

7. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, Pavord ID. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000; 356 (9240): 1480-1485.
8. Avdeev S, Aisanov Z, Arkhipov V, Belevskiy A, Leshchenko I, Ovcharenko S, Shmelev E, Miravittles M. Otmena ingalyacionnich glykokortikosteroidov u pacientov s chronochoeskoj obstruktivnoi bolezni lyegkih [Withdrawal of inhaled glucocorticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pulmonologiya* [Pulmonology]. 2019; 29 (3): 334–345. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-334-345.
9. Avdeev S, Aisanov Z, Arkhipov V, Belevskiy A, Leshchenko I, Ovcharenko S, Shmelev E, Miravittles M. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019; 14: 1267–1280.
10. Ye W, Guo X, Yang T, Han F. Systematic review of inhaled corticosteroid withdrawal effects in chronic obstructive pulmonary disease, and comparison with two «real-life» studies. *J Thorac Dis*. 2018; 10 (7): 4565-4573. DOI: 10.21037/jtd.2018.06.151.
11. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1285-1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154/
12. Buhl R, Criée CP, Kardos P, Vogelmeier CF, Kostikas K, Lössl NS, Worth H. Dual bronchodilation vs triple therapy in the «real-life» COPD DACCORD study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 2557-2568.
13. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Respirology*. 2017; 22: 575-601. DOI: 10.1111/resp.13012.
14. Derom E, Brusselle GG, Joos GF. Efficacy of tiotropium–olodaterol fixed-dose combination in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 3163–3177. DOI: 10.2147/COPD.S92840.
15. Avdeev S, Aisanov Z, Belevskiy A, Zyikov K, Leshchenko I, Ovcharenko S, Shmelev E, Arkhipov V, Gorblyanskii U, Emelyanov A, Ignatova G, Kazantsev V, Karoli N, Kolbasnikov S, Kudelya L, Kuzubova N, Sinopalnikov A, Stepanyan I, Trofimenko I, Fassahov R, Hamitov R, Shaporova N. Mesto fixirovannoi kombinacii bronhodilatatorov dlitel'nogo deistviya tiotropii/olodaterol v startovoi terapii chronochoeskoj obstruktivnoi bolezni lyegkih; zakluchenie Soveta ekspertov Rossiiskogo respiratornogo obschestva [The place of a fixed combination of long-acting bronchodilators tiotropium/olodaterol in the initial therapy of chronic obstructive pulmonary disease; conclusion of the expert Council of the Russian respiratory society]. *Pulmonologiya* [Pulmonology]. 2016; 26 (4): 505-513.
16. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2: CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.pub2
17. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 12: CD012620. DOI: 10.1002/14651858.CD012620.pub2.

© Р.И. Шаймуратов, 2020

УДК 616.24-001.28-02:615.849(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3). 63-73

РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ШАЙМУРАТОВ РУСТЕМ ИЛЬДАРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5940-1656; Web of Science Researcher ID: Q-3122-2019; канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: russtem@gmail.com

Реферат. Радиационно-индуцированное поражение легких является одним из частых осложнений лучевой терапии. В последнее время повышается частота проведения диагностических и интервенционных исследований в связи с увеличением онкологических заболеваний, растет число пациентов, перенесших лучевую терапию. **Цель исследования** – обзор последних данных по эпидемиологии, патогенезу, диагностике и лечению пациентов с радиационно-индуцированным поражением легких. **Материал и методы.** Выполнен поиск публикаций в базах Elibrary, PubMed и общими поисковыми запросами. **Результаты и их обсуждение.** Радиационно-индуцированное поражение легких – это распространенное, тяжелое и в ряде случаев фатальное осложнение лучевой терапии, ведущее к снижению качества жизни онкологических больных. В связи с ростом онкологической заболеваемости происходит увеличение количества пациентов с радиационно-индуцированным поражением легких; эпидемиологические исследования показывают, что радиационно-индуцированные поражения легких недостаточно диагностируются. Представлены данные по распространенности радиационно-индуцированных поражений легких, по факторам риска, диагностике, основам радиопротекции и лекарственным препаратам, оказывающим влияние на течение болезни. **Выводы.** В настоящее время радиационно-индуцированное поражение легких хорошо изучено в экспериментальных моделях и в клинических наблюдениях, но вместе с тем остаются вопросы диагностики, профилактики и лечения пациентов с радиационно-индуцированным поражением легких, которые требуют проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: радиационно-индуцированное поражение легких, диагностика, прогноз, факторы риска, лечение.

Для ссылки: Радиационно-индуцированные поражения легких. Современное состояние проблемы / Р.И. Шаймуратов // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 3. – С.63–73. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).63-73.

RADIATION-INDUCED LUNG INJURY. A REVIEW

SHAYMURATOV RUSTEM I., ORCID ID: 0000-0002-5940-1656; Web of Science Researcher ID: Q-3122-2019; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: russtem@gmail.com

Abstract. Radiation-induced lung injury (RILI) is one of the common complications of radiation therapy. **Aim.** The present review summarizes knowledge about the latest data on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of patients with radiation-induced lung damage. Materials and methods. Data were collected from PubMed, Elibrary databases and by general search queries. **Results and its discussion.** Radiation-induced lung injury is a common, severe and in some cases fatal complication of radiation therapy, leading to a decrease in the quality of life of cancer patients. The increasing cancer burden correlate with increased incidence of RILI. Epidemiological data shows that RILI is frequently misdiagnosed. There are no approved guidelines for the treatment and management of RILI. A well-known radioprotection and novel molecules have not been tested in prospective randomized controlled clinical trials. **Conclusion.** Despite, radiation-induced lung damage has been well studied in experimental models and in clinical observations, there are some diagnostic and management uncertainties require further research.

Key words: radiation-induced lung injury, diagnosis, prognosis, risk factors, treatment.

For reference: Shaymuratov RI. Radiation-Induced Lung Injury. A Review. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13(3): 63-73. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).63-73.

Введение. Реакция научного мира на открытие Вильгельмом Конрадом Рентгеном X-лучей (1895) была молниеносной: спустя месяц после публикации работы «О природе новых лучей» были сделаны первые рентгенограммы человеческого тела, а в течение года были опубликованы первые опыты лечения X-лучами разнообразных болезней: чахотки, заболеваний кожи, инфекционных болезней, в том числе опухолей различной природы. Однако, спустя полгода, были получены наблюдения о трудно поддававшемся лечению дерматите после применения X-лучей [1].

В течение последующих лет накапливались данные по изучению успешных случаев излечения неоперабельного рака с помощью X-лучей. Но вместе с тем были обнаружены факторы, приводящие к лучевым ожогам: сила тока рентгеновской трубки, качество трубки, продолжительность экспозиции, близость трубки к пациенту, индивидуальная восприимчивость к рентгеновским лучам [2].

Легкие являются наиболее чувствительным органом к лучевому воздействию, даже низкие дозы ионизирующего облучения впоследствии способны привести к кумулятивному повреждению ДНК и вызвать радиационно-индуцированное поражение легких (РИПЛ) или злокачественное новообразование [3].

Наиболее раннее описание РИПЛ был сделано в США в 1922 г. Groover et al. наблюдали клинику плевропневмонита и альвеолярного фиброза, возникшего преимущественно у пациенток, получавших радиотерапию по поводу рака груди [4]. Позднее РИПЛ были разделены на «преходящие острые пневмонические реакции», возникающие в течение 2–8 нед после облучения и улучшающиеся через 3–4 мес, а спустя год превращающиеся в необратимый фиброз легких [5]. В 1940 г. Warren и Spencer дали РИПЛ следующее определение: «Воспалительный ответ, включающий в себя поражение паренхимы легкого и не ограниченный альвеолой» [6].

В нашей стране фундаментальные исследования лучевых повреждений стали проводиться с момента основания медицинского радиологического научного центра (Института медицинской радиоло-

гии Академии медицинских наук СССР, 1958). Этому способствовала ориентация института в первую очередь на экспериментальную работу с последующим внедрением результатов в практику. В 1974 г. под руководством М.С. Бардычева было создано первое в стране отделение лечения лучевых повреждений; результаты исследований были опубликованы в монографии «Местные лучевые повреждения» [7].

