

## Возможности качественной оценки лучевых повреждений легких методом компьютерной томографии

Нуднов Н.В.<sup>1</sup>, Сотников В.М.<sup>1</sup>, Леденев В.В.<sup>2</sup>, Барышникова Д.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГКУ «Центральный клинический военный госпиталь», Москва, Россия

## Features a Qualitative Assessment of Radiation-Induced Lung Damage by CT

Nudnov N.V.<sup>1</sup>, Sotnikov V.M.<sup>1</sup>, Ledenev V.V.<sup>2</sup>, Baryshnikova D.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Scientific Center of Roentgenodiagnosis, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central Clinical Military Hospital, Moscow, Russia

Проблема легочных осложнений при лучевой терапии органов грудной клетки сохраняет свою актуальность, поскольку, с одной стороны, она ограничивает возможность радикального лечения основного заболевания, а с другой – влияет на качество дальнейшей жизни пациента. Контроль за постлучевыми изменениями легких традиционно осуществляется путем выполнения классической рентгенографии или КТ. Хотя в большинстве случаев рентгенологически выявляемые изменения в легких после облучения клинически протекают бессимптомно, лучевая терапия опухолей грудной клетки связана с риском развития острого лучевого пневмонита и позднего постлучевого фиброза легких. Клинические исследования свидетельствуют о том, что использование только дозиметрических факторов недостаточно для предсказания и минимизации риска развития тяжелой легочной токсичности лучевой терапии. Дальнейшее совершенствование методов лучевой терапии невозможно без полного понимания причин и механизмов ее развития. Требуется уже на этапе планирования лучевого лечения перейти к многофакторному предсказанию вероятности развития таких осложнений, основанному не только на дозе, но и на таких факторах, как объем зоны облучения, сочетание с химиотерапевтическими средствами, курение, топография опухоли, сопутствующие заболевания легких и сердца, а также индивидуальная радиочувствительность.

Для реализации стратегии такого многофакторного предсказания в плане контроля за состоянием легких важная роль отводится неинвазивным методам визуализации, наиболее перспективной из которых представляется рентгеновская КТ, позволяющая выполнить как качественную, так и количественную оценку выявленных изменений. В первой части нашего обзора мы рассмотрим возможности качественного варианта описания данных.

**Ключевые слова:** лучевые повреждения легких, лучевая терапия, диагностика, компьютерная томография, качественная оценка.

\*\*\*

The problem of complications during radiation therapy of the chest remains relevant in view of its dose-limiting influence. On the one hand it determines the effectiveness of the treatment of the underlying disease, and the other - the quality of life of the patient further. Monitoring these changes is traditionally carried out by performing a classical X-ray or CT scan. Although most radiologically detectable changes in the chest after the exposure of clinically asymptomatic, radiation therapy of the chest does not exclude the risk of radiation pneumonitis and late post-radiation fibrosis of the lungs. Clinical studies indicate that only the use of dosimetric factors are not enough to fully predict and limiting the risk of developing a pulmonary toxicity. Further improvements in radiotherapy techniques is not possible without a complete understanding of the causes and mechanisms of its development. Wanted to go to the multivariate prediction of the likelihood of such complications, based not only on the dose, but also on such factors as the amount of radiation zone, the combination with chemotherapeutic agents, smoking, topography and morphology of the tumor, the original state and related lung diseases, as well as individual sensitivity.

The strategy of the multivariate prediction should in turn be based on non-invasive imaging techniques. The most promising method for an X-ray computed tomography with possibilities of qualitative and quantitative data description. In the first part of our review, we consider quality version of data description.

**Key words:** radiation-induced lung damage, radiation pneumonitis, diagnostics. CT scan, qualitative assessment.

\*\*\*



По данным мировой статистики, в развитых странах до 50% онкологических больных проходят лечение различными вариантами лучевой терапии (ЛТ) [1]. Несмотря на успехи химиотерапии и появление таргетных препаратов, ЛТ по-прежнему остается одним из основных методов лечения опухолей, обеспечивая до 40% всех излечений онкологических больных, в то время как на долю хирургического метода приходится 49% излечений, а на химиотерапию – только 11% (в основном при онкогематологических заболеваниях) [2].

Однако не существует лекарственных препаратов и методов лечения, у которых бы не было побочных эффектов и осложнений. Для ЛТ таковыми являются изменения в здоровых тканях, попавших в зону облучения. В результате этих изменений происходит гибель пораженных клеток и возникают обусловленные этим эффекты, которые в свою очередь в зависимости от времени проявления подразделяются на ранние и поздние [3, 4].

Одними из наиболее клинически значимых являются лучевые (радиационно-индуцированные) повреждения легких, возникающие при ЛТ злокачественных опухолей органов грудной клетки (рак легкого, молочной железы, опухоли средостения, пищевода и лимфомы средостения), связанные с подведением высоких суммарных очаговых доз в диапазоне 30–60 Гр и более, превышающих предел толерантности легочной ткани. Тяжелые лучевые повреждения легких ведут к развитию легочной недостаточности, что в свою очередь значительно снижает качество и продолжительность жизни таких пациентов [5].

