегистрированные сообщения в японской базе данных (Japanese Adverse Drug Event Report database) о лекарственно-индуцированных интерстициальных заболеваниях легких. Авторы пришли к выводу, что пациенты, получающие терапию гефитинибом или эрлотинибом по поводу рака легкого, должны находиться под пристальным наблюдением на предмет стремительного (4 нед.) развития лекарственно-индуцированного интерстициального поражения легочной ткани.

Zarogoulidis P. et al. (2012) [56] отмечены наиболее распространенные симптомы при поражении дыхательной системы на фоне противоопухолевой терапии, которые неспецифичны и включали: кашель, одышку, тахипноэ, боль в гортани, глотке, груди, артралгии, носовые кровотечения, кровохарканье, лихорадку, снижение массы тела. В связи с чем при дифференциальной диагностике необходимо

учитывать особенности течения различных бронхолегочных заболеваний.

По результатам обследования при регистрации **идиопатической интерстициальной пневмонии:** при физикальном обследовании чаще выявляли ослабленное дыхание и крепитацию над нижними отделами обоих легких; характерные рентгенологические изменения в легких (интерстициальные или интерстициально-альвеолярные инфильтраты, на поздних стадиях – двусторонние фиброзные изменения с мелко- и крупноочаговой деформацией, «сотовое легкое»); изменения функции легких (рестриктивного характера со снижением диффузной способности легких); изменения при исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа (40-80% лимфоцитов (все CD3), эозинофилы, нейтрофилы, соотношение CD4/CD8 < 1; могут быть выявлены антитела к подозреваемому ЛС), а также изменения при гистологическом исследовании (признаки интерстициального пневмонита) [9]. В диагностике ЛИПЛ учитывали отсутствие признаков инфекционного поражения и резистентность выявленных изменений к антибактериальной терапии, улучшение состояния на фоне отмены предполагаемого пневмотоксичного ЛС. При этом отмечая временную связь, установлено, что начало проявления ЛИПЛ может варьировать от первого применения ЛС до нескольких месяцев или лет после завершения лечения (бусульфан – от полугода до 6 лет, кармустин – до 15 лет), что еще больше может затруднять раннюю диагностику ЛИПЛ [9, 36].

Лекарственно-индуцированный (некардиогенный) отек легких наиболее часто развивался на фоне терапии антибиотиками, аспирином, нестероидными противовоспалительными препаратами. Среди противоопухолевых препаратов отек легких вызывали циклофосфамид, метотрексат, тиотепа, цитарабин, алемтузумаб, фактор некроза опухоли. Как было отмечено некоторыми авторами, отек легких мог развиваться стремительно в течение нескольких минут, клинически в виде острой дыхательной недостаточности, респираторного дистресс-синдрома [16].

Плевральный выпот – одно из лекарственно-индуцированных осложнений, как отмечали исследователи, могло развиваться на фоне применения следующих препаратов: метотрексат, бусульфан, прокарбазин, паклитаксел, трастузумаб, алемтузумаб, блеомицин, алкалоиды барвинка (с митомицином-С) [47]. Предполагали, что в основе формирования выпота находятся аутоиммунные и аллергические нарушения, что подтверждало обнаружение большого числа эозинофилов в крови и в плевральной жидкости. У трети больных с лекарственно-индуцированным плевральным выпотом имелись изменения в легких, а после отмены препарата в течение недели отмечалась его регрессия [47].

Считается, что **тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)** может развиваться при воздействии следу-

ющих ЛС: сунитиниб, паклитаксел, противоопухолевые антибиотики – эпирубицин, идарубицин, моноклональные антитела – нецитумумаб, панитумумаб. Ряд авторов рассматривали химиотерапию в качестве независимого фактора риска венозных тромбоемболий (ВТЭ). Данные свидетельствовали о том, что химиотерапия была ассоциирована с шестикратным увеличением риска ВТЭ, достигая ежегодной заболеваемости более 10% в опухолях с высоким тромбогенным потенциалом [27], в то же время этот риск не являлся одинаковым среди противоопухолевых ЛС не только с различным механизмом действия, но и внутри одной группы [51]. По данным различных исследований, цетуксимаб и панитумумаб ассоциированы со значительным увеличением риска ВТЭ, при этом было отмечено, что риск значительно возрастал при сочетании с химиотерапией на основе иринотекана или цисплатина, а также у пациентов с клинически запущенными злокачественными новообразованиями. В то же время не выявлено увеличения риска ВТЭ при применении ритуксимаба и алентузумаба [26, 39]. Исследование гормонотерапии у женщин с гормонозависимым прогрессирующим раком молочной железы выявило, что фульвестрант имел несколько более низкий риск ВТЭ, чем тамоксифен (анастрозол 4,5% против фульвестранта 3,5%, $p = 0,46$) [28], в связи с чем для профилактики ТЭЛА была рекомендована оценка риска тромбоемболий при постановке диагноза, а также периодическая оценка, особенно при начале новой системной противоопухолевой терапии [34].