Сегодня одним из принципов лучевой терапии является ограничение дозы облучения до уровня с минимальным поражением клеток здоровой ткани, чтобы предотвратить воспалительные реакции и сохранить популяцию стволовых клеток. Тем не менее, даже с учетом осторожного подбора доз облучения, невозможно предсказать, насколько развита у пациента радиочувствительность и предрасположенность к РИПЛ и радиационно-индуцированному раку [8].

Проблемы изучения РИПЛ. В настоящее время данные по эпидемиологии РИПЛ разрознены и представлены в основном проспективными наблюдениями, редкими рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) и клиническими случаями.

Оценить истинную распространенность РИПЛ сложно по ряду причин:

- в настоящее время не существует отдельных руководств и клинических рекомендаций по диагностике и лечению РИПЛ, существуют расхождения в терминологии. Наиболее часто встречающиеся формулировки: «лучевой пневмонит», «лучевой фиброз», «постлучевой пневмонит», «постлучевой фиброз» [9];

- существуют рутинные методы исследования радиационно-индуцированного поражения легких на моделях – лабораторных животных и культурах клеток, однако при изучении РИПЛ у человека исследования проводятся только в контексте конкретного метода лучевой терапии при конкретной опухоли [10];

- не всегда можно установить причинно-следственную связь поражения легкого и радиотерапии (при осложнениях, характерных для пациентов, страдающих раком легкого, таких как инфекции,

лимфогенный канцероматоз, локальный рецидив новообразования) [11];

- не всегда можно установить причинно-следственную связь поражения легкого и радиотерапии при «отсроченном» лучевом пневмоните, возникающим только после начала химиотерапии [12, 13], или при выявлении повреждений, возникающих в необлученном легком [14];

- клиника РИПЛ включает в себя неспецифические симптомы (одышку, кашель, субфебрильную лихорадку), возникающие у большинства пациентов после лучевой терапии [15], а изменения на РКТ могут имитировать рецидив рака, что может привести к гипердиагностике и ее последствиям – биопсии, хирургическому лечению псевдопрогрессирования опухоли или назначении «терапии отчаяния» с повышенным риском осложнений [16];

- существует вероятность частично обратимого фиброза легких [17];

- применяемый химиотерапевтический агент при комбинировании химиотерапии с лучевой терапией повышает токсический эффект облучения [18];

- повышается частота проведения рентгеновской компьютерной томографии и интервенционных исследований [19].

Распространенность. Наибольший риск развития РИПЛ наблюдается среди пациентов, получающих лучевую терапию с высокой дозой облучения, высокой дозой фракционирования и большим объемом облученной ткани легкого [20], при комбинированных режимах химиотерапии распространенность РИПЛ может достигать 40–60% [21, 22].

Для пациентов с ранней стадией рака стереотаксическая лучевая терапия или стереотаксическая абляция являются стандартным выбором при консервативном ведении пациентов. Для пациентов на поздних стадиях с распространенным раком легкого лучевая терапия должна сопровождаться химиотерапией. С развитием системной терапии рака число пациентов, получающих лучевую терапию, будет только увеличиваться. По данным последних 10 лет, частота РИПЛ наиболее высока среди пациентов с раком легких (5–25%), лимфомами средостения (5–10%), раком молочной железы (1–5%) [23].

Согласно метаанализу случаев пациентов с раком легким, получившим комбинированную лучевую и химиотерапию, частота РИПЛ составила 30%, но риск смертности, связанной с РИПЛ, оказался низким, частота фатального РИПЛ составила менее 2% [24].

В США согласно исследованию, проведенному Национальным институтом рака в 2016 г., в структуре 5-летней выживаемости после радиотерапии преобладали пациенты с раком молочной железы (40%), раком предстательной железы (23%), раком головы и шеи (5,8%), лимфомами (5,6%), раком матки (3,9%) и прямой кишки (3,8%). В следующие 15 лет прогнозируется увеличение 5-летней выживаемости в 1,5 раза [25].

Лучевой пневмонит после радиотерапии по поводу рака молочной железы согласно большинству исследований наблюдался в 2–13% случаев [26, 27]. Однако в исследовании ранних изменений в

легких после лучевой терапии по поводу рака молочной железы, проведенном в Швеции, лучевой пневмонит легкой и средней тяжести наблюдался в 23% случаев. Авторы отмечают, что столь высокую частоту РИПЛ им удалось выявить из-за продолжительного проспективного исследования (4 года), а не ретроспективного анализа, и что РИПЛ легкой и средней тяжести могут быть не диагностированы, если специально не проводить опросы и осмотры пациентов [28].

Среди пациентов с лимфомами средостения, получивших лучевую терапию с модуляцией интенсивности IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*), частота РИПЛ составляет 14%; высокая степень поражения легочной ткани была связана с более высокими дозами облучения [29], в то же время в зависимости от объема, разовой и суммарной доз облучения степень поражения может достигать 37% [30].

Патогенез. Традиционно выделяют 3 основные фазы патологического процесса: ранняя фаза, промежуточная фаза (лучевой пневмонит) и поздняя фаза (легочной фиброз). Раннее радиационно-индуцированное поражение мелких сосудов и капилляров в легких связано с повреждением пневмоцитов I и II типа, ведущее к снижению синтеза сурфактанта и выпотеванию сывороточных белков в альвеолы. Повреждение эндотелия капилляров приводит к тромбообразованию, застою и повышению проницаемости капилляров. Эти изменения не сопровождаются какой-либо клинической симптоматикой, не визуализируются с помощью световой микроскопии, а также не проявляются изменениями на рентгенограмме. С помощью электронной микроскопии можно визуализировать дегенеративные изменения в пневмоцитах, утолщенные бокаловидные клетки, набухание базальной мембраны и изменения эндотелиальных клеток, которые происходят во время этой фазы. Повреждение клеток ведет к высвобождению цитокинов и факторов миграции воспалительных клеток в легочной интерстиций, что соответствует лучевому пневмониту. Чем выше доза облучения, тем более выражена клиника пневмонита. Поздняя фаза соответствует фиброзу легких – факторы роста и активные формы кислорода, высвобождаемые макрофагами, стимулируют продукцию коллагена фибробластами [31].

Более детально в хронологической последовательности можно периодизировать патологический процесс следующим образом: немедленная фаза (длится от нескольких часов до дней) возникает непосредственно после облучения, клинически себя никак не проявляет. Латентная фаза (от нескольких дней до нескольких недель) связана с утолщением бокаловидных клеток и дисфункцией реснитчатого эпителия. Острая экссудативная фаза (от недель до месяцев) характеризуется образованием гиалиновой мембраны, пролиферации пневмоцитов, отслойкой эпителия и клиникой лучевого пневмонита. Промежуточная фаза длится несколько месяцев и сопровождается репаративными процессами, растворением гиалиновых мембран, миграцией фибробластов и регенерацией капилляров. Фаза

лучевого фиброза (месяцы – годы) характеризуется прогрессированием легочного фиброза с повреждением архитектуры легких и снижением легочных объемов [32].

Классификация. В соответствии с фазами патологического процесса лучевого поражения РИПЛ традиционно разделяют на ранние и поздние. Ранние поражения соответствуют острой фазе и манифестируют в виде пневмонитов спустя 4–12 нед после облучения. Поздние поражения, обусловленные фиброзными изменениями, возникают спустя несколько месяцев после завершения радиотерапии и могут медленно прогрессировать в течение последующих месяцев и лет [33].

В отечественной научной литературе наиболее часто встречается классификация лучевых повреждений легких М.С. Бардычева и А.Ф. Цыба (1985), в которой при ранних лучевых поражениях острый лучевой пневмонит может проявляться с преобладанием повреждения альвеолярной системы (очаговая инфильтрация), интерстициальной инфильтрацией, сливной инфильтрацией, первично-хронической и вторично-хронической лучевой пневмонией. Поздние лучевые повреждения могут проявляться поздним лучевым пневмонитом или поздним лучевым фиброзом I–III степени [34].