Тяжесть этих лучевых повреждений зависит от вида ионизирующего излучения (его относительной биологической эффективности – ОБЭ), дозиметрических факторов [6, 7], режима фракционирования [8, 9], объема облучения [10], использования радиомодификаторов [11–14] и противоопухолевых химиотерапевтических препаратов [15–17], а также от структуры и функций легких,

возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний и генетических особенностей [18, 19]. При этом частота ранних лучевых повреждений легких колеблется от 6 до 62% [20–25]. Однако клинически значимый (симптоматический) пульмонит развивается только в 10–12% случаев [26, 27], а в 3,7% случаев он может привести к летальному исходу [5].

Уже через 2 года (в 1898 г.) после открытия В.К. Рентгеном X-лучей [28] и начала их использования для диагностики и терапии впервые были визуализированы лучевые изменения в легочной ткани у больных туберкулезом после рентгено-терапевтического лечения [29]. Первая научная работа по КТ-диагностике радиационно-индуцированных поражений легких после ЛТ была опубликована в 1981 г. [30]. В 1984 г. Н.И. Libshitz и L.S. Shuman уже обобщили КТ-признаки постлучевых повреждений легких и выделили их в ряд симптомокомплексов, таких как симптом “матового стекла” (или гомогенные инфильтраты), неоднородной инфильтрации в пределах облученного легкого и поля фиброза в зоне облученной легочной ткани [31].

За прошедшие же с тех пор годы был накоплен огромный объем данных и о картине этих изменений, и о механизмах их развития. В основе развития ранних лучевых изменений легочной ткани лежит поражение клеток альвеолярного эпителия и эндотелия капилляров. Результатом повреждения альвеолоцитов II типа является уменьшение синтеза сурфактанта, изменение поверхностного натяжения альвеол и спадение альвеолярных стенок [32]. Параллельно происходят повреждение и ранняя гибель эндотелиальных клеток сосудов, приводящая к повышению сосудистой проницаемости и периваскулярному отеку [33]. В результате развиваются нарушения тканевой и регионарной микроциркуляции, приводящие к гипоксии окружающих тканей, с последующим ремоделированием микрососудистой системы легких и ги-

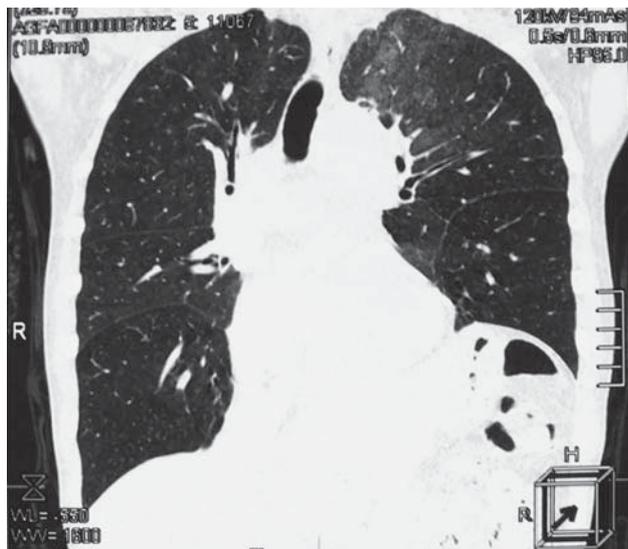
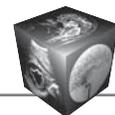
---

**Для корреспонденции:** Нуднов Николай Васильевич – 117997 Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ “РНЦРР” Минздрава России. Тел. 8-495-334-29-60. E-mail: nudnov@rncrr.ru

**Нуднов Николай Васильевич** – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФБГУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” МЗ РФ; **Сотников Владимир Михайлович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией лучевой терапии ФБГУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” МЗ РФ; **Леденев Василий Владимирович** – врач-рентгенолог отделения КТ-МРТ отдела лучевых методов исследования ФГКУ “Центральный клинический военный госпиталь”; **Барышникова Дарья Владимировна** – канд. мед. наук, заведующая отделением рентгеновской диагностики ФБГУ “Российский научный центр рентгенодиагностики” МЗ РФ.

**Contact:** Nudnov Nikolay Vasilievich – 117997, Moscow, GSP-7, str. Profsoyuznaya, d. 86, “RSCRR” the Ministry of Health Russia. Phone: +7-495-334-29-60. E-mail: nudnov@rncrr.ru

**Nudnov Nikolai Vasilievich** – doct. of med. sci., Professor, Deputy Director for Science FBGU “RSCRR”; **Sotnikov Vladimir Mikhailovich** – doct. of med sci., Professor, Head of the Laboratory of radiation therapy FBGU “RSCRR”; **Ledenev Vasily Vladimirovich** – radiologist branch of CT-MRI department radiological methods “Central Clinical Military Hospital”; **Baryshnikova Darya Vladimirovna** – cand. of med. sci., Head of the Radiology Department FBGU “RSCRR”.



**Рис. 1.** КТ-изображение. I этап лучевых изменений в легком. Начальные проявления пульмонита в верхней доле левого легкого после облучения опухоли средостения в СОД 46 Гр. КТ выполнена в день окончания лечения.

