

ГЛАВА 7. РАДИАЦИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

Ю.Е. Квачева, А.А. Сперанская

CHAPTER 7. RADIATION-INDUCED LUNG INJURY

Yuliya E. Kvacheva, Alexandra A. Speranskaya

Радиационные поражения легких, возникающие в мирное время, могут развиваться при обстоятельствах акцидентального характера (акцидентальные радиационные поражения легких) либо как радиационно индуцированные осложнения лучевой терапии (посттерапевтические радиационные поражения легких). Основным повреждающим фактором при этом выступает ионизирующее излучение, взаимодействие которого со средой приводит к образованию положительных и отрицательных ионов и свободных электронов из электрически нейтральных атомов и молекул. Степень, глубина и форма поражений, развивающихся вследствие воздействия ионизирующего излучения, зависят, в первую очередь, от величины поглощенной энергии излучения. Для характеристики этого показателя используется понятие поглощенной дозы, т. е. энергии излучения, поглощенной в единице массы облучаемого вещества. Внесистемной единицей измерения поглощенной дозы является рад, соответствующий поглощению энергии 100 эрг/г. При уровне излучения в воздухе, равном 1 рентгену, поглощенная доза в тканях тела составляет ~ 1 рад. В международной системе единиц (СИ) единицей измерения поглощенной дозы служит грей (Гр), 1Гр = 100 рад. Поглощенная доза излучения является основным показателем и единственной оцениваемой величиной при квалификации тяжести радиационных поражений.

Помимо величины поглощенной дозы, особенности клинико-анатомической картины и исходы радиационных поражений зависят от вида ионизирующего излучения, от совокупности факторов, составляющих условия облучения, а также от своевременности и эффективности лечебных мероприятий. Виды радиационного воздействия различают по нескольким критериям:

1) по виду излучения:

- α -излучение – поток положительно заряженных α -частиц, испускаемых при ядерных превращениях;
- β -излучение – поток β -частиц (отрицательно заряженных электронов или положительно заряженных позитронов) с непрерывным энергетическим спектром;

- рентгеновское и γ -излучение – электромагнитное (фотонное) ионизирующее излучение, испускаемое при ядерных превращениях или аннигиляции частиц;
 - нейтронное излучение – поток незаряженных частиц (нейтронов) с высокой проникающей способностью;
- 2) по локализации источника ионизирующего излучения (внешнее, внутреннее облучение);
 - 3) по распределению дозы в объеме тела человека (относительно равномерное, неравномерное, локальное облучение);
 - 4) по распределению дозы во времени (кратковременное, пролонгированное, фракционированное облучение).

Особенности патогенного действия отдельных видов ионизирующего излучения определяются различиями в их проникающей способности и числом актов ионизации на единицу объема ткани (показатель плотности ионизации). При внешнем радиационном воздействии наиболее тяжелые поражения вызывают глубоко проникающие потоки нейтронов, γ -лучи и рентгеновское излучение. Клинически значимая роль слабопроникающих α - и β -частиц в развитии радиационных поражений выявляется в случаях их воздействия на организм в качестве источников внутреннего облучения (поражение инкорпорированными радионуклидами).

Акцидентальные радиационные поражения легких

Акцидентальные радиационные поражения легких могут возникать в результате:

- аварий на радиационно опасных объектах (атомных электростанциях; производственных, транспортных, исследовательских и других установках, эксплуатирующих источники ионизирующих излучений; предприятиях атомной промышленности) при неисправностях оборудования, нарушениях технологии, неправильных действиях персонала или стихийных бедствиях;
- умышленного использования радиоактивных материалов в противоправных (в т. ч. террористических), а также суицидальных целях.