Современные классификации и шкалы для оценки состояния легких при лучевом поражении используют различные подходы. Национальный институт рака США с 1981 г. использует шкалу токсичности; последний пересмотр (CTCAE v.5.00 – Common Terminology Criteria for Adverse Events) был опубликован в 2017 г. Шкала CTCAE оценивает выраженность лучевого пневмонита по выраженности симптомов и изменений в легких от I степени (асимптомное поражение, наличие изменений в легких, измеренных инструментальными методами) до V степени (смерть) [35].

Сходные принципы оценки применяются и в других шкалах. Американская группа онкологов по лучевой терапии (RTOG – Radiation Therapy Oncology Group), Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer), Юго-западная группа онкологов (SWOG Southwest Oncology Group), Восточная кооперация онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) также подразделяют лучевое поражение на 4–5 частей (от умеренных изменений, не требующих лечения, до IV–V степени, означающих жизненно-угрожающие лучевые поражения, включая смертельный исход) [36].

Американская группа онкологов по лучевой терапии в 1995 г. совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака представила систему оценки ранних и поздних лучевых повреждений (таблицы LENT/SOMA). В этой шкале акроним LENT (Late Effects Normal Tissues) оценивает отдаленные эффекты лучевой терапии на нормальные ткани по выраженности изменений от I степени (минимальные изменения) до IV степени (выраженные изменения). Тем не менее, несмотря на то что степени 0 и V отсутствуют в таблицах, они

отражают «нет изменений» и «утрата органа/системы органов/летальный исход» соответственно. Акроним SOMA (Subjective, Objective, Management and Analytic) отражает субъективную оценку состояния пациента (симптомы), объективную оценку, проводимые лечебные мероприятия и «аналитическую» часть, отражающую степень тяжести оцененных лабораторными, инструментальными и функциональными методами диагностики [37]. При оценке РИПЛ по таблице LENT/SOMA в субъективные критерии входят кашель, одышка, дискомфорт/боли в груди. Объективно оценивается выраженность легочного фиброза, функция внешнего дыхания (ФВД). Среди терапевтических методов оценивается прием ненаркотических или наркотических анальгетиков, кортикостероидов, объем хирургического вмешательства. В аналитической части классификация предлагает оценить объем легких, диффузионную способность легких по монооксиду углерода (DLCO), насыщение кислорода в артериальной крови (SpO_2), выраженность изменений на рентгеновской компьютерной томограмме (РКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), результаты перфузионного сканирования легких, результаты анализа жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) [38].

Клиника. В большинстве случаев симптомы лучевого пневмонита проявляются в течение 2–3 мес, реже в течение первого месяца или спустя полгода после облучения. Как правило, чем раньше начинаются клинические проявления, тем больше вероятность тяжелого течения заболевания. Ведущим симптомом лучевого пневмонита является одышка. Она может варьироваться от ограниченной одышки до тяжелого респираторного дистресс-синдрома. Кашлевой синдром может быть представлен сухим или продуктивным кашлем с отхождением розовой мокроты. Объективная картина при этом довольно скудная. При аускультации могут выслушиваться влажные хрипы, шумы трения плевры или признаки плеврального выпота. Пациенты с легочным фиброзом могут быть бессимптомными или иметь различные степени одышки [39]. У пациентов при ранних РИПЛ может усиливаться чувствительность кашлевого рефлекса, что отражает функциональное поражение эпителия дыхательных путей и кашлевых рецепторов [40].

Диагностика. Наиболее информативным методом является рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов грудной клетки, позволяющая выполнить как качественную, так и количественную оценку выявленных изменений. Почти 40-летний опыт применения РКТ в диагностике РИПЛ позволил выделить характерные лучевые изменения в легочной ткани. Характерно, что в контралатеральном (необлученном) легком возникают обратимые изменения, проявляющиеся снижением воздушности легочной ткани по данным РКТ [41].

Наиболее ранним признаком РИПЛ является развитие симптома «матового стекла», или консолидации в раннюю фазу поражения. Инфильтративные изменения могут проявляться в виде обратного «гало» или «булыжной мостовой». Характерной особенностью является возникновение симптомов

в зоне облучения, не соответствующих анатомическим границам структурных элементов легкого. Далее, при развитии лучевого пневмонита инфильтративные изменения приобретают более плотный, дискретный и консолидированный характер. В позднюю фазу «матовые стекла» уплотняются, приобретают более четкие контуры, визуализируются феномены воздушной бронхограммы и тракционные бронхоэктазы в консолидированных областях. С течением времени границы между облученной тканью и здоровой становятся более четкими. При развитии фиброзных изменений отмечается снижение объема пораженного легкого, что приводит к смещению средостения. Может наблюдаться небольшой плевральный выпот или утолщение средостения. Ввиду множества порталов при проведении лучевой терапии края облученного участка могут сформировать разнообразные атипичные паттерны: обычный модифицированный, опухолеподобный, звездчатый [42].

Кроме паттерн-диагностики ведутся исследования, посвященные количественной оценке радиационно-индуцированных повреждений легких с помощью методов лучевой диагностики. Так, В.В. Ледедев и соавт. разработали методику количественной оценки изменений плотности облученной легочной ткани по данным динамического РКТ, что позволило объективно оценить степень тяжести, динамику течения РИПЛ и выявить поражение легких до появления визуальных признаков пневмонита [43].

Показатели вентиляционной функции существенно коррелируют с течением РИПЛ. Высокий уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), низкий уровень диффузионной способности легких, снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ_1) и общей емкости легких (ОЕЛ) у пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) предрасполагают к повышенной частоте развития радиационного пульмонита [44]. Анализ отдаленных результатов радиотерапии показывает, что снижение легочных объемов наблюдается практически у всех пациентов. Интересно, что у пациентов с изначально низкой функцией дыхания ($\text{ОФВ}_1 < 50\%$ д.в.) может наблюдаться и улучшение показателей, связанное с уменьшением размера опухоли и купированием обструкции дыхательных путей [45]. Датские исследователи провели серию сканирований (однофотонная эмиссионная компьютерная томография) легких после лучевой терапии НМРЛ и продемонстрировали, что с повышением дозы облучения в течение 12 мес ухудшается перфузия легких, наиболее выраженное снижение отмечалось у пациентов с лучевым пневмонитом [46].

При анализе лаважной жидкости обнаруживается лимфоцитарный характер воспаления. Примечательно, что повышенное содержание CD4 -клеток у пациентов с РИПЛ наблюдается и в облученном, и в контралатеральном легком. Тем не менее проведение бронхоскопии с исследованием лаважной жидкости на ранних стадиях РИПЛ не обладает большей диагностической ценностью по сравнению с лучевыми методами диагностики [47].

Среди рутинных лабораторных исследований не существует специфических признаков, способных диагностировать или подтвердить диагноз РИПЛ. У ряда пациентов встречается повышение уровня лейкоцитов периферической крови, эритроцитов, СОЭ или С-реактивного белка [48]. По данным ретроспективного исследования, пациенты, получавшие комбинированную терапию по поводу рака легкого, и пациенты с соотношением нейтрофилов к лимфоцитам $\geq 2,2$ до начала радиотерапии были предрасположены к развитию РИПЛ III степени тяжести и выше. Интересно, что данный показатель хорошо коррелировал с высокой кумулятивной и разовой дозами облучения [49].

В последние годы активно ведутся исследования биомаркеров для прогнозирования течения РИПЛ. Среди цитокинов, выявляющихся при активном радиационном повреждении, выделяют трансформирующий ростовой фактор бета 1 (Transforming growth factor beta, TGF-beta 1), тромбомодулин, интерлейкины IL-1 и IL-6, гликопротеин KL-6 (glycoprotein Krebs von den Lungen-6) и белки сурфактанта; изучается также диагностическая ценность комбинации биомаркеров [50]. Среди медиаторов воспаления, доступных для исследования, выделяют оксид азота (NO), индуцибельную NO-синтазу [51], толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR) [52].

Профилактика. Снизить частоту возникновения РИПЛ можно, оптимизируя подход к лучевой терапии и применяя лекарственные препараты, влияющие на радиационное воспаление.