стологическими изменениями в стенках сосудов, сходными с изменениями при артериальной легочной гипертензии [34]. В конечном итоге происходит развитие легочной дисфункции, обусловленной дегенерацией стенок и обструкцией просвета сосудов [35]. Все это на фоне подавления репаративных процессов и нарушения свертывающих и фибринолитических систем ведет к развитию функциональных нарушений по типу застойных явлений в малом круге кровообращения, кровоизлияний и набухания слизистой оболочки бронхов [36, 37].

Эти данные были получены при совместном (комплексном) использовании гистологических данных и данных современных методов визуализации, таких как КТ, ОФЭКТ [38, 39], 4Д-КТ [40] и МРТ с Gd (с гадолинием для оценки перфузии) или с гиперполяризованным He-3 (с гелием-3 для оценки вентиляции) [41]. В результате была выявлена зависимость между ростом средней плотности легочной ткани, снижением перфузии и вентиляции в облученных участках легких и снижением общей легочной функции [42].

Нельзя не отметить, что помимо изменений в облученном легком имеют место изменения в контралатеральном (необлученном) легком. Они проявляются снижением воздушности легочной ткани по данным КТ, увеличением процента лимфоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и снижением показателей пульсоксиметрии, восстанавливающихся после лечения кортикостероидами, что в свою очередь свидетельствует

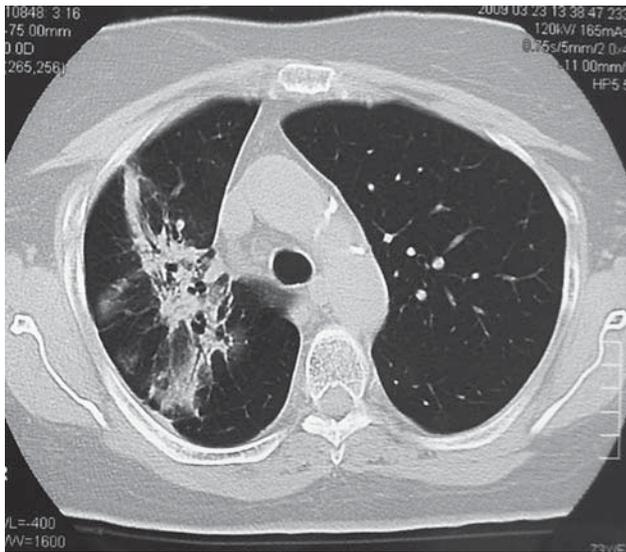
о наличии еще и иммунных механизмов радиационно-индуцированных повреждений в легких [43–46].

Как уже упоминалось выше, исторически сложилось так, что наиболее распространенным и неинвазивным методом визуализации лучевых повреждений легких стала вначале рентгенография, а затем КТ легких. В результате был накоплен большой объем знаний, на основе которых можно выделить характерную рентгенологическую картину лучевых повреждений легких, в которой в свою очередь имеют место этапы, определяемые временем, прошедшим с момента окончания курса ЛТ.

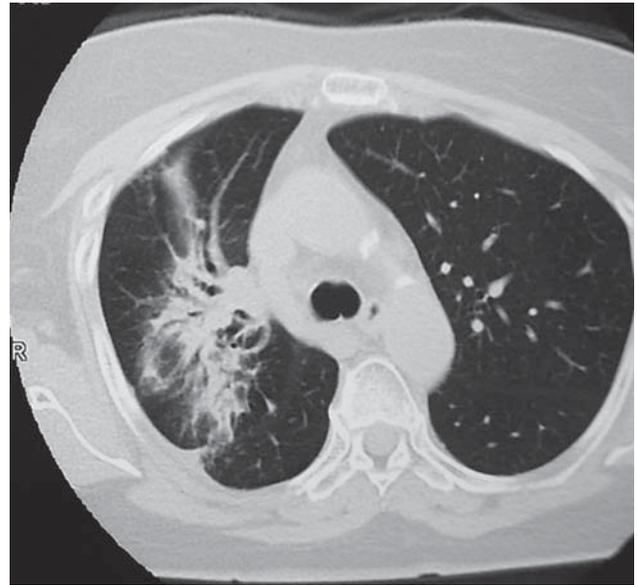
Изменения, характерные для I этапа, визуализируются спустя 3–4 нед после ЛТ. Самым ранним рентгенологическим признаком лучевого повреждения легких является развитие симптома “матового стекла” в виде гомогенного повышения плотности легочной ткани до  $-650 \pm 70-80$  HU за счет усиления, обогащения сосудистого рисунка в зоне облучения (рис. 1) [15, 47–57].