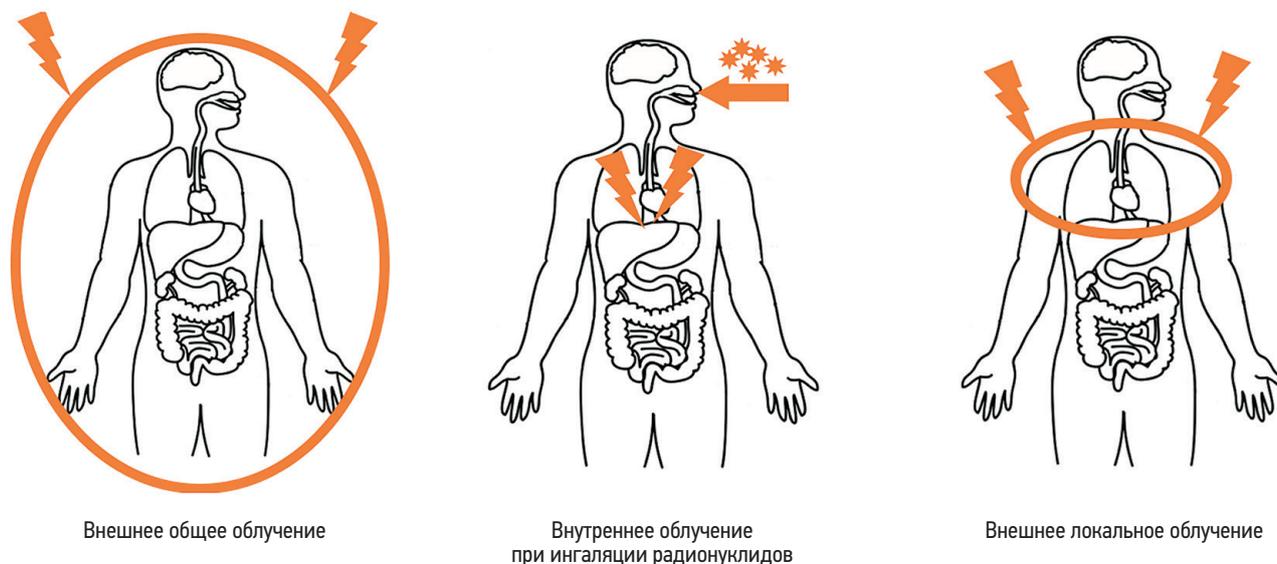


Рис. 1. Акцидентальные радиационные поражения легких

В соответствии с обстоятельствами облучения акцидентальные радиационные поражения легких могут формироваться в условиях внешнего общего облучения организма, внутреннего облучения органов системы дыхания в связи с ингаляционным поступлением радионуклидов и внешнего локального (преимущественно торакального) облучения (рис. 1).

Внешнее общее облучение

Патологические изменения в легких при внешнем общем облучении организма представляют собой органичные проявления острой лучевой болезни (ОЛБ), занимающие существенное место в клинико-анатомической картине и исходе поражения. В их развитии при типичной форме ОЛБ выделяют 4 фазы, соответствующие периодам клинического течения заболевания.

Для **1-й фазы**, которая в зависимости от тяжести поражения длится от нескольких часов до нескольких суток, характерны прогрессивно нарастающие расстройства гемо- и лимфоциркуляции. Отмечается переполнение кровью капилляров, резкая дилатация лимфатических сосудов с явлениями лимфостаза, наличие отечной жидкости в просветах отдельных альвеол и периваскулярных пространствах. Часто встречаются кровеносные сосуды с плазматическим пропитыванием стенки, набуханием, вакуолизацией и частичным сдуванием эндотелия. Одновременно с реактивными нарушениями гемодинамики отмечается отек плевры и интерстициальной ткани, апоптотическая гибель лимфоцитов в перибронхиальных лимфатических узлах, а также появление участков эмфиземы и ателектаза альвеолярной паренхимы. Позже обнаруживаются начальные дистрофические изменения в виде десквамации клеток альвеолярного и бронхиального эпителия.

Во **2-й фазе**, соответствующей скрытому, или латентному, периоду ОЛБ, отмечается уменьшение полнокровия и отека с восстановлением нормального просвета дилатированных кровеносных сосудов и бронхов.

Наиболее яркие патоморфологические черты присущи **3-й фазе** — фазе выраженных структурных изменений (начиная со 2-й нед. с момента острого радиационного воздействия), соответствующей периоду разгара лучевого заболевания. При макро- и микроскопическом исследовании, в первую очередь, обращают на себя внимание повреждения, связанные с нарушениями сосудистой проницаемости, о чем свидетельствуют многочисленные варьирующие по площади кровоизлияния. Легкие увеличиваются в объеме и приобретают характерный «пестрый» вид вследствие чередования бледно-розовых участков эмфиземы, темно-красных очагов ателектаза, геморрагий и отека (рис. 2). Наиболее часто кровоизлияния возникают в средней и нижних долях легких, располагаясь субплеврально, вокруг



Рис. 2. Легкие при внешнем общем облучении; характерный «пестрый» вид за счет чередования участков эмфиземы, ателектаза, кровоизлияний и отека

бронхосудистых пучков и достигая в отдельных случаях значительных размеров вплоть до захвата нескольких долей и апоплексии легкого.