Принципы обоснования и оптимизации лучевой терапии входят в международную систему радиационной защиты в медицине. Назначенная лучевая терапия должна быть обоснована: потенциальная терапевтическая польза должна преобладать над риском радиационного вреда, что на практике реализовано в протоколах лечения и клинических руководствах. Принцип оптимизации заключается в получении терапевтического эффекта при минимальных уровнях облучения, что достигается применением высокоточного оборудования, обеспечивающего наименьшее облучение радиочувствительных органов, находящихся рядом с зоной облучения [53]. Радиочувствительность легких такова, что доза менее 15 Гр не оказывает влияния, а после 55 Гр с увеличением дозы не возникает существенных новых изменений [54]. Средняя доза облучения сильнее коррелирует с риском развития РИПЛ [55], чем суммарная. Меняя дозу и кратность облучения, радиологи стараются повысить терапевтический эффект с минимальным риском для расположенных рядом тканей. Конформная лучевая терапия с модуляцией интенсивности и эскалацией суммарной очаговой дозы у пациентов с раком пищевода имела дозу на 28% выше, чем без эскалации, но не привела к увеличению частоты РИПЛ [56]. Однако с повышением дозы облучения существует риск развития радиационно-индуцированного рака (до 8% случаев); в данной ситуации нет данных о пороговых значениях дозы, ниже которых рак не развивается, поскольку в настоящее время принято считать, что порога дозы, ниже которого рак не может быть

индуцированным, не существует. Как вероятность развития индуцированной опухоли, так и степень ее тяжести не определяется дозой или радиочувствительностью пациента [57].

Факторы риска. Среди исследований факторов риска развития РИПЛ внимания заслуживает мета-анализ 766 исследований, проведенный норвежскими исследователями. Статистически значимыми факторами риска развития РИПЛ оказались: пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний, локализация опухоли в средних или нижних отделах легких. Интересно, что и курение на момент лечения, и курение в анамнезе оказались факторами, снижающими риск развития РИПЛ. Химиотерапия после облучения приводила к развитию лучевого поражения легких чаще, чем одномоментная радиохимиотерапия [58].

Несмотря на то что сопутствующие заболевания изучаются достаточно часто, лишь в немногих исследованиях можно найти как связаны степень тяжести сопутствующего заболевания и лучевой пневмонит. Японскими учеными по результатам ретроспективного анализа 136 пациентов с первой стадией рака легких, перенесших стереотаксическую лучевую терапию, доказано, что наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) приводит к увеличению частоты РИПЛ на 30% (ОШ 5,6027; 95% ДИ 2,2283–14,0871). К ограничениям исследования можно отнести пожилой возраст наблюдаемых пациентов (Me 77 лет). У большинства пациентов были средние и тяжелые ограничения вентиляционной функции (с эмфиземой легкого) согласно классификации GOLD, тем не менее связи между тяжестью ХОБЛ и развитием РИПЛ продемонстрировано не было. Несмотря на более частое развитие РИПЛ у пациентов с ХОБЛ, показатели выживаемости пациентов с ХОБЛ были сходными с показателями пациентов без ХОБЛ, что предполагает, что ХОБЛ не является противопоказанием к лучевой терапии [59].

В течение года у 116 пациентов (27 больных сахарным диабетом), перенесших стереотаксическую лучевую терапию по поводу метастатических поражений легких, оценивалась динамика РИПЛ. Было продемонстрировано, что наличие сахарного диабета (СД) являлось значительным риском развития РИПЛ; с ухудшением контроля СД риск РИПЛ возрастал [60].

Группой американских исследователей изучалась связь инфицирования *Pneumocystis carinii* [jiroveci] у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга по поводу миеломы с последующим полным облучением. В экспериментальной модели было продемонстрировано, что у мышей после инокуляции *P. carinii* и последующем удалении CD4 и CD8-Т-клеток и облучении всего тела вызывало увеличение продукции провоспалительных цитокинов (в том числе и ФНО-альфа) и более выраженное РИПЛ [61]. В другом эксперименте мышей после развития РИПЛ инфицировали вирусом гриппа, что приводило к увеличению летальных исходов, более тяжелому поражению и длительному восстановлению после лучевого пневмонита [62].

Радиопротекция и влияние на лучевое повреждение. Классическое определение радиопротекторов – это «вещества преимущественно синтетического происхождения, введение которых перед облучением в среду с биологическими объектами или в организм животных и человека снижает поражающее действие ионизирующего излучения» [63].

В настоящее время к радиопротекторам относят препараты, предотвращающие повреждение нормальных тканей (до или во время облучения). Также выделяют радиомитигаторы (смягчители) – препараты, минимизирующие степень повреждения нормальных тканей (во время или после облучения, но до появления симптомов радиационного повреждения), а также препараты, снижающие повреждение нормальных тканей (после облучения при появлении симптомов радиотоксичности) [64].

Всего два препарата в настоящее время одобрены FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в качестве профилактики РИПЛ при лучевой терапии – амифостин и палифермин. Амифостин – сульфгидрильное соединение, действует на несколько механизмов повреждения легких, работает в качестве антиоксиданта, усиливает защиту и восстановление ДНК, что важно – преимущественно в здоровых тканях. Палифермин – рекомбинантный человеческий фактор роста кератиноцитов, потенциальный митигатор, стимулирует пролиферацию эпителия и восстанавливает барьерную функцию дыхательного эпителия [65]. Кроме того, в качестве специфических радиопротекторов одобрены к применению связывающие агенты Берлинская лазурь и KI, а также антагонист 5-гидрокситриптамина гранистерон. Статус исследуемых препаратов в FDA имеется у генистеина (изофлавоноид), CBLB502 (иммуномодулятор), 5-AED (метаболит кортикостероидов), бекламетазона дипропионата, AEOL 10150 (антиоксидант), филграстина (рекомбинантный фактор роста) и Rhu IL-12 (рекомбинантный цитокин). Помимо лекарственных средств в настоящее время во многих странах изучаются и радиопротективные свойства веществ растительного происхождения: апигенин (ромашка), бергенин (цезальпиния), кофеин, хлорогеновая и хинная кислоты (хинное дерево), кониферилловый альдегид (эвкоммия), куркумин, дельфинидин (морковь, томат), галлат эпигаллокатехина (чай), феруловая кислота (зеленый чай), гесперидин (цитрусовые), ликопин (томат, арбуз), псоралидин (псоралея), сесамол (кунжут), троксерутин (софора японская), ванилин (ваниль), зингерон (имбирь), а также продуцентов бактерий – зимозан А (*Saccharomyces cerevisiae*, пекарские дрожжи) и n-ацетил триптофан глюकोпиранозид (*Bacillus subtilis*, сенная палочка) [66].

Другой подход к классификации фармакологического вмешательства также основывается на фазах повреждения легких: классическая радиопротекция (когда препарат должен присутствовать в организме во время облучения), препараты для профилактики РИПЛ (применяются до облучения);

препараты, предотвращающие развитие РИПЛ (применяются после облучения, но до развития симптомов), препараты для лечения последствий облучения легких. Концепция воспалительного ответа на лучевое поражение привела к применению противовоспалительных лекарственных средств как стероидных (кортикостероиды), так и нестероидных (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин, меклофенамат) [67]. В лабораторных исследованиях было обнаружено, что целекоксиб, снижая экспрессию циклооксигеназы-2, повышал радиочувствительность опухолевых клеток, оставаясь радиопротектором здоровых тканей [68].

Данные о применении стероидных противовоспалительных препаратов противоречивы. Имеются доказательства, что кортикостероиды не только не предотвращают развитие РИПЛ [69], но также приводят к рецидиву пневмонитов [70]. Имеются также данные об успешном применении системных стероидов в экспериментах [71] и в клинической практике [72]. Группа исследователей из Германии в небольшом (24 пациента) исследовании продемонстрировала улучшение самочувствия у пациентов с симптоматическим лучевым пневмонитом на фоне приема высоких доз ингаляционных кортикостероидов (800 мкг будесонида 2 раза в день через дозированный порошковый ингалятор) [73]. Кроме стероидных гормонов известны противовоспалительные и антиоксидантные свойства мелатонина. Мелатонин (гормон эпифиза) изучается в эксперименте как радиопротектор и как митигатор, способный уменьшать миграцию макрофагов и подавлять инфламмосомы макрофагов, что приводит к снижению перекисного окисления липидов, оксидативного стресса и воспаления [74].