Затем через 1,5–2 мес после окончания ЛТ наступает II этап, характеризующийся прогрессирующим снижением прозрачности легочной ткани в зоне облучения за счет слившихся участков инфильтрации вплоть до тотального затемнения (рис. 2, 3). В границах полей облучения формируются периваскулярные и перибронхиальные инфильтрации, проявляющиеся в виде усиления, обогащения рисунка, наличия очаговых теней и утолщения контуров бронхов. Помимо всего этого происходит уплотнение межуточной ткани, формирование нежной фиброзной тяжистости и обеднение бронхососудистого рисунка в плащевом слое легкого. Участки инфильтрации также могут чередоваться с неповрежденными структурными единицами легочной паренхимы в виде перилобулярной, интралобулярной или мелкоочаговой (ацинарной) инфильтрации. На этом фоне проявляется симптом “воздушной бронхограммы” в виде расширенных, деформированных и сближенных бронхов с утолщенными неровными стенками. Четко выявляемые границы поражения соответствуют полям облучения. Корень легкого малоструктурен, значимо смещен вверх с фиброзными тяжами к периферии. Возможна приподнятость купола диафрагмы на стороне облучения. Наблюдается плевральная реакция в виде неравномерного утолщения паракостальной и междолевой плевры [15, 47–57].

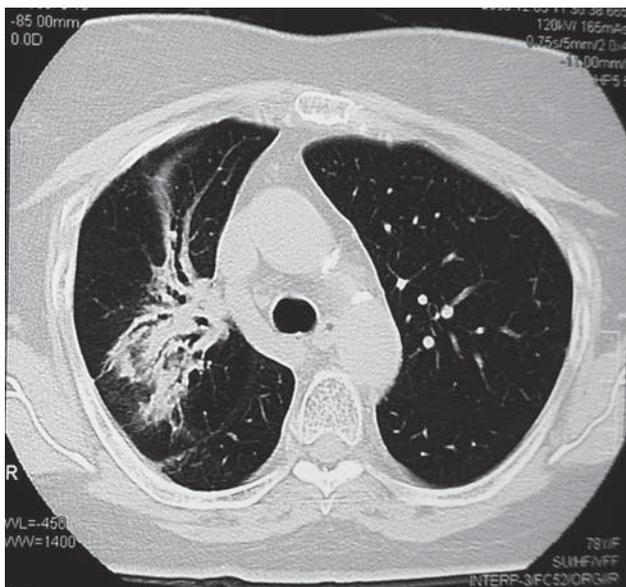
III этап наступает через 3–6 мес после ЛТ и характеризуется постепенной трансформацией инфильтративных изменений в фиброзные (рис. 4). Отмечается объемное уменьшение легкого за счет развития фиброза межуточной ткани, что в свою



**Рис. 2.** КТ-изображение. II этап лучевых изменений в легком. Формирование пульмонита в зоне локального облучения периферического рака верхней доли правого легкого через 3 мес после окончания лучевого лечения.

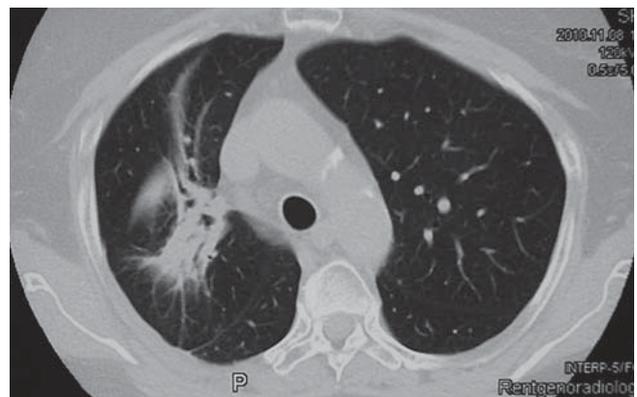


**Рис. 3.** КТ-изображение. II этап лучевых изменений в легком. Завершение формирования пульмонита (5 мес после окончания лучевого лечения).



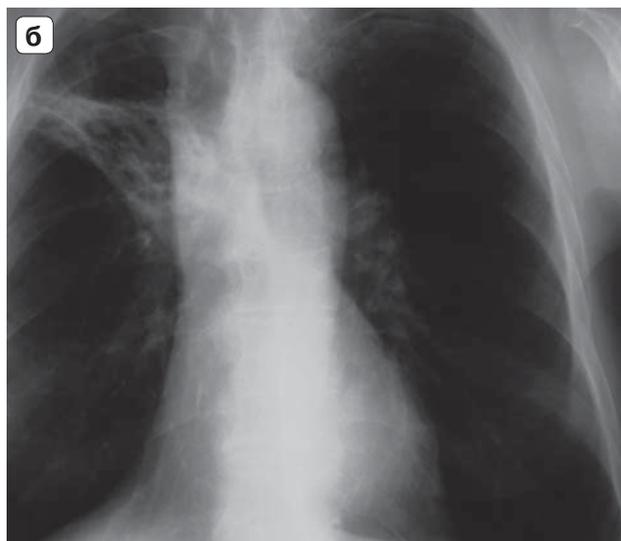
**Рис. 4.** КТ-изображение. III этап лучевых изменений в легком. Формирование пневмосклероза в зоне облучения через 8 мес после окончания лучевого лечения.