Часть авторов среди ЛИПЛ отдельно выделяли «метотрексатовое легкое». Частота интерстициального поражения легких на фоне приема метотрексата составляла от 2 до 11% [29]. Риск поражения возрастал на фоне длительного приема препарата (от 1 года до 5 лет), летальность составляла 15% [49]. Отдельно выделяли острое течение, когда осложнения развивались через несколько дней применения [29]. Среди факторов, повышающих риск поражения легких, выделяли сахарный диабет, ревматоидный артрит, пожилой возраст [33]. В качестве диагностических критериев «метотрексатового легкого» рассматривали [11]: прогрессирующую одышку, лихорадку свыше 38°C , тахипноэ более 28 в минуту, признаки интерстициальных изменений при лучевой диагностике, лейкоцитоз, рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания со снижением диффузионной способности легких, $\text{PaO}_2 < 50$ мм рт. ст., отрицательные результаты бактериологических исследований крови, мокроты и жидкости бронхоальвеолярного лаважа на микрофлору. R. A. Balk et al. (2020 г.) предложили считать диагноз «метотрексатового легкого» определенным при наличии не менее 6 из вышеперечисленных критериев, вероятным и возможным – при наличии 5 или 4 критериев соответственно [11].

Активно обсуждаются вопросы **риска развития ЛИПЛ при сочетанных поражениях**. Так, исследование пневмотоксичности блеомицина выявило повышенный риск поражения легких у пациентов с сопутствующим поражением печени и почек [46]. Наиболее значимым фактором риска являлось повышение уровня креатинина даже при относительно низкой дозе блеомицина. При коморбидной патологии исследователи рекомендовали рассмотреть альтернативные схемы приема ЛС или ограничение доз, особенно когда во время химиотерапии наблюдался повышенный уровень креатинина в сыворотке крови [46].

Ряд авторов отмечали повышенный риск пневмотоксичности противоопухолевых препаратов у больных с сопутствующими заболеваниями бронхолегочной системы, в том числе с хронической обструктивной болезнью легких, туберкулезом легких, что может быть обусловлено нарушением клиренса вдыхаемых частиц при аэрозольном пути поступления препарата [10, 57]. При хронических заболеваниях органов дыхания исследователями отмечено, что может меняться экспрессия ферментов легочной биотрансформации, это будет способствовать риску лекарственно-индуцированного интерстициального поражения легких. А также хроническое воспаление в бронхолегочных путях может истощать защитные функции, тем самым повышая восприимчивость к пневмотоксичности [5, 6].

Имеются некоторые данные, свидетельствующие о том, что курение могло увеличивать риск индуцированной блеомицином легочной токсичности. Было изучено долгосрочное влияние блеомицина на легочную функцию курящих и некурящих пациентов, которые наблюдались в среднем в течение 64 мес. Все они достигли полной ремиссии во время лечения антинеопластическими препаратами. Впоследствии у курильщиков отмечено значительное снижение жизненной емкости легких, в то время как у некурящих наблюдалось лишь незначительное снижение [37, 45].

В ряде исследований выявлено повышение пневмотоксичности кармустина у лиц женского пола [37, 45]. При этом аналогичное изучение гендерных особенностей пневмотоксичности препаратов солей золота выявило, что фактором риска развития поражений легких, наоборот, является мужской пол [3].

Исследователями также отмечено, что риск легочной токсичности, вызванной блеомицином и метотрексатом, выше у пожилых пациентов, для блеомицина доказано повышение риска легочного фиброза у пациентов старше 40 лет. А риск легочной токсичности кармустина выше у детей младше 7 лет [37, 45].

Изучение мутаций генов, кодирующих Ca^{++} -каналы, экспрессию легочных энзимов цитохрома P450, гена гидролазы блеомицина и др., позволило установить взаимосвязь с развитием пневмотоксичности [24, 32].

В исследовании W. G. Martin et al. еще в 2005 г. отмечено, что повышала риск развития лекарственно-индуцированного поражения легких длительная терапия, способствуя накоплению пневмотоксичного ЛС в тканях. При этом в случае развития реакций аллергического типа сроки терапии не имели определяющего значения [42].

В ряде исследований сообщалось, что риск индуцированной блеомицином и циклофосфамидом легочной токсичности повышался при использовании в комбинации с колониестимулирующими факторами, однако имеющиеся данные противоречивы и не были подтверждены в рандомизированных клинических исследованиях [2, 19, 25, 55]. У пациентов, получавших блеомицин, циклофосфамид или кармустин, риск легочной токсичности мог увеличиться за счет высоких концентраций инспирированного кислорода [2, 19, 25, 55], но имеющиеся данные о влиянии кислорода на пневмотоксичность неоднозначны.