Помимо лекарственных препаратов, традиционно относящихся к противовоспалительным, изучаются препараты, опосредованно влияющие на воспаление. В экспериментальных исследованиях применение статинов повышало выживаемость и снижало интенсивность развития фиброза легких. Статины также снижали уровень провоспалительных цитокинов, включая ФНО и IL-6, подавляли продукцию супероксидов [75]. Правастатин в экспериментальных исследованиях модулировал профибриногенную активность мезенхимальных клеток путем ингибирования Rho-ассоциированной киназы (Rho/ROCK) [76]. Применение симвастатина в модели РИПЛ приводило к снижению повреждения капилляров, уменьшению лейкоцитарной инфильтрации тканей и снижению оксидативного стресса, также проявлялся геномный эффект [77].

Оксидативный стресс совместно с повреждением сосудов при РИПЛ является одним из факторов риска развития легочного фиброза. Исследователи из Турции в эксперименте сравнили антиоксидантные свойства различных комбинаций и продемонстрировали, что комбинация витамина Е и пентоксифиллина эффективно снижает риск развития РИПЛ, добавление витамина С к этой комбинации не усиливало антиоксидантный эффект [78]. С другой стороны, применение только токоферола после облучения не приводило к уменьшению легочного

фиброза у крыс [79], а в рандомизированном клиническом исследовании пентоксифиллин 1200 мг/сут был эффективен как при раннем, так и при позднем РИПЛ, что проявлялось в «сохранении» показателей диффузионной способности легких и позитивными изменениями лучевой картины [80].

С начала 80-х гг. активно исследуются радиопротективные свойства ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Лабораторные данные, а затем и клинические наблюдения и исследования демонстрировали, что применение каптоприла, эналаприла, фозинаприла, лизинаприла может снизить или предотвратить РИПЛ [81]. Эффект применения иАПФ связан с улучшением гемодинамики сосудов легких, которая нарушается при лучевом повреждении, даже если препараты применяются спустя 2 нед после облучения. Известно также, что ангиотензин II повышает активацию НАДФ-оксидаз, а иАПФ действуют опосредованно и как антиоксиданты. При легочном фиброзе было обнаружено, что депозиция коллагена регулируется с помощью рецепторов ангиотензина (AT1 и AT2), находящихся на фибробластах, а иАПФ способны блокировать продукцию коллагена [82].

Изучаются также и радиопротективные свойства антибиотиков. Тетрациклины вне антимикробных свойств ингибируют воспаление, ангиогенез и апоптоз; фторхинолоны способны стимулировать гематопоез; оба класса антибиотиков способны ремоделировать хроматин при восстановлении ДНК [83]. Макролиды (кларитромицин [84] и азитромицин [85]) снижают общий уровень воспаления, снижают экспрессию TNF- α и TGF- β , уменьшая интенсивность фибротических процессов, что потенциально обуславливает возможность применения макролидов на всех фазах РИПЛ. Противогрибковый антибиотик трихостатин А ингибирует изменения в дыхательном эпителии за счет снижения оксидативного стресса [86].

В отдельную группу можно выделить препараты, влияющие на факторы роста – сигнальные молекулы, стимулирующие рост, пролиферацию или дифференцировку клеток. В эксперименте гегитиниб – ингибитор рецептора эпидермального фактора роста – приводил к более выраженным интерстициальным изменениям за счет повышенного рекрутирования клеток воспаления и цитокинов, но снижал выраженность последующего лучевого фиброза, ингибируя пролиферацию фибробластов [87]. При терапии облученных крыс фактором роста кератиноцитов было обнаружено снижение радиационно-индуцированных активных форм кислорода и трансформирующего фактора роста, белков сурфактанта А и С [88]. Японским ученым с помощью генной терапии в эксперименте удалось заблокировать трансдукцию TGF- β и снизить интенсивность лучевого пневмонита [89]. Улинастатин – ингибитор трипсина – в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у пациентов после облучения по поводу НМРЛ в качестве радиопротектора, снижающего уровень TGF- β , привел к снижению частоты и степени тяжести РИПЛ и сохранению функции легких [90].

Известно, что радиационное повреждение легких сопровождается, в том числе, и повышенной экспрессией фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), что коррелирует с ранним клеточным апоптозом и отдаленным поражением легких; в эксперименте на мышах было доказано, что ингибирование TNF- α приводит к радиопротекции здоровых тканей [91]. Из препаратов, влияющих на фактор некроза опухоли у пациентов с РИПЛ, применялись инфликсимаб [92] и иматиниб в эксперименте [93]. Интересным является факт, что распространенный муколитик амброксол также проявляет свойства радиопротектора. Китайскими исследователями в рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с раком легких было продемонстрировано что прием амброксола понижал экспрессию TGF- β и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) как на ранней, так и на поздней стадии РИПЛ; у пациентов, получающих амброксол, DLCO значительно не снижалась, в отличие от контрольной группы [94].

Памревлумаб – гуманизированное моноклональное антитело – ингибирует фактор роста соединительной ткани (*connective tissue growth factor* – CTGF, ключевой фактор ремоделирования и фиброза легочной ткани) и уже проходит клинические испытания для лечения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), в эксперименте на мышах продемонстрировал способность смягчать РИПЛ за счет ослабления экспрессии цитокинов, факторов роста и генов ремоделирования матрикса, которые, вероятно, способствуют развитию пневмонита и фиброза [95].

Уникальные регенеративные и иммуномодуляторные свойства стволовых клеток исследуются также и при РИПЛ. Мезенхимальные стволовые клетки потенциально могут работать как радиопротекторы, так и использоваться для лечения лучевых поражений легких путем модуляции экспрессии провоспалительных и профибротических цитокинов, ингибирования фибробластов, защищая клетки от активных форм кислорода, восстанавливая поврежденные клетки и потенцируя регенерацию. Однако стволовые клетки также могут обладать проопухоловой активностью, тропностью к пораженным тканям и потенцировать неопластические процессы, что может быть существенным препятствием к их применению [96].

Выводы. Радиационно-индуцированное поражение легких – это распространенное, тяжелое и в ряде случаев фатальное осложнение лучевой терапии, ведущее к снижению качества жизни онкологических больных. Повреждение нормальной ткани легкого остается главной проблемой выживаемости пациентов, а также ограничивает возможности современной лучевой терапии. Несмотря на технологические достижения и индивидуализированные варианты лечения, у трети пациентов возникают радиационно-индуцированные повреждения легких различной степени тяжести, а также существует риск развития радиационно-индуцированного рака. В связи с ростом онкологической заболеваемости происходит увеличение количества пациентов с РИПЛ.

Эпидемиологические исследования показывают, что РИПЛ недостаточно диагностируются. Диагностика РИПЛ затруднена, заболевание не имеет специфической клиники, которая нередко бывает замаскирована симптоматикой нежелательных явлений радиохимиотерапии. Рутинные лабораторные исследования не обладают диагностической и прогностической ценностью, а новые лабораторные маркеры пока недоступны в клинической практике. Визуализация изменений в легких также затруднена ввиду разнообразной лучевой картины, которую не всегда можно дифференцировать от прогрессирования опухоли или осложнений.

В настоящее время не существует клинических руководств по ведению пациентов с РИПЛ и лекарственных средств с высоким уровнем доказательств эффективности. Множество экзотических препаратов растительного происхождения демонстрируют эффективность в исследованиях из Азии. Большинство препаратов в настоящее время назначаются «офф-лейбл» или исследуются в небольших клинических исследованиях. Зачастую лекарственные средства не имеют четких границ показаний. К примеру, каптоприл может быть эффективен и как радиопротектор, и как митигатор, а также в качестве терапии отдаленных последствий облучения. Накоплен клинический опыт применения традиционных радиопротекторов, противовоспалительных препаратов и антиоксидантов. Определенный оптимизм внушают новейшие экспериментальные исследования препаратов, влияющих на тонкие механизмы радиационного поражения – моноклональные антитела, мезенхимальные стволовые клетки и другие сигнальные молекулы.