очередь сопровождается смещением тени органов средостения в сторону поражения. Сохраняется симптом “воздушной бронхограммы” в виде визуализации просветов бронхов вплоть до субсегментарных на фоне чередования участков инфильтрации, фиброзных изменений и неповрежденных структурных единиц. Развивается “буллезная трансформация”, характеризующаяся множественными участками просветления в виде разнообразных тонко- и толстостенных полостей,



**Рис. 5.** КТ-изображение. Сформировавшийся пневмосклероз через 9 мес после окончания лучевого лечения.

а также неравномерного расширения просвета мелких бронхов (четкообразные бронхи). Корень легкого фиброзирован, подтянут кверху и в латеральном направлении. Купол диафрагмы на стороне облучения приподнят, подвижность его при дыхании ограничена. Кроме того, определяется плевральная реакция в виде плевральных наслоений, плевродиафрагмальных спаек [15, 47–57]. Следствием описанных выше циркуляторных расстройств является хроническая гипоксия легочной ткани, частичная ее гибель с развитием пневмофиброза и пневмосклероза, которые в свою очередь еще более нарушают микроциркуляцию, создавая замкнутый порочный круг. Чем выше доза облучения и чем больше объем облученного лег-



**Рис. 6.** Рентгенограммы. Ограниченный пульмонит после локального облучения периферического рака средней доли правого легкого. а – через 3 мес после окончания ЛТ; б – через 2 года после окончания лучевого лечения – отмечается сморщивание верхней доли правого легкого.

кого, тем больше выраженность радиационно-индуцированного фиброза [58]. Эти изменения обуславливают снижение ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ через 12 мес [58, 59], а также зависимое от дозы снижение перфузии по данным ОФЭКТ, прогрессирующее в течение ~18 мес и в итоге выходящим на “плато” [60].

Однако при стереотаксической ЛТ фиброзные изменения преимущественно развиваются только вокруг видимого объема опухоли (GTV) и протяженность их в среднем составляет 2,6 см во всех направлениях [61].

По данным традиционной рентгенографии и КТ постлучевой пневмосклероз начинает образовываться через 3–9 мес после окончания ЛТ (рис. 5) и стабилизируется в течение первых 2 лет. Его не всегда легко диагностировать, так как его контуры могут не вполне соответствовать границам полей облучения.

Пневмосклероз может привести к уменьшению объема легкого, ателектазам на пораженной стороне, циррозу или карнификации отдельных сегментов или долей (рис. 6). Средостение смещается в сторону пораженного легкого. Также может развиваться компенсаторная эмфизема в сохранной ткани легкого. В плевральных полостях, перикарде и междолевых щелях может накапливаться жидкость, отражающая плевральную реакцию на облучение. Нередко наблюдаются деформация и поднятие диафрагмы, ее фибрирование и потеря подвижности. Иногда, в течение 2–12 мес после проведения ЛТ, возникают спонтанные пневмотораксы, которые могут быть рецидивирующими и двухсторонними. Спустя годы



**Рис. 7.** КТ-изображение. Локальный пневосклероз по типу рубца через 2 года после локального облучения периферического рака верхней доли левого легкого.

после облучения также возможна кальцификация участков плевры [6, 48, 62–65].

В отдельных случаях при локальном облучении малых опухолей легких наблюдается минимальный постлучевой пневмосклероз в виде рубца на месте регрессировавшей опухоли (рис. 7).

Оценка лучевых повреждений легких является одной из важнейших современных проблем ЛТ, но классическая рентгенография даже с цифровым представлением снимков не может дать полной информации о характере и распространенности этих изменений ввиду эффекта суммации. Использование КТ для выявления лучевого пнев-



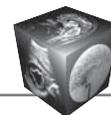
монита позволяет визуализировать его уже через 2 нед после завершения ЛТ [25], выявляемые при этом изменения качественно описаны выше. Качественное описание данных КТ аналогично описанию классической рентгенографией и характерно не только для повседневной работы врача-рентгенолога, но и используется в большинстве научных работ. Такая классификация оценивает постлучевые изменения исходя из их формы (клиновидная, округлая, неправильная форма) или распространенности (на периферии, центрально, смешанное или мигрирующие поражение) [50]. Например, Т. Kimura и соавт. в своей работе выделили следующие КТ-варианты постлучевых пневмонитов: инфильтративные изменения диффузно-очагового характера – 38,5%; неоднородной плотности инфильтраты, сопровождаемые изменениями типа “матового стекла”, – 15,4%; диффузные изменения по типу “матового стекла” – 11,5%; “матовое стекло” диффузно-очагового характера – 2,0%; отсутствие реакции легочной ткани на облучение – 32,6%, а также 3 вида лучевого фиброза как исхода повреждающего воздействия облучения: зона карнификации – 61,5%; опухолеподобные изменения – 17,3%; фиброзный тяж на месте злокачественной опухоли легкого – 21,2% [66].

## Заключение

Представленные данные КТ свидетельствуют, с одной стороны, о необходимости визуального контроля состояния легких после ЛТ по поводу онкологических заболеваний органов грудной полости, с другой – только при качественной интерпретации выявленных изменений происходит частичная “утрата” полученной информации об их характере. Новым более информативным подходом к анализу радиационно-индуцированных изменений легких может стать количественная оценка изменений по данным КТ. Такой подход позволит более полно понимать зависимость доза–эффект для нормальной легочной ткани, что особенно важно для дальнейшего снижения токсичности лучевой терапии. Современные тенденции количественной оценки лучевых повреждений легочной ткани на основе данных КТ мы рассмотрим в следующей части данной статьи.