Открытыми остаются и вопросы **дифференциальной диагностики**. В первую очередь оценивали вероятность развития следующих состояний: пневмонии, туберкулеза, злокачественной тромбоэмболической болезни легких, кардиогенного отека легких, локальной опухолевой прогрессии, ятрогенного внутриальвеолярного кровоизлияния, побочных эффектов, вызванных лучевой терапией, трансфузионных реакций, послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших торакальную хирургию, проявления кислородной токсичности.

Трудности диагностики, как ранее отмечалось, возникали, когда признаки и симптомы ЛИПЛ развивались после прекращения приема, вызвавшего его ЛС. Одним из методов подтверждения ЛИПЛ могло бы являться повторное воздействие препарата, что является высоким риском для здоровья пациентов, особенно при тяжелых проявлениях. Сейчас в медицине активно изучаются сывороточные маркеры интерстициальных заболеваний легких. Среди исследуемых биомаркеров особый интерес вызывают белки, синтезируемые пневмоцитами 2-го типа: высокомолекулярный гликопротеин Krebs von den Lungen-6 (KL-6) и сурфактантные белки (surfactant protein, SP) SP-A и SP-D. Значительно реже в качестве биомаркера использовали гликопротеин альвеоломуцин [50]. В свою очередь, поверхностно-активные белки SP-A и SP-D, являясь специфическими маркерами легочного фиброза [55], продемонстрировали свою связь с развитием

идиопатического интерстициального фиброза при введении рецептора эпидермального фактора роста – ингибитора тирозинкиназы гефитиниба [51, 52].

В **терапии** ЛИПЛ на первом месте стоит отмена пневмотоксичного препарата [8, 53, 54]. Многие исследователи отмечали положительные результаты оперативного введения высоких доз глюкокортикоидов (ГКС) для лечения идиопатической интерстициальной пневмонии, ассоциированной с приемом противоопухолевых препаратов [1, 18, 41]. Ряд авторов рассматривали возможность применения высоких доз ГКС на ранней воспалительной стадии, до развития легочного фиброза, в том числе ингаляционных форм [1, 14]. При этом остается неясным вопрос о возможности возобновления приема ЛС, вызвавшего ЛИПЛ.

Предотвращение и уменьшение выраженности ЛИПЛ противоопухолевыми препаратами имеет первостепенное значение, поскольку они влияют на лечение, переносимость и общее качество жизни пациентов. Как отмечали M. Froudarakis et al. (2013), повышенная настороженность пациента, тщательный мониторинг признаков и симптомов ЛИПЛ, а также осведомленность врача о максимальной кумулятивной дозировке препарата являлись основными профилактическими мероприятиями [22]. При этом в настоящее время убедительных данных о необходимости проведения скрининга с помощью рентгенографии или компьютерной томографии грудной клетки и тестов функции легких для раннего выявления ЛИПЛ, ассоциированного с приемом противоопухолевых препаратов, нет [31, 46, 53, 54, 57], в качестве профилактических мер рассматривают своевременную отмену препарата при подозрении на пневмотоксичность [30, 35, 37, 46].