На фоне перечисленных изменений развиваются легочные осложнения лучевой болезни инфекционного и неинфекционного генеза. Первые представлены пневмониями полимикробной (бактериальной, микотической, вирусной) этиологии (рис. 3). Инфекционные процессы, развивающиеся в качестве осложнений на высоте острой лучевой болезни, обладают однотипной, весьма своеобразной («ареактивной») воспалительной картиной. В морфологическом отношении последняя характеризуется существенным преобладанием деструктивно-некротических и экссудативных явлений при отсутствии клеточного компонента воспалительной реакции. Пневмонические очаги, начинаясь в стенках мелких бронхов и респираторных ходов легочной ткани, обнаруживают тенденцию к быстрому по времени и значительному по площади распространению в глубь альвеолярной паренхимы, достигая подчас весьма крупных размеров. В пределах некротизированных участков легких, а часто и вне их наблюдаются значительные скопления микроорганизмов (явление микробизма). При этом кле-

точная демаркационная реакция на границе некроза отсутствует, в результате чего некротические очаги не имеют четких границ и «расплываются» вслед за экссудатом, чередуясь с участками эмфиземы и кровоизлияниями. По совокупности обнаруживаемых изменений патоморфологическая картина легочных инфекционных осложнений ОЛБ соответствует понятию «нейтропенической», или «апластической» пневмонии, впервые описанной в 1945 г. у пострадавших в результате атомных бомбардировок жителей японских городов Хиросимы и Нагасаки.

Патологические изменения легких неинфекционного генеза клинически манифестируются развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [1]. При патологоанатомическом исследовании обнаруживают характерное увеличение массы легких, в 2–2,5 раза превышающей нормальные значения («тяжелые легкие»). Внешний вид органа при этом отличается мраморностью, поверхность разреза влажная, с нее стекает жидкость с примесью крови. Микроскопически наблюдается картина диффузного альвеолярного повреждения (рис. 4), которая включает в себя: повсеместно распространенные расстройства микроциркуляции (полнокровие капилляров, наличие в просветах сосудов эритроцитов,

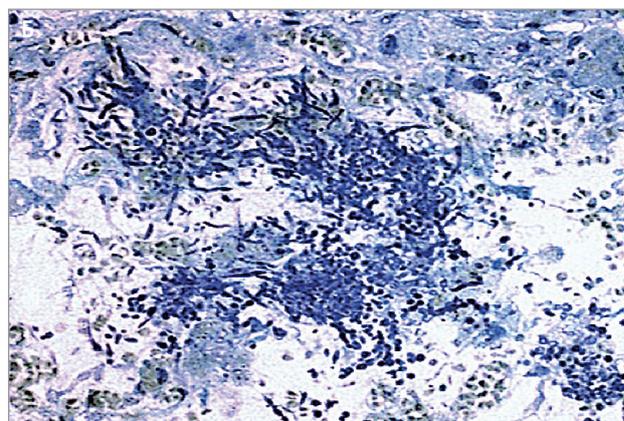
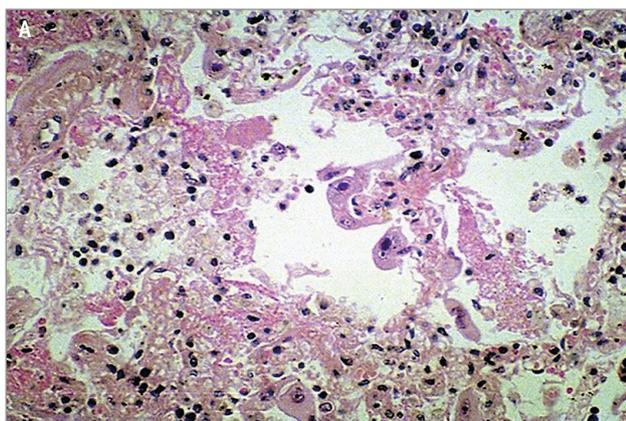