Сегодня радиационно-индуцированное поражение легких хорошо изучено в экспериментальных моделях и в клинических наблюдениях, но вместе с тем остаются вопросы диагностики, профилактики и лечения пациентов с РИПЛ, которые требуют проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Underwood, E.A. Wilhelm Conrad Röntgen (1845–1923) and the Early Development of Radiology / E.A. Underwood // Proc. R. Soc. Med. – 1945. – Vol. 38, № 12. – P.697–706.
2. Progress in Radiotherapy // Hospital (Lond 1886). – 1903. – Vol. 33, № 855. – P.338–339.
3. Flockerzi, E. Even low doses of radiation lead to DNA damage accumulation in lung tissue according to the genetically-defined DNA repair capacity / E. Flockerzi, S. Schanz, C.E. Rübe // Radiother Oncol. – 2014. – Vol. 111, № 2. – P.212–218.
4. Groover, T.A. Observations on the use of the copperfilter in the roentgen treatment of deep-seated malignancies / T.A. Groover, A.C. Christle, E.A. Merritt // South. Med. J. – 1922. – Vol. 15. – P.440–444.
5. Downs, E.E. Lung changes subsequent to irradiation in cancer of the breast / E.E. Downs // Am. J. Roentgenol. – 1936. – Vol. 36. – P.61–64.
6. Warren, S. Radiation reaction in the lung / S. Warren, J. Spencer // Am. J. Roentgenol. – 1940. – Vol. 43. – P.682–701.

7. МРНЦ – 50 лет: клинический радиологический сектор (прошлое и настоящее) / Б.А. Бердов [и др.] // Радиация и риск. – 2012. – Т. 21, № 3. – С. 23–40.
[Berdov BA et al. MRNTS – 50 let: klinicheskiy radiologicheskiy sektor (proshloye i nastoyashcheye) [MRSC 50th anniversary. Clinical and radiological section (past and present)] // Radiatsiya i risk. 2012; 21(3):23–40.]
8. Clinical and Functional Assays of Radiosensitivity and Radiation-Induced Second Cancer / M. Habash [et al.] // Cancers (Basel). – 2017. – Vol. 9, № 11. – P.147.
9. The protective effect of amifostine on radiation-induced acute pulmonary toxicity: Detection by 99mTc-DTPA transalveolar clearances / C. Uzal [et al.] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. – 2004. – Vol. 60, № 2. – P.564–569.
10. On the use of published radiobiological parameters and the evaluation of NTCP models regarding lung pneumonitis in clinical breast radiotherapy / P. Svolos [et al.] // Australas. Phys. Eng. Sci. Med. – 2011. – Vol. 34, № 1. – P.69–81.
11. Lung abnormalities at multimodality imaging after radiation therapy for non-small cell lung cancer / A.R. Larici [et al.] // Radiographics. – 2011. – Vol. 31, № 3. – P.771–789.
12. A case of radiation recall pneumonitis induced by erlotinib, which can be related to high plasma concentration / Y. Togashi [et al.] // J. Thorac. Oncol. – 2010. – Vol. 5, № 6. – P.924–925.
13. Radiation recall pneumonitis caused by erlotinib after palliative definitive radiotherapy / C. Onal [et al.] // Onkologie. – 2012. – Vol. 35, № 4. – P.191–194.
14. Positron emission tomography demonstrates radiation-induced changes to nonirradiated lungs in lung cancer patients treated with radiation and chemotherapy / H.A. Hassaballa // Chest. – 2005. – Vol. 128, № 3. – P.1448–1452.
15. Challenges in defining radiation pneumonitis in patients with lung cancer / Z. Kocak [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005. – Vol. 62, № 3. – P.635–638.
16. Huang, K. IASLC Advanced Radiation Technology Committee. Follow-up of patients after stereotactic radiation for lung cancer: a primer for the nonradiation oncologist / K. Huang, D.A. Palma // J. Thorac. Oncol. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P.412–419.
17. Anscher, M.S. The irreversibility of radiation-induced fibrosis: fact or folklore? / M.S. Anscher // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 34. – P.8551–8552.
18. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC) / M.V. Graham [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1999. – Vol. 45, № 2. – P.323–329.
19. Наркевич, Б.Я. Радиационная безопасность в рентгенодиагностике и интервенционной радиологии / Б.Я. Наркевич, Б.И. Долгушин // Диагностическая интервенционная радиология. – 2009. – Т. 3, № 2. – С.67–76.
[Narkevich BY, Dolgushin BI Radiatsionnaya bezopasnost' v rentgenodiagnostike i interventsionnoy radiologii [Radiation safety in X-ray diagnostics and interventional radiology] Diagnosticheskaya interventsionnaya radiologiya [Diagnostic interventional radiology]. 2009;3(2):67-76.]
20. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features / K.J. Park [et al.] // Radiographics. – 2000. – Vol. 20, № 1. – P.83–98.
21. Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer [published correction appears in Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Apr 1;52(5):1458] [published correction appears in Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Sep 1;54(1):308] / D. Antonadou [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2001. – Vol. 51, № 4. – P.915–922.
22. Reckzeh, B. Severe lymphocytopenia and interstitial pneumonia in patients treated with paclitaxel and simultaneous radiotherapy for non-small-cell lung cancer / B. Reckzeh [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 14, № 4. – P.1071–1076.
23. Radiation-Induced Lung Injury: assessment and management / A.N. Hanania [et al.] // Chest. – 2019. – Vol. 156, № 1. – P.150–162.
24. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis / D.A. Palma [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013. – Vol. 85, № 2. – P.444–450.
25. Trends in Radiation Therapy among Cancer Survivors in the United States, 2000–2030 / A.K. Bryant [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2017. – Vol. 26, № 6. – P.963–970.
26. Incidence of organizing pneumonia after whole-breast radiotherapy for breast cancer, and risk factor analysis / H. Sato [et al.] // J. Radiat. Res. – 2018. – Vol. 59, № 3. – P.298–302.
27. Vasiljevic, D. Occurrence of pneumonitis following radiotherapy of breast cancer – A prospective study / D. Vasiljevic [et al.] // Häufigkeit einer Pneumonitis nach Bestrahlung bei Brustkrebs – Eine prospektive Studie. Strahlenther Onkol. – 2018. – Vol. 194, № 6. – P.520–532.
28. Early response of lung in breast cancer irradiation: radiologic density changes measured by CT and symptomatic radiation pneumonitis / B. Wennberg [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2002. – Vol. 52, № 5. – P.1196–1206.
29. Using benchmarked lung radiation dose constraints to predict pneumonitis risk: Developing a nomogram for patients with mediastinal lymphoma / C.C. Pinnix [et al.] // Adv. Radiat. Oncol. – 2018. – Vol. 3, № 3. – P.372–381.
30. Даниленко, А.А. Ранние и поздние легочные осложнения лучевой терапии лимфомы Ходжкина / А.А. Даниленко, С.В. Шахтарина // Пульмонология. – 2013. – Т. 6. – С.92–98.
[Danilenko AA, Shakhtarina SV. Ranniye i pozdniye legochnyye oslozhneniya luchevoj terapii limfomy Khodzhekina [Early and late pulmonary complications of radiation therapy for Hodgkin lymphoma]. Pul'monologiya. [Pulmonology] 2013;(6):92-98.]
31. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management / A.N. Hanania [et al.] // Chest. – 2019. – Vol. 156, № 1. – P.150–162.
32. Bledsoe, T.J. Radiation Pneumonitis / T.J. Bledsoe, S.K. Nath, R.H. Decker // Clin. Chest. Med. – 2017. – Vol. 38, № 2. – P.201–208.
33. New era of radiotherapy: An update in radiation-induced lung disease / M.F.K. Benveniste [et al.] // Clin. Rad. – 2013. – Vol. 68, № 6. – P.e275–e290.
34. Бардычев, М.С. Местные лучевые повреждения / М.С. Бардычев, А.Ф. Цыб. – М., 1985. – С.78.
[Bardychev MS, Tsyb AF. Mestnyye luchevye povrezhdeniya [Local radiation injuries]. 1985. P.78.]
35. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (дата обращения: 10.05.2020).
36. Jain, V. Radiation Pneumonitis: Old Problem, New Tricks / V. Jain, A.T. Berman // Cancers (Basel). – 2018. – Vol. 10, № 7. – P.222.
37. RTOG Late Effects Working Group. Overview. Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system / P. Rubin [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1995. – Vol. 31. – P.1041–1042.
38. LENT SOMA Tables // Radiother. Oncol. – 1995. – Vol. 35. – P.17–60.
39. Abid, S.H. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury / S.H. Abid, V. Malhotra, M.C. Perry // Curr. Opin. Oncol. – 2001. – Vol. 13, № 4. – P.242–248.
40. Changes of cough reflex sensitivity induced by cancer radiotherapy of chest and neck regions / N. Javorkova