Заключение

Таким образом, разнообразие клинических проявлений ЛИПЛ, отсутствие специфических проявлений затрудняет своевременную диагностику данного состояния. Остаются открытыми вопросы дифференциальной диагностики. Возможно, поиск новых биомаркеров и осведомленность специалистов позволят найти решение для ранней диагностики и профилактики ЛИПЛ. Основным методом снижения риска развития ЛИПЛ остается своевременная отмена пневмотоксичного препарата, что в свою очередь ставит вопросы об эффективности лечения основного онкологического заболевания.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Анаев Э. Х. Лекарственно-индуцированное интерстициальное заболевание легких: подходы к диагностике и лечению // *Терапевтический архив*. – 2020. – Т. 92, № 3. – С. 84-91.
2. Майорова О. А. Фармакогенетика: индивидуальные особенности метаболизма // *Качественная клиническая практика*. – 2002. – № 4. – С. 2-10.
3. Постников С. С., Грацианская А. Н., Костылева М. Н. Лекарственная патология легких // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. – 2013. – № 92 (3). – С. 130-135.
4. Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Переверзев А. П., Кочетков А. И., Остроумова Т. М., Клепикова М. В., Аляутдинова И. А., Голобородова И. В. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике // *Фармаконадзор. Фарматека*. – 2020. – № 27 (6). – С. 113-126.
5. Abdel-Rahman O., Fouad M. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2016. – № 10. – P. 183-193.
6. Albrecht E., Bayon V., Hirotsu C., Al Ja'bari A., Heinzer R. Intrathecal morphine and sleep apnoea severity in patients undergoing hip arthroplasty: a randomised, controlled, triple-blinded trial // *Br. J. Anaesth.* – 2020. – № 125 (5). – P. 811-817.
7. Anan K., Ichikado K., Kawamura K. Clinical characteristics and prognosis of drug-associated acute respiratory distress syndrome compared with non-drug-associated acute respiratory distress syndrome: a single-centre retrospective study in Japan // *BMJ Open*. – 2017. – № 7. – P. e015330.
8. Ananthakrishnan A. N., Attila T., Otterson M. F., Lipchik R. J., Massey B. T., Komorowski R. A., Binion D. G. Severe pulmonary toxicity after azathioprine/6-mercaptopurine initiation for the treatment of inflammatory bowel disease // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – № 41. – P. 682-688.
9. Ando S. S., Kawai K. K., Kuriyagawa K. K., Sekido N., Miyanaga N., Shimazui T., Akaza H. Extremely acute exacerbation of interstitial pneumonia after interferonalpha treatment for metastatic renal cell carcinoma // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 14, № 2. – P. 171-173.
10. Ando M., Okamoto I., Yamamoto N., Takeda K., Tamura K., Seto T., Ariyoshi Y., Fukuoka M. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib // *Clin. Oncol.* – 2006. – № 24 (16). – P. 2549-2556.
11. Balk R. A. Methotrexate-induced lung injury // *Wolters Kluwer*. – 2020 Nov. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/methotrexate-induced-lung-injury>.
12. Bonniaud P., Georges M., Favrolt N., Camus P. [Drug-induced interstitial lung diseases] // *Rev Prat.* – 2014. – № 64. – P. 951.
13. Camus P., von der Thüsen J., Hansell D. M., Colby T. V. Pleuroparenchymal fibroelastosis: one more walk on the wild side of drugs? // *Eur. Respir. J.* – 2014. – № 44. – P. 289.
14. Cao T. M., Negrin R. S., Stockerl-Goldstein K. E., Johnston L. J., Shizuru J. A., Taylor T. L., Rizk N. W., Wong R. M., Blume K. G., Hu W. W. Pulmonary toxicity syndrome in breast cancer patients undergoing BCNU-containing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2000. – № 6 (4). – P. 387-394.
15. Charpidou A. G., Gkiozos I., Tsimpoukis S., Apostolaki D., Dilana K. D., Karapanagiotou E. M., Syrigos K. N. Therapy-induced Toxicity of the Lungs: An Overview // *Anticancer Research*. – 2009. – № 29. – P. 631-640.
16. Das B., Shoemaker L., Subramanian S., Johnsrude C., Recto M., Austin E. Acute sirolimus pulmonary toxicity in an infant heart transplant recipient: case report and literature review // *J. Heart Lung Transplant.* – 2007. – № 26. – P. 296-298.
17. Dhokarh R., Li G., Schmickl C. N. et al. Drug-associated acute lung injury: a population-based cohort study // *Chest*. – 2012. – № 142. – P. 845.
18. Dimopoulou I., Bamias A., Lyberopoulos P., Dimopoulos M. A. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents // *Ann. Oncol.* – 2006. – № 17 (3). – P. 372-379.
19. Duley J. A., Marinaki A. M., Arenas M., Florin T. H. J. Do ITPA and TPMT genotypes predict the development of side effects to AZA? // *Gut*. – 2006. – Vol. 55, № 7. – P. 1048.
20. El-Melouk W., Jazieh A. R. Novel drug-induced pulmonary complications in cancer patients you can save life! // *Current Respiratory Medicine Reviews*. – 2016. – № 12 (2).
21. Fabien Maldonado F., Limper A. H., Cass A. S. Pulmonary toxicity associated with systemic antineoplastic therapy: Clinical presentation, diagnosis, and treatment // <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-toxicity-ass>