Рис. 3. Легочные инфекционные осложнения типичной острой лучевой болезни при внешнем общем облучении: А – цитомегаловирусная пневмония; окраска гематоксилином и эозином; $\times 280$; Б – микотическая пневмония; окраска метиленовым синим Леффлера; $\times 280$

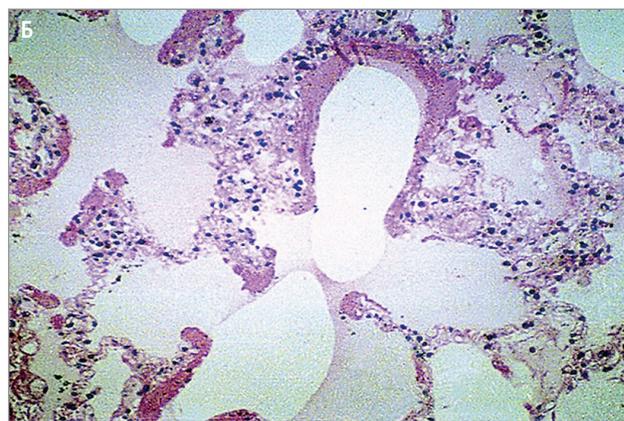
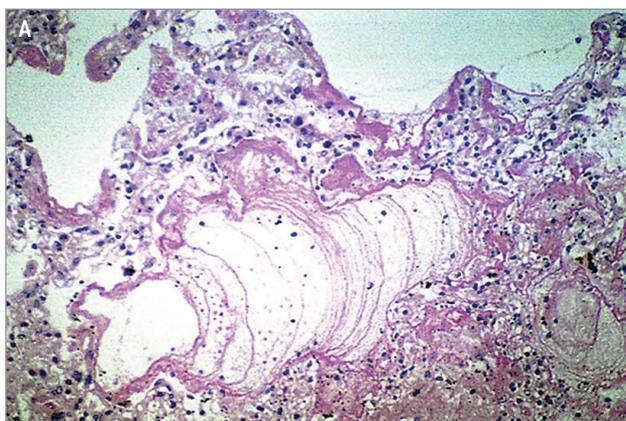


Рис. 4. Диффузное альвеолярное повреждение при внешнем общем облучении: А – скопление фибрина в альвеолах («фибриновые поля»); окраска гематоксилином и эозином; $\times 280$; Б – интерстициальный отек, интраальвеолярный отек, гиалиновые мембраны; окраска гематоксилином и эозином; $\times 320$

агрегированных по типу «монетных столбиков»); выраженный интерстициальный и интраальвеолярный отек с присутствием в отечной жидкости фибрина и эритроцитов («геморрагический отек») и на этом фоне — множественные дис- и ателектазы («конгестивный ателектаз»). Частота развития ОРДС у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести ОЛБ, развившейся в результате аварии на Чернобыльской АЭС, составляла 75%. В большинстве наблюдений ОРДС являлся терминальным событием лучевого заболевания, завершавшим комплекс необратимых патологических сдвигов. Однако у $\frac{1}{3}$ погибших он имел самостоятельное танатогенное значение, на основании чего легкие, что дало основания причислить легкие, наряду с костным мозгом, к «критическим органам» при типичной (кровотворной) форме ОЛБ.

В случаях выздоровления в течение восстановительного клинического периода острые проявления уменьшаются, и спустя 2–3 мес. после начала заболевания легкие почти не отличаются от нормальных как внешне, так и микроскопически. Отдаленные легочные последствия вследствие внешнего общего однократного облучения организма в специальной литературе не описаны.

Внутреннее облучение при ингаляционном поступлении радионуклидов

При ингаляционном поступлении радиоактивных веществ степень и характер поражения органов дыхания зависят прежде всего от способности частиц к проникновению (после осаждения на слизистых оболочках дыхательных путей) через аэрогематический барьер. В свою очередь, это определяется химической формой, в которой поступил радионуклид. По скорости перехода ингалированного радиоактивного вещества во внутреннюю среду организма в настоящее время выделяют три типа химических соединений: быстрый, промежуточный и медленный [2]. Радиоактивные вещества быстрого типа характеризуются высокой степенью растворения, в силу чего в кратчайшие сроки после ингаляционного поступления разносятся по всему организму, распределяясь в соответствии с тропностью по определенным гисто- и органным структурам. Труднорастворимые (нетранспортабельные) радиоактивные вещества или их соединения — медленный и промежуточный тип — частично удаляются из дыхательных путей за счет функционирования мукоциллиарного комплекса (дренажная функция трахеобронхиального дерева), а частично задерживаются в легких, оказывая преимущественно местное действие.