## Список литературы / References

1. Delaney G., Jacob S., Featherstone C., Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005; 104: 1129–1137.
2. Lievens Y., Grau C. Health Economics in Radiation Oncology: Introducing the ESTRO HERO project. *Radiother. Oncol.* 2012; 103 (1): 109–112.
3. Ярмоненко С.П., Вайсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 2004: 173–209. Yarmonenko S.P., Vaynson A.A. Radiobiology of humans and animals. M.: Vishaya shkola, 2004: 173–209. (In Russian)
4. Джойнер М.С., ван дер Когель А. Основы клинической радиобиологии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015: 430–441. Joiner M.S., van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. M.: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2015: 430–441. (In Russian)
5. Kwa S.L., Lebesque J.V., Theuvs J.C. et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42 (1): 1–9.
6. Семищева Н.Л., Карапетян Е.И., Мальцева Т.А. и др. Постлучевой пневмонит в практике пульмонолога. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014; 53: 137–142. Semischeva N.L., Karapetyan E.I., Maltseva T.A. et al. Post-radiation pneumonitis in practice pulmonologist. *Bulleten fiziologii i patologii dykhaniya*. 2014; 53: 137–142. (In Russian)
7. Thames H.D. Jr. Early fractionation methods and the origins of the NSD concept. *Acta Oncol.* 1988; 27 (2): 89–103.
8. Marks L.B. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC)*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 76 (3): 120–145.
9. Fletcher G.H. Regaud lecture perspectives on the history of radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1988; 12 (4): 253–271.
10. Briere T.M., Krafft S., Liao Z., Martel M.K. Lung Size and the Risk of Radiation Pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015; S0360–3016 (15): 26567–26574.
11. Kaanders J.H., Bussink J., van der Kogel A.J. ARCON: a novel biology-based approach in radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2002; 3 (12): 728–737.
12. Dörr W. Effects of selenium on radiation responses of tumor cells and tissue. *Strahlenther. Onkol.* 2006; 182 (12): 693–695.
13. Dobrowsky W., Huigol N.G., Jayatilake R.S. et al. AK-2123 (Sanazol) as a radiation sensitizer in the treatment of stage III cervical cancer: results of an IAEA multicentre randomised trial. *Radiother. Oncol.* 2007; 82 (1): 24–29.
14. Kouvaris J.R., Kouloulis V.E., Vlahos L.J. Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector. *Oncologist*. 2007; 12 (6): 738–747.
15. Choi Y.W., Munden R.F., Erasmus J.J. et al. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiographics*. 2004; 24 (4): 985–997.
16. Johnston A.M. Pulmonary effects of combined blast injury and radiation poisoning. *J. R. Army Med. Corps.* 2004; 150 (3): 22–26.
17. Пасов В.В., Зубова Н.Д., Иволгин Е.М., Курпешева А.К. Поздние лучевые повреждения органов грудной клетки. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; 6 (36): 58–61. Pasov V.V., Zubov N.D., Ivogin E.M., Kurpesheva A.K. Late radiation damage of the chest. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2009; 6 (36): 58–61. (In Russian)
18. Бардычев М.С. Лечение местных лучевых повреждений. *Лечащий врач: Журнал для практикующего врача*. 2003; 5: 78–79.