REFERENCES

1. Anaev E.Kh. Drug-induced interstitial lung disease: approaches to diagnostics and treatment, *Terapevticheskiy Arkhiv*, 2020, vol. 92, no. 3, pp. 84-91. (In Russ.)
2. Mayorova O.I. Pharmacogenetics: individual characteristics of metabolism. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*, 2002, no. 4, pp. 2-10. (In Russ.)
3. Postnikov S.S., Gratsianskaya A.N., Kostyleva M.N. Drug-induced lung disorders. *Pediatriya. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2013, no. 92 (3), pp. 130-135. (In Russ.)
4. Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Klepikova M.V., Alyautdinova I.A., Goloborodova I.V. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, management and prevention. *Pharmakonadzor. Pharmateka*, 2020, no. 27 (6), pp. 113-126. (In Russ.)
5. Abdel-Rahman O., Fouad M. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, 2016, no. 10, pp. 183-193.
6. Albrecht E., Bayon V., Hirotsu C., Al Ja'bari A., Heinzer R. Intrathecal morphine and sleep apnoea severity in patients undergoing hip arthroplasty: a randomised, controlled, triple-blinded trial. *Br. J. Anaesth.*, 2020, no. 125 (5), pp. 811-817.
7. Anan K., Ichikado K., Kawamura K. Clinical characteristics and prognosis of drug-associated acute respiratory distress syndrome compared with non-drug-associated acute respiratory distress syndrome: a single-centre retrospective study in Japan. *BMJ Open*, 2017, no. 7, pp. e015330.
8. Ananthakrishnan A.N., Attila T., Otterson M.F., Lipchik R.J., Massey B.T., Komorowski R.A., Binion D.G. Severe pulmonary toxicity after azathioprine/6-mercaptopurine initiation for the treatment of inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2007, no. 41, pp. 682-688.
9. Ando S.S., Kawai K.K., Kuriyagawa K.K., Sekido N., Miyanaga N., Shimazui T., Akaza H. Extremely acute exacerbation of interstitial pneumonia after interferonalpha treatment for metastatic renal cell carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.*, 2009, vol. 14, no. 2, pp. 171-173.
10. Ando M., Okamoto I., Yamamoto N., Takeda K., Tamura K., Seto T., Ariyoshi Y., Fukuoka M. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Clin. Oncol.*, 2006, no. 24 (16), pp. 2549-2556.
11. Balk R.A. Methotrexate-induced lung injury. *Wolters Kluwer*, 2020 Nov. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/methotrexate-induced-lung-injury>.
12. Bonnard P., Georges M., Favrolt N., Camus P. Drug-induced interstitial lung diseases. *Rev Prat.*, 2014, no. 64, pp. 951.
13. Camus P., von der Thüsen J., Hansell D.M., Colby T.V. Pleuroparenchymal fibroelastosis: one more walk on the wild side of drugs? *Eur. Respir. J.*, 2014, no. 44, pp. 289.
14. Cao T.M., Negrin R.S., Stockerl-Goldstein K.E., Johnston L.J., Shizuru J.A., Taylor T.L., Rizk N.W., Wong R.M., Blume K.G., Hu W.W. Pulmonary toxicity syndrome in breast cancer patients undergoing BCNU-containing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2000, no. 6 (4), pp. 387-394.
15. Charpidou A.G., Gkiozos I., Tsimpoukis S., Apostolaki D., Dilana K.D., Karapanagiotou E.M., Syrigos K.N. Therapy-induced Toxicity of the Lungs: An Overview. *Anticancer Research*, 2009, no. 29, pp. 631-640.
16. Das B., Shoemaker L., Subramanian S., Johnsrude C., Recto M., Austin E. Acute sirolimus pulmonary toxicity in an infant heart transplant recipient: case report and literature review. *J. Heart Lung Transplant.*, 2007, no. 26, pp. 296-298.
17. Dhokarh R., Li G., Schmickl C.N. et al. Drug-associated acute lung injury: a population-based cohort study. *Chest*, 2012, no. 142, pp. 845.
18. Dimopoulou I., Bamias A., Lyberopoulos P., Dimopoulos M.A. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann. Oncol.*, 2006, no. 17 (3), pp. 372-379.
19. Duley J.A., Marinaki A.M., Arenas M., Florin T.H.J. Do ITPA and TPMT genotypes predict the development of side effects to AZA? *Gut*, 2006, vol. 55, no. 7, pp. 1048.
20. El-Melouk W., Jazieh A.R. Novel drug-induced pulmonary complications in cancer patients you can save life! *Current Respiratory Medicine Reviews*, 2016, no. 12 (2).
21. Fabien Maldonado F., Limper A. H., Cass A. S. Pulmonary toxicity associated with systemic antineoplastic therapy: Clinical presentation, diagnosis, and treatment. <https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-toxicity-ass>