- [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. – 2006. – Vol. 57, suppl. 4. – P.157–163.
41. Возможности качественной оценки лучевых повреждений легких методом компьютерной томографии / Н.В. Нуднов [и др.] // Медицинская визуализация. – 2016. – № 1. – С.39–46.
[Nudnov NV, et al. Vozmozhnosti kachestvennoy otsenki luchevykh povrezhdeniy legkikh metodom komp'yuternoy tomografii [Qualitative assessment of radiation injuries of the lungs by computed tomography] Meditsinskaya vizualizatsiya [Medical imaging] 2016;1:39–46.]
 42. Ghaye, B. Imaging after radiation therapy of thoracic tumors / B. Ghaye, M. Wanet, M. El Hajjam // Diagn. Interv. Imaging. – 2016. – Vol. 97, № 10. – P.1037–1052.
 43. Результаты количественной оценки постлучевых изменений в легких у онкологических пациентов, полученные с помощью новой методики анализа динамически выполненных РКТ-исследований органов грудной клетки / В.В. Леденев [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2020. – Т. 101, № 1. – С.30–38.
[Ledenev VV, Nudnov NV, Sotnikov VM, Baryshnikova DV. Rezul'taty kolichestvennoy otsenki postluchevykh izmeneniy v legkikh u onkologicheskikh patsiyentov, poluchennyye s pomoshch'yu novoy metodiki analiza dinamicheski vypolnennykh RKT – issledovaniy organov grudnoy kletki [The results of quantitative evaluation of postradiation changes in lung cancer patients, which were obtained using a new procedure for analysis of dynamic X-ray computed tomography imaging of thoracic organs] Vestnik rentgenologii i radiologii [Journal of radiology and nuclear medicine]. 2020;101(1):30–38.]
 44. Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung Cancer / L. Torre-Bouscoulet [et al.] // Respir. Res. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P.72–82.
 45. Long-term changes in pulmonary function tests after definitive radiotherapy for lung cancer / K.L. Miller [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – Vol. 56, № 3. – P.611–615.
 46. Time and dose-related changes in lung perfusion after definitive radiotherapy for NSCLC / K.P. Farr [et al.] // Radiother. Oncol. – 2018. – Vol. 126, № 2. – P.307–311.
 47. Bilateral lymphocytic alveolitis: a common reaction after unilateral thoracic irradiation / C. Martín [et al.] // Eur. Respir. J. – 1999. – Vol. 13, № 4. – P.727–732.
 48. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management / A.N. Hanania [et al.] // Chest. – 2019. – Vol. 156, № 1. – P.150–162.
 49. Combining NLR, V20 and mean lung dose to predict radiation induced lung injury in patients with lung cancer treated with intensity modulated radiation therapy and chemotherapy / W.Y. Pan [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 46. – P.81387–81393.
 50. Kong, F.M. The use of blood biomarkers to predict radiation lung toxicity: a potential strategy to individualize thoracic radiation therapy / F.M. Kong, X. Ao, L. Wang, T.S. Lawrence // Cancer Control. – 2008. – Vol. 15, № 2. – P.140–150.
 51. West, J.B. The beginnings of cardiac catheterization and the resulting impact on pulmonary medicine / J.B. West // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2017. – Vol. 313, № 4. – P.L651–L658.
 52. Serum toll-like receptors are potential biomarkers of radiation pneumonia in locally advanced NSCLC / F. Lan [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2014. – Vol. 7, № 11. – P.8087–8095.
 53. Современные принципы обеспечения радиационной безопасности при использовании источников ионизирующего излучения в медицине. Часть 2. Радиационные риски и совершенствование системы радиационной защиты / Г.Г. Онищенко, А.Ю. Попова, И.К. Романович [и др.] // Радиационная гигиена. – 2019. – Т. 12. – № 2. – С.6–24.
[Onischenko GG, Popova AY, Romanovich IK, et al. Modern principles of the radiation protection from sources of ionizing radiation in medicine Part 2: radiation risks and development of the system of radiation protection [Sovremennyye printsipy obespecheniya radiatsionnoy bezopasnosti pri ispol'zovanii istochnikov ioniziruyushchego izlucheniya v meditsine. Chast' 2. Radiatsionnyye riski i sovershenstvovaniye sistemy radiatsionnoy zashchity] Radiatsionnaya Gygiena [Radiation Hygiene]. 2019;12(2):6–24.]
 54. Fried, D.V. Imaging Radiation-Induced Normal Tissue Injury to Quantify Regional Dose Response / D.V. Fried, S.K. Das, L.B. Marks // Semin. Radiat. Oncol. – 2017. – Vol. 27, № 4. – P.325–331.
 55. Analysis of Clinical and Dosimetric Factors Influencing Radiation-Induced Lung Injury in Patients with Lung Cancer / S. Han, F. Gu, G. Lin [et al.] // J. Cancer. – 2015. – Vol. 6, № 11. – P.1172–1178.
 56. Radiobiological evaluation of simultaneously dose-escalated versus non-escalated intensity-modulated radiation therapy for patients with upper thoracic esophageal cancer / B.T. Huang, L.L. Wu, L.J. Guo [et al.] // Onco. Targets Ther. – 2017. – Vol. 10. – P.2209–2217.
 57. Clinical and Functional Assays of Radiosensitivity and Radiation-Induced Second Cancer / M. Habash, L.C. Bohorquez, E. Kyriakou [et al.] // Cancers (Basel). – 2017. – Vol. 9, № 11. – P.147.
 58. Vogelius, I.R. A literature-based meta-analysis of clinical risk factors for development of radiation induced pneumonitis / I.R. Vogelius, S.M. Bentzen // Acta Oncol. – 2012. – Vol. 51, № 8. – P.975–983.
 59. Inoue, T. Stereotactic body radiotherapy for Stage I lung cancer with chronic obstructive pulmonary disease: special reference to survival and radiation-induced pneumonitis / T. Inoue, H. Shiomi, R.J. Oh // J. Radiat. Res. – 2015. – Vol. 56, № 4. – P.727–734.
 60. Diabetes mellitus and radiation induced lung injury after thoracic stereotactic body radiotherapy / N.S. Kalman, G.D. Hugo, R.N. Mahon [et al.] // Radiother. Oncol. – 2018. – Vol. 129, № 2. – P.270–276.
 61. Pneumocystis carinii infection sensitizes lung to radiation-induced injury after syngeneic marrow transplantation: role of CD4+ T cells / L. Bruckner, F. Gigliotti, T. Wright [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2006. – Vol. 290, № 6. – P.L1087–L1096.
 62. Lung irradiation increases mortality after influenza A virus challenge occurring late after exposure / C.M. Manning, C.J. Johnston, C.K. Reed [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013. – Vol. 86, № 1. – P.128–135.
 63. Большая медицинская энциклопедия / гл. ред. Б.В. Петровский. – 3-е изд. – М.: Советская энциклопедия, 1974–1989. – Т. 21. – С.479.
[Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya [Big Medical Encyclopedia] / BV Petrovskiy. 3rd edition. Moscow, Sovetskaya entsiklopediya [Soviet Encyclopedia], 1974–1989. Vol. 21; 479.]
 64. Сычева, М.Г. Медикаментозные средства предотвращения и минимизации лучевых повреждений легких / М.Г. Сычева, Т.И. Грушина // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С.85–91.
[Sycheva MG, Grushina TI. Medikamentozye sredstva predotvrashcheniya i minimizatsii luchevykh povrezhdeniy legkikh [Drug therapy to prevent and diminish radiation injury of the lungs] Pul'monologiya [Pulmonology]. 2013;(6):85–91.]
 65. Johnke, R.M. Radioprotective agents for radiation therapy: future trends. / R.M. Johnke, J.A. Sattler, R.R. Allison // Future Oncol. – 2014. – Vol. 10, № 15. – P.2345–2357.