- Bardychev MS The treatment of local radiation injuries. *Lechaschiy vrach: zhurnal dlya praktichyeschikh vrachev*. 2003; 5: 78–79. (In Russian)
19. Аклеев А.В., Киселев М.Ф. Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах — пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты (Труды МКРЗ; публикация 118). Челябинск: Книга, 2012: 384.
- Akleyev A.V. Kiselev, M.F. ICRP report on the tissue reactions, the early and distant effects in normal tissues and organs – the threshold dose for tissue reactions in the context of radiation protection (Proceedings of the ICRP, Publication 118). Chelyabinsk: Kniga, 2012: 384. (In Russian)
20. McDonald S., Rubin P., Phillips T.L., Marks L.B. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31 (5): 1187–1203.
21. MacKenzie R.G., Franssen E., Wong R. et al. Risk-adapted therapy for clinical stage I-II Hodgkin's disease: 7-years results of radiotherapy alone for low-risk disease, and ABVD and radiotherapy for high-risk disease. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol)*. 2000; 12 (5): 278–288.
22. Афанасьев Б.П., Акимов А.А., Николаева Е.Н. и др. Радиобиологический анализ частоты лучевых повреждений легких после облучения средостения у больных лимфомой Ходжкина. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2005; 2: 34–40.
- Afanasyev B.P., Akimov A.A., Nikolaev E.N. et al. Radiobiological analysis of the frequency of the radial light damage after mediastinal irradiation in patients with Hodgkin's lymphoma. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopastnost*. 2005; 2: 34–40. (In Russian)
23. Kim M., Lee J., Ha B. et al. Factors predicting radiation pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer. *Radiat. Oncol. J.* 2011; 29: 181–190.
24. Gokula K., Earnest A., Wong L.C. Meta-analysis of incidence of early lung toxicity in 3-dimensional conformal irradiation of breast carcinomas. *Radiat. Oncol.* 2013; 8: 268.
25. Трофимова О.П., Ткачев С.И., Иванов С.М. и др. Радиационно-индуцированные повреждения легких у больных раком молочной железы после органосохраняющего лечения. *Современная онкология*. 2015; 17 (1): 39–43.
- Trofimova O.P., Tkachev S.I., Ivanov S.M. et al. Radiation-induced lung injury in breast cancer patients after organ-preserving treatment. *Sovremennaya onkologiya*. 2015; 17 (1): 39–43. (In Russian)
26. Han S., Gu F., Lin G. et al. Analysis of Clinical and Dosimetric Factors Influencing Radiation-Induced Lung Injury in Patients with Lung Cancer. *J. Cancer*. 2015; 6 (11): 1172–1178.
27. Tejedor M., Valerdi J.J., López R. et al. Mitomycin, cisplatin, and vindesine followed by radiotherapy combined with cisplatin in stage III nonsmall cell lung cancer: long-term results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31 (4): 813–818.
28. Röntgen W.C. On a new kind of rays. *Science*. 1896; 3 (59): 227–231.
29. Bergonie J., Teissier J. Rapport sur l'action des rayons X sur la tuberculose. *Arch. Electr. Med.* 1898; 6: 334.
30. Nabawi P., Mantravadi R., Breyer D., Capek V. Computed tomography of radiation-induced lung injuries. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1981; 5 (4): 568–570.
31. Libshitz H.I., Shuman L.S. Radiation induced pulmonary change: CT findings. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1984; 8 (1): 15–19.
32. White M.K., Strayer D.S. Survival signaling in type II pneumocytes activated by surfactant protein-A. *Exp. Cell. Res.* 2002; 280: 270–279.
33. Ghobadi G., Bartelds B., van der Veen S.J. et al. Lung irradiation induces pulmonary vascular remodelling resembling pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2012; 67 (4): 334–341.
34. Van der Veen S.J., Faber H., Ghobadi G. et al. Decreasing Irradiated Rat Lung Volume Changes Dose-Limiting Toxicity From Early to Late Effects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016; 94 (1): 163–171.
35. Dörr W., Herrmann T. Pathogenetic mechanisms of lung fibrosis: Biological modification of radiation response. Eds Nieder C., Milas L., Ang K.K. Berlin: Springer, 2003: 29–36.
36. Цыб А.Ф. Бардычев М.С. Лучевая терапия и лучевые повреждения. Научно-технический прогресс отечественной лучевой диагностики и лучевой терапии: Материалы конференции, посвященной 80-летию РНЦПП. М.: ВЕЧЕ, 2004: 288–289.
- Tsyb A.F., Bardychev M.S. Radiation therapy and radiation damage. Scientific and technological progress of domestic radiation diagnosis and radiotherapy: Materials of the conference devoted to the 80th anniversary of RSCRR. M.: VECHE, 2004: 288–289. (In Russian)
37. Kahán Z., Csenki M., Varga Z. et al. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 68 (3): 673–681.
38. Petersson J., Sánchez-Crespo A., Larsson S.A., Mure M. Physiological imaging of the lung: single-photon-emission computed tomography (SPECT). *J. Appl. Physiol.* (1985). 2007; 102 (1): 468–476.
39. Vinogradskiy Y., Koo P.J., Castillo R. et al. Comparison of 4-dimensional computed tomography ventilation with nuclear medicine ventilation-perfusion imaging: a clinical validation study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 89 (1): 199–205.
40. Yamamoto T., Kabus S., Lorenz C. et al. Pulmonary ventilation imaging based on 4-dimensional computed tomography: comparison with pulmonary function tests and SPECT ventilation images. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 90 (2): 414–422.
41. Mata J., Sheng K., Hagspiel K. et al. Pulmonary toxicity in a rabbit model of stereotactic lung radiation therapy: efficacy of a radioprotector. *Exp. Lung. Res.* 2014; 40 (6): 308–316.
42. Ma J., Zhang J., Zhou S. et al. Association between RT-induced changes in lung tissue density and global lung function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 74 (3): 781–789.
43. Smith J.C. Radiation pneumonitis. Case report of bilateral reaction after unilateral irradiation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 89: 264–269.
44. Gibson P.G., Breant D.H., Morgan G.W. Radiation induced lung injury: a hypersensitivity pneumonitis? *Ann. Intern. Med.* 1988; 109 (4): 288–291.