- ociated-with-systemic-antineoplastic-therapy-clinical-presentation-diagnosis-and-treatment.
22. Froudarakis M., Hatzimichael E., Kyriazopoulou L., Lagos K., Pappas P., Tzakos A. G., Karavasili V., Daliani D., Papandreou Ch., Briasoulis E. Revisiting bleomycin from pathophysiology to safe clinical use // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* - 2013. - № 87 (1). - P. 90-100.
 23. Fujimoto D., Kato R., Morimoto T. et al. Characteristics and prognostic impact of pneumonitis during systemic anti-cancer therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *PLoS One.* - 2016. - № 11. - P. e0168465.
 24. Haston C., Wang M. Bleomycin hydrolase and a genetic locus within the MHC affect risk for pulmonary fibrosis in mice // *Human Molecular Genetics.* - 2002. - № 11 (16). - P. 1855-1863.
 25. Hayslip J., Fenning R. Safe administration of iodine-131 tositumab after repeated infusion-related reactions to rituximab // *Oncologist.* - 2007. - № 12. - P. 338-340.
 26. Hecht J. R., Mitchell E., Chidiac T., Scroggin C., Hagenstad C., Spigel D., Marshall J., Cohn A., McCollum D., Stella P., Deeter R., Shahin S., Amado R. G. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* - 2009. - № 27. - P. 672-680.
 27. Heit J. A., Silverstein M. D., Mohr D. N., Petterson T. M., O'Fallon W. M., Melton 3rd. L. J. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study // *Arch. Intern. Med.* - 2000. - № 160. - P. 809-815.
 28. Howell A., Phippen J., Elledge R. M., Mauriac L., Vergote I., Jones S. E., Come S. E., Osborne C. K., Robertson J. F. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials // *Cancer.* - 2005. - № 104. - P. 236-239.
 29. Imokawa S., Colby T. V., Leslie K. O., Helmers R. A. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients // *Eur. Respir. J.* - 2000. - № 15. - P. 373-381.
 30. Inomata S., Takahashi H., Nagata M., Yamada G., Shiratori M., Tanaka H., Satoh M., Saitoh T., Sato T., Abe S. Acute lung injury as an adverse event of gefitinib // *Anticancer Drugs.* - 2004. - № 15. - P. 461-467.
 31. Inoue A., Sugawara S., Yamazaki K., Maemondo M., Suzuki T., Gomi K., Takanashi Sh., Inoue Ch., Inage M., Yokouchi H., Watanabe H., Tsukamoto T., Saijo Ya., Ishimoto O., Hommura F., Nukiwa T. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402 // *J. Clin. Oncol.* - 2008. - № 26. - P. 5401.
 32. Jóna Á., Miltényi Z., Pólska S., Bálint B. L., Illés Á. Effect of Bleomycin Hydrolase Gene Polymorphism on Late Pulmonary Complications of Treatment for Hodgkin Lymphoma // *PLOS One.* - 2016. - № 11 (6). - P. e0157651.
 33. Kinder A. J., Hassell A. B., Brand J., Brownfield A., Grove M., Shadforth M. F. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions // *Rheumatology.* - 2005. - № 44. - P. 61-66.
 34. Konstantinides S., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.-J., Harjola V. P., Huisman Menno V., Humbert M., Jennings C.S., Jiménez D., Kucher N., Lang I. M., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Áinle F. N., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Belle E. V., Zamorano J. L. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // *Eur. Heart J.* - 2020. - № 41. - P. 543-603.
 35. Kumar S., Mehra S. How drugs affect the lungs // *Internet J. Pulm. Med.* - 2008. - Vol. 9, № 2. - P. 1-5.
 36. Leader W. G., Mohundro B. L. Asthma and bronchospasm. drug induced diseases: prevention, detection, and management. 2nd ed. // *Am. Soc. Health-System Pharmac.* - 2010. - Chap. 22. - P. 378-397.
 37. Lee M.-Y., Yoon S. Y., Kim K. H., Lee N., Kim H. Y., Hwang J. H., Jong-Ho Won J.-H. Pulmonary toxicities of molecular targeted antineoplastic agents: a single-center 10-year experience // *Korean J. Intern. Med.* - 2021. - P. 1-10.
 38. Leger P., Limper A. H., Maldonado F. Pulmonary toxicities from conventional chemotherapy // *Clin. Chest Med.* - 2017. - № 38. - P. 209.
 39. Li X., Shan B.-E., Wang J., Xing L.-P., Guo X.-J., Zhang Y.-H., Shi P.-H., Wang Z.-Y. Incidence and risk of treatment-related mortality with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 21 randomized controlled trials // *PLoS One.* - 2013. - № 8 (11). - P. e81897.