66. Pharmacology of natural radioprotectors [published correction appears in Arch Pharm Res. 2019 Jun 17] [published correction appears in Arch Pharm Res. 2020 Feb;43(2):272-274] / G.I. Mun, S. Kim, E. Choi [et al.] // Arch. Pharm. Res. – 2018. – Vol. 41, № 11. – P.1033–1050.
67. Moulder, J.E. Pharmacological intervention to prevent or ameliorate chronic radiation injuries / J.E. Moulder // Semin. Radiat. Oncol. – 2003. – Vol. 13, № 1. – P.73–84.
68. Celecoxib enhances the radiosensitivity of HCT116 cells in a COX-2 independent manner by up-regulating BCCIP / X.T. Xu, W.T. Hu, J.Y. Zhou [et al.] // Am. J. Transl. Res. – 2017. – Vol. 9, № 3. – P.1088–1100.
69. Kwok, E. Corticosteroids and azathioprine do not prevent radiation-induced lung injury / E. Kwok, C.K. Chan // Can. Respir. J. – 1998. – Vol. 5, № 3. – P.211–214.
70. Steroid treatment increases the recurrence of radiation-induced organizing pneumonia after breast-conserving therapy / K. Otani, K. Nishiyama, Y. Ito [et al.] // Cancer Med. – 2014. – Vol. 3, № 4. – P.947–953.
71. Effects of dexamethasone on late radiation injury following partial-body and local organ exposures / J.P. Geraci, M.S. Mariano, K.L. Jackson [et al.] // Radiat. Res. – 1992. – Vol. 129, № 1. – P.61–70.
72. Постлучевой пневмонит в практике пульмонолога / Н.Л. Семищева, Е.И. Карапетян, Т.А. Мальцева [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – № 53. – С.137–142.
[Semishcheva NL, Karapetyan YI, Mal'tseva TA, et al. Postluchevoy pnevmonit v praktike pul'monologa [Post-radiation pneumonitis in the practice of a pulmonologist] Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya [Bulletin of physiology and respiration pathology] 2014;53:137-142.].
73. Inhalative steroids as an individual treatment in symptomatic lung cancer patients with radiation pneumonitis grade II after radiotherapy – a single-centre experience / C. Henkenberens, S. Janssen, M. Lavae-Mokhtari [et al.] // Radiat. Oncol. – 2016. – Vol. 11. – P.12.
74. Melatonin Alleviates Radiation-Induced Lung Injury via Regulation of miR-30e/NLRP3 Axis / X. Wu, H. Ji, Y. Wang [et al.] // Oxid. Med. Cell Longev. – 2019. – Art. 4087298.
75. Radiation pulmonary toxicity: from mechanisms to management / P.R. Graves, F. Siddiqui, M.S. Anscher [et al.] // Semin. Radiat. Oncol. – 2010. – Vol. 20, № 3. – P.201–207.
76. Zhao, W. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications / W. Zhao, M.E. Robbins // Curr. Med. Chem. – 2009. – Vol. 16, № 2. – P.130–143.
77. Simvastatin attenuates radiation-induced murine lung injury and dysregulated lung gene expression [published correction appears in Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2013 Oct;49(4):688] / B. Mathew, Y. Huang, J.R. Jacobson [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2011. – Vol. 44, № 3. – P.415–422.
78. The relation of radiation-induced pulmonary fibrosis with stress and the efficiency of antioxidant treatment: an experimental study / V. Kaya, R. Yazkan, M. Yildirim [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2014. – Vol. 20. – P.290–296.
79. Post-irradiation dietary vitamin E does not affect the development of radiation-induced lung damage in rats / E.M. Wiegman, M.M. van Gameren, H.H. Kampinga [et al.] // Radiother. Oncol. – 2004. – Vol. 72, № 1. – P.67–70.
80. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial / B. Ozturk, I. Egehan, S. Atavci [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – Vol. 58, № 1. – P.213–219.
81. Daily Lisinopril vs Placebo for Prevention of Chemoradiation-Induced Pulmonary Distress in Patients With Lung Cancer (Alliance MC1221): A Pilot Double-Blind Randomized Trial / T.T. Sio, P.J. Atherton, L.D. Pederson [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2019. – Vol. 103, № 3. – P.686–696.
82. Targeting the Renin-angiotensin system combined with an antioxidant is highly effective in mitigating radiation-induced lung damage / J. Mahmood, S. Jelveh, A. Zaidi [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2014. – Vol. 89, № 4. – P.722–728.
83. High-throughput screening identifies two classes of antibiotics as radioprotectors: tetracyclines and fluoroquinolones / K. Kim, J.M. Pollard, A.J. Norris [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2009. – Vol. 15, № 23. – P.7238–7245.
84. Clarithromycin Attenuates Radiation-Induced Lung Injury in Mice / S.J. Lee, C.O. Yi, R.W. Heo [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 6. – P.e0131671.
85. Azithromycin attenuates acute radiation-induced lung injury in mice / F. Tang, R. Li, J. Xue [et al.] // Oncol. Lett. – 2017. – Vol. 14, № 5. – P.5211–5220.
86. Trichostatin A inhibits radiation-induced epithelial-to-mesenchymal transition in the alveolar epithelial cells / D. Nagarajan, L. Wang, W. Zhao [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 60. – P.101745–101759.
87. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (gefitinib) augments pneumonitis, but attenuates lung fibrosis in response to radiation injury in rats / K. Miyake, K. Tani, S. Kakiuchi [et al.] // J. Med. Invest. – 2012. – Vol. 59, № 1/2. – P.174–185.
88. Keratinocyte growth factor (KGF) gene therapy mediated by an attenuated form of Salmonella typhimurium ameliorates radiation induced pulmonary injury in rats / C.J. Liu, X.Q. Ha, J.J. Jiang [et al.] // J. Radiat. Res. – 2011. – Vol. 52, № 2. – P.176–184.
89. Prevention of radiation-induced pneumonitis by recombinant adenovirus-mediated transferring of soluble TGF-beta type II receptor gene / Z. Haiping, K. Takayama, J. Uchino [et al.] // Cancer Gene Ther. – 2006. – Vol. 13, № 9. – P.864–872.
90. Protective effect of ulinastatin in patients with non-small cell lung cancer after radiation therapy: a randomized, placebo-controlled study / P. Bao, W. Zhao, Y. Li [et al.] // Med. Oncol. – 2015. – Vol. 32, № 1. – P.405.
91. Inhibition of the tumor necrosis factor-alpha pathway is radioprotective for the lung / M. Zhang, J. Qian, X. Xing [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 14, № 6. – P.1868–1876.
92. Pneumonitis resulting from radiation and immune checkpoint blockade illustrates characteristic clinical, radiologic and circulating biomarker features / J.D. Schoenfeld, M. Nishino, M. Severgnini [et al.] // J. Immunother. Cancer. – 2019. – Vol. 7, № 1. – P.112.
93. Imatinib therapy reduces radiation-induced pulmonary mast cell influx and delays lung disease in the mouse / D.M. Thomas, J. Fox, C.K. Haston [et al.] // Int. J. Radiat. Biol. – 2010. – Vol. 86, № 6. – P.436–444.
94. The protective effects of ambroxol on radiation lung injury and influence on production of transforming growth factor beta1 and tumor necrosis factor alpha / D.H. Xia, L. Xi, C. Xv [et al.] // Med. Oncol. – 2010. – Vol. 27, № 3. – P.697–701.
95. Radiation-induced pulmonary gene expression changes are attenuated by the CTGF antibody Pamrevlumab / M.D. Sternlicht, U. Wirkner, S. Bickelhaupt [et al.] // Respir. Res. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P.14.
96. Xu, S. Concise Review: Therapeutic Potential of the Mesenchymal Stem Cell Derived Secretome and Extracellular Vesicles for Radiation-Induced Lung Injury: Progress and Hypotheses / S. Xu, C. Liu, H.L. Ji // Stem Cells Transl. Med. – 2019. – Vol. 8, № 4. – P.344–354.