45. Morgan G.W., Breit S.N. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31 (2): 361–369.
46. Scher E.D., Kim S., Deek M.P. et al. Ambulatory pulse oximetry as a clinical aid for the diagnosis and treatment response of radiation pneumonitis. *Pract. Radiat. Oncol.* 2015; 5 (6): 635–641.
47. Муравская Г.В., Минайло И.И., Крутилина Н.И. и др. Лучевая терапия в лечении больных раком легкого. Конгресс торакальных хирургов и онкологов. Минск, 1995: 28–29.  
Muravskaya G.V., Minaylo I.I., Krutilina N.I. et al. Radiation therapy in the treatment of patients with lung cancer. *Kongress torokal'noy khirurgov i onkologov. Minsk, 1995: 28–29.* (In Russian)
48. Park K.J., Chung J.Y., Chun M.S., Suh J.H. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features. *Radiographics.* 2000; 20 (1): 83–98.
49. Koenig T.R., Munden R.F., Erasmus J.J. et al. Radiation injury of the lung after three-dimensional conformal radiation therapy. *Am. J. Roentgenol.* 2002; 178 (6): 1383–1388.
50. Aoki T., Nagata Y., Negoro Y. et al. Evaluation of lung injury after three-dimensional conformal stereotactic radiation therapy for solitary lung tumors: CT appearance. *Radiology.* 2004; 230 (1): 101–108.
51. Takeda T., Takeda A., Kunieda E. et al. Radiation injury after hypofractionated stereotactic radiotherapy for peripheral small lung tumors: serial changes on CT. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 182 (5): 1123–1128.
52. Куницкая В.И., Важенин А.В. Постлучевые повреждения легочной ткани при комбинированном лечении лимфомы Ходжкина. *Казанский медицинский журнал.* 2006; 87 (4): 265–266.  
Kunitsky V.I., Vazhenin A.V. Postradiation damage lung tissue when combined treatment of Hodgkin's lymphoma. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2006; 87 (4): 265–266. (In Russian)
53. Iyer R., Jhingran A. Radiation injury: imaging findings in the chest, abdomen and pelvis after therapeutic radiation. *Cancer Imaging.* 2006; 31: 131–139.
54. Matsuo Y., Nagata Y., Mizowaki T. et al. Evaluation of mass-like consolidation after stereotactic body radiation therapy for lung tumors. *Int. J. Clin. Oncol.* 2007; 12 (5): 356–362.
55. Куницкая В.И. Рентгенологическая диагностика постлучевых пневмонитов после лучевой терапии рака легкого. *Тюменский медицинский журнал.* 2007; 3–4: 28.  
Kunitsky V.I. Rengenologicheskaya diagnosis postbeam pulmonitov after radiotherapy for lung cancer. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal.* 2007; 3–4: 28. (In Russian)
56. Guckenberger M., Heilman K., Wulf J. et al. Pulmonary injury and tumor response after stereotactic body radiotherapy (SBRT): results of a serial follow-up CT study. *Radiother. Oncol.* 2007; 85 (3): 435–442.
57. Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Афанасова Н.В., Павлов В.В. Изменения в легких у больных лимфомой Ходжкина после химиотерапии по схемам COPP, ABVD, BEACOPP и облучения средостения в суммарной очаговой дозе 20–30 Грей. *Клиническая онкогематология.* 2010; 3 (4): 354–358.  
Danilenko AA, Shakhtarin SV, Afanasyev NV, Pavlov VV Changes in the lungs in patients with Hodgkin's lymphoma after chemotherapy regimens COPP, ABVD, BEACOPP and mediastinal irradiation in total focal dose of 20-30 Gray. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2010; 3 (4): 354–358. (In Russian)
58. Vågane R., Bruiland Ø.S., Fosså S.D., Olsen D.R. Radiological and functional assessment of radiation-induced pulmonary damage following breast irradiation. *Acta Oncol.* 2008; 47 (2): 248–254.
59. Takeda A., Enomoto T., Sanuki N. et al. Reassessment of declines in pulmonary function  $\geq 1$  year after stereotactic body radiotherapy. *Chest.* 2013; 143 (1): 130–137.
60. Zhang J., Ma J., Zhou S. et al. Radiation-induced reductions in regional lung perfusion: 0.1-12 year data from a prospective clinical study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 76 (2): 425–432.
61. Vinogradskiy Y., Diot Q., Kavanagh B. et al. Spatial and dose-response analysis of fibrotic lung changes after stereotactic body radiation therapy. *Med. Phys.* 2013; 40 (8): 081712.
62. Переслегин И.А., Зубчук Н.В., Корнев И.И. О склеротических изменениях в легких у больных после лучевой терапии рака легкого. *Медицинская радиология.* 1962; 4: 50–55.
63. Pereslegin I.A., Zubenko N.V., Korneev I.I. About sclerotic changes in the lungs in patients after radiotherapy for lung cancer. *Meditsinskaya radiologiya.* 1962; 4: 50–55. (In Russian)
64. Davis S.D., Yankelevitz D.F., Henschke C.I. Radiation effects on the lung: clinical features, pathology, and imaging findings. *Am. J. Roentgenol.* 1992; 159 (6): 1157–1164.
65. Monson J.M., Stark P., Reilly J.J. et al. Clinical radiation pneumonitis and radiographic changes after thoracic radiation therapy for lung carcinoma. *Cancer.* 1998; 82 (5): 842–850.
66. Котляров П.М., Сотников В.М., Барышников Д.В., Солодкий В.А. Лучевая диагностика продолженного роста рака легкого после лучевой терапии. *Медицинская визуализация.* 2012; 1: 60–67.  
Kotlyarov P.M., Sotnikov V.M., Baryshnikov D.V., Solodkiy V.A. Continuing Radiological diagnosis of lung cancer growth after radiotherapy. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2012; 1: 60–67. (In Russian)
67. Kimura T., Matsuura K., Murakami Y. et al. appearance of radiation injury of the lung and clinical symptoms after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancers: are patients with pulmonary emphysema also candidates for SBRT for lung cancers? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 66 (2): 483–491.