 40. Limper A.H. Chemotherapy-induced lung disease // *Clin. Chest Med.* - 2004. - № 25. - P. 53.
 - ciated-with-systemic-antineoplastic-therapy-clinical-presentation-diagnosis-and-treatment.
 22. Froudarakis M., Hatzimichael E., Kyriazopoulou L., Lagos K., Pappas P., Tzakos A. G., Karavasili V., Daliani D., Papandreou Ch., Briasoulis E. Revisiting bleomycin from pathophysiology to safe clinical use. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2013, no. 87 (1), pp. 90-100.
 23. Fujimoto D., Kato R., Morimoto T. et al. Characteristics and prognostic impact of pneumonitis during systemic anti-cancer therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *PLoS One*, 2016, no. 11, pp. e0168465.
 24. Haston C., Wang M. Bleomycin hydrolase and a genetic locus within the MHC affect risk for pulmonary fibrosis in mice. *Human Molecular Genetics*, 2002, no. 11 (16), pp. 1855-1863.
 25. Hayslip J., Fenning R. Safe administration of iodine-131 tositumab after repeated infusion-related reactions to rituximab. *Oncologist*, 2007, no. 12, pp. 338-340.
 26. Hecht J.R., Mitchell E., Chidiac T., Scroggin C., Hagenstad C., Spigel D., Marshall J., Cohn A., McCollum D., Stella P., Deeter R., Shahin S., Amado R.G. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2009, no. 27, pp. 672-680.
 27. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton 3rd. L.J. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.*, 2000, no. 160, pp. 809-815.
 28. Howell A., Phippen J., Elledge R.M., Mauriac L., Vergote I., Jones S.E., Come S.E., Osborne C.K., Robertson J.F. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer*, 2005, no. 104, pp. 236-239.
 29. Imokawa S., Colby T.V., Leslie K.O., Helmers R.A. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur. Respir. J.*, 2000, no. 15, pp. 373-381.
 30. Inomata S., Takahashi H., Nagata M., Yamada G., Shiratori M., Tanaka H., Satoh M., Saitoh T., Sato T., Abe S. Acute lung injury as an adverse event of gefitinib. *Anticancer Drugs*, 2004, no. 15, pp. 461-467.
 31. Inoue A., Sugawara S., Yamazaki K., Maemondo M., Suzuki T., Gomi K., Takanashi Sh., Inoue Ch., Inage M., Yokouchi H., Watanabe H., Tsukamoto T., Saijo Ya., Ishimoto O., Hommura F., Nukiwa T. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0402. *J. Clin. Oncol.*, 2008, no. 26, pp. 5401.
 32. Jóna Á., Miltényi Z., Pólska S., Bálint B.L., Illés Á. Effect of bleomycin hydrolase gene polymorphism on late pulmonary complications of treatment for hodgkin lymphoma. *PLOS One*, 2016, no. 11 (6), pp. e0157651.
 33. Kinder A.J., Hassell A.B., Brand J., Brownfield A., Grove M., Shadforth M.F. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology*, 2005, no. 44, pp. 61-66.
 34. Konstantinides S., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., Huisman Menno V., Humbert M., Jennings C.S., Jiménez D., Kucher N., Lang I.M., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Áinle F.N., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Belle E.V., Zamorano J.L. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.*, 2020, no. 41, pp. 543-603.
 35. Kumar S., Mehra S. How drugs affect the lungs. *Internet J. Pulm. Med.*, 2008, vol. 9, no. 2, pp. 1-5.
 36. Leader W.G., Mohundro B.L. Asthma and bronchospasm. drug induced diseases: prevention, detection, and management. 2nd ed. *Am. Soc. Health-System Pharmac.*, 2010, chap. 22, pp. 378-397.
 37. Lee M.Y., Yoon S.Y., Kim K.H., Lee N., Kim H.Y., Hwang J.H., Jong-Ho Won J.H. Pulmonary toxicities of molecular targeted antineoplastic agents: a single-center 10-year experience. *Korean J. Intern. Med.*, 2021, pp. 1-10.
 38. Leger P., Limper A.H., Maldonado F. Pulmonary toxicities from conventional chemotherapy. *Clin. Chest Med.*, 2017, no. 38, pp. 209.
 39. Li X., Shan B.E., Wang J., Xing L.P., Guo X.J., Zhang Y.H., Shi P.H., Wang Z.Y. Incidence and risk of treatment-related mortality with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 21 randomized controlled trials. *PLoS One*, 2013, no. 8 (11), pp. e81897.
 40. Limper A.H. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin. Chest Med.*, 2004, no. 25, pp. 53.

41. Liote H., Liote F, Seroussi B., Mayaud C., Cadranel J. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review // *Eur. Respir. J.* - 2010. - № 35. - P. 681-687.
42. Martin W. G., Ristow K. M., Habermann T. M., Colgan J. P., Witzig Th. E., Ansell S. E. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* - 2005. - № 23 (30). - P. 7614-7620.
43. Matsumoto K., Nakao S., Hasegawa S., Matsui T., Shimada K., Mukai R., Tanaka M., Uranishi H., Nakamura M. Analysis of drug-induced interstitial lung disease using the Japanese Adverse Drug Event Report database // *SAGE.* - 2020. - № 8. - 2050312120918264.
44. Nebeker J. R., Barach P., Samore M. H. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting // *Ann. Intern. Med.* - 2004. - № 140. - P. 795.
45. Nivetha R., Arul B., Kothai R. Drug Induced Pulmonary Disease-A Mini Review // *Research J. Pharm. and Tech.* - 2019. - № 12 (9). - P. 4583-4588.
46. O'Sullivan J. M., Huddart R. A., Norman A. R., Nicholls J., Dearnaley D. P., Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours // *Ann. Oncology.* - 2003. - Vol. 14, № 1. - P. 91-96.
47. Ozkan M., Dweik R. A. Drug-induced lung disease // *Clevel. Clin. J. Med.* - 2001. - № 68 (9). - P. 782-795.
48. Possick J. D. Pulmonary Toxicities from Checkpoint Immunotherapy for Malignancy // *Clin. Chest Med.* - 2017. - № 38. - P. 223.
49. Rosenow 3rd E. C. Drug-induced pulmonary disease // *Dis. Mon.* - 1994. - № 40. - P. 253-310.
50. Ryu J. H. Chemotherapy-induced pulmonary toxicity in lung cancer patients // *J. Thorac. Oncol.* - 2010. - № 5. - P. 1313.
51. Starling N., Rao S., Cunningham D., Iveson T., Nicolson M., Coxon F., Middleton G., Daniel F., Oates J., Norman A.R. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group // *J. Clin. Oncol.* - 2009. - № 27. - P. 3786-3793.
52. Takahashi H., Fujishima T., Koba H., Murakami S., Kurokawa K., Shibuya Y., Shiratori M., Kuroki Y., Abe S. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2000. - № 162. - P. 1109-1114.
53. Tamura M., Saraya T., Fujiwara M., Hiraoka S., Yokoyama T., Yano K., Ishii H., Furuse J., Goya T., Takizawa H., Goto H. 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). - P. 454.
54. Torrisi J. M., Schwartz L. H., Gollub M. J., Ginsberg M. S., Bosl G. J., Hricak H. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity // *Radiology.* - 2011. - № 258(1). - P. 41-56.
55. Vahid B., Marik P. E. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors // *Chest.* - 2008. - № 133. - P. 528-538.
56. Vander Els. N. J., Stover D. E. Chemotherapy-Induced Lung Disease // *Clin. Pulmon. Med.* - 2004. - Vol. 11, № 2. - P. 84-91.
57. Zarogoulidis P., Chatzaki E., Porpodis K., Domvri K., Hohenforst-Schmidt W., Goldberg E. P., Karamanos N., Zarogoulidis K. Inhaled chemotherapy in lung cancer: Future concept of nanomedicine // *Int. J. Nanomed.* - 2012. - № 7. - P. 1551-1572.
41. Liote H., Liote F, Seroussi B., Mayaud C., Cadranel J. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review. *Eur. Respir. J.*, 2010, no. 35, pp. 681-687.
42. Martin W.G., Ristow K.M., Habermann T.M., Colgan J.P., Witzig Th.E., Ansell S.E. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2005, no. 23 (30), pp. 7614-7620.
43. Matsumoto K., Nakao S., Hasegawa S., Matsui T., Shimada K., Mukai R., Tanaka M., Uranishi H., Nakamura M. Analysis of drug-induced interstitial lung disease using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *SAGE*, 2020, no. 8, 2050312120918264.
44. Nebeker J.R., Barach P., Samore M.H. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann. Intern. Med.*, 2004, no. 140, pp. 795.
45. Nivetha R., Arul B., Kothai R. Drug induced pulmonary disease-a mini review. *Research J. Pharm. and Tech.*, 2019, no. 12 (9), pp. 4583-4588.
46. O'Sullivan J.M., Huddart R.A., Norman A.R., Nicholls J., Dearnaley D.P., Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann. Oncology*, 2003, vol. 14, no. 1, pp. 91-96.
47. Ozkan M., Dweik R.A. Drug-induced lung disease. *Clevel. Clin. J. Med.*, 2001, no. 68 (9), pp. 782-795.
48. Possick J.D. Pulmonary toxicities from checkpoint immunotherapy for malignancy. *Clin. Chest Med.*, 2017, no. 38, pp. 223.
49. Rosenow 3rd E.C. Drug-induced pulmonary disease. *Dis. Mon.*, 1994, no. 40, pp. 253-310.
50. Ryu J.H. Chemotherapy-induced pulmonary toxicity in lung cancer patients. *J. Thorac. Oncol.*, 2010, no. 5, pp. 1313.
51. Starling N., Rao S., Cunningham D., Iveson T., Nicolson M., Coxon F., Middleton G., Daniel F., Oates J., Norman A.R. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J. Clin. Oncol.*, 2009, no. 27, pp. 3786-3793.
52. Takahashi H., Fujishima T., Koba H., Murakami S., Kurokawa K., Shibuya Y., Shiratori M., Kuroki Y., Abe S. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, no. 162, pp. 1109-1114.
53. Tamura M., Saraya T., Fujiwara M., Hiraoka S., Yokoyama T., Yano K., Ishii H., Furuse J., Goya T., Takizawa H., Goto H. 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, no. 18 (4), pp. 454.
54. Torrisi J.M., Schwartz L.H., Gollub M.J., Ginsberg M.S., Bosl G.J., Hricak H. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology*, 2011, no. 258 (1), pp. 41-56.
55. Vahid B., Marik P.E. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest*, 2008, no. 133, pp. 528-538.
56. Vander Els. N.J., Stover D.E. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin. Pulmon. Med.*, 2004, vol. 11, no. 2, pp. 84-91.
57. Zarogoulidis P., Chatzaki E., Porpodis K., Domvri K., Hohenforst-Schmidt W., Goldberg E.P., Karamanos N., Zarogoulidis K. Inhaled chemotherapy in lung cancer: Future concept of nanomedicine. *Int. J. Nanomed*, 2012, no. 7, pp. 1551-1572.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

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

Остроумова Ольга Дмитриевна

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

Дё Валерия Анатольевна

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

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

Ших Евгения Валерьевна

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

Реброва Екатерина Владиславовна

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

Смердин Сергей Викторович

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

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

Olga D. Ostoumova

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

Valeria A. Dyo

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

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

Evgeniya V. Shikh

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

Ekaterina V. Rebrova

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

Sergey V. Smerdin

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

Поступила 23.01.2021

Submitted as of 23.01.2021