Ингаляционное поступление радионуклидов в массивных остроэффективных дозах, превышающих пороговые для детерминированных эффектов, обуславливает развитие катаральных (рис. 5) и катарально-гнойных бронхитов с последующей деструкцией бронхиальной стенки и формированием перифокальной серозно-геморрагической бронхоп-

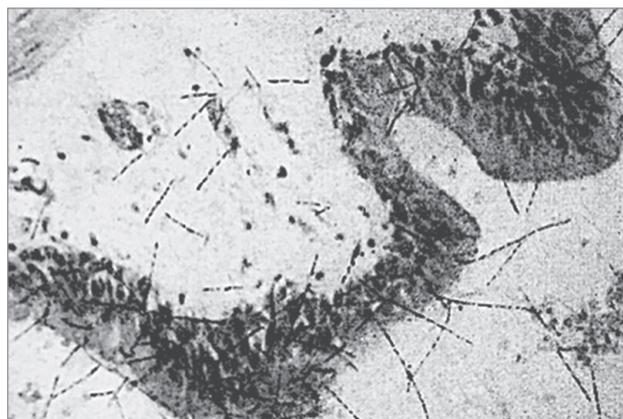


Рис. 5. Катаральный бронхит при ингаляционном поступлении α -излучающего радионуклида; треки α -частиц, исходящие из слизистой оболочки бронха и десквамированных эпителиоцитов. Гистоавтограф; окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

невмонии. Более грубый характер имеют изменения легких после длительного (многократного) вдыхания радиоактивных веществ: наблюдается метаплазия бронхиального эпителия из цилиндрического в многослойный плоский с образованием аденоматозных структур. Отдаленными исходами радиационного поражения при вдыхании труднорастворимых радиоактивных веществ могут быть развитие пневмосклероза и злокачественных новообразований легких [3].

В условиях профессионального контакта с ингалируемыми радионуклидами наиболее подробно изученной радиационной патологией легких является плутониевый пневмосклероз, развивающийся при поступлении через дыхательные пути плутония-239 (α -излучатель с сопутствующей энергией γ -излучения; имеет период полураспада 24 110 лет). Латентный период заболевания бывает, как правило, довольно длительным (7–17 лет), однако первые структурные изменения могут быть зафиксированы при превышении поглощенной дозы 1,4 Гр уже спустя 2–3 мес. с начала воздействия аэрозолей плутония [4].

Отличительной особенностью плутониевого пневмосклероза является диффузный фиброз межальвеолярных перегородок, наличествуют значительные по площади «поля» гиалинизированной фиброзной ткани. Развитие склеротических изменений начинается уже в ближайшие сроки после поступления радионуклида в легкие, существенную роль в этом играют нарушения крово- и лимфоциркуляции, усугубляющие дистрофические изменения эпителиальной выстилки альвеол. В совокупности указанные патологические процессы создают условия для максимального затруднения (блокады) лимфотока прежде всего субплевральной зоны и становятся основой развития грубых склеротических изменений.

Для плутониевого пневмосклероза характерна преимущественная локализация в верхних отделах легких, что определяется неравномерностью органического распределения радионуклида с наибольшей

ретенцией и, соответственно, большей поглощенной дозой в указанных анатомических областях. В патогенезе плутониевого пневмосклероза ведущая роль отводится гибели легочных макрофагов, наступающей вслед за фагоцитозом плутония-239, и радиационно индуцированной продукции *in situ* провоспалительных цитокинов (трансформирующего фактора роста (TGF)- α и - β 1, фактора некроза опухоли (TNF)- α , фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), интерлейкина (IL)-1, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, макрофагального белка воспаления-1 α), стимулирующих миграцию фибробластов и выработку коллагена.

Морфологические проявления плутониевого пневмосклероза при дозовых нагрузках, не превышающих 2 Гр, характеризуются наличием умеренного фиброза межальвеолярных перегородок, периваскулярных и перибронхиальных пространств (I степень тяжести). Распространенный диффузно-очаговый фиброз при наличии немногочисленных крупных фокусов склеротических изменений соответствует II степени тяжести (поглощенная доза до 4–6 Гр). Количество таких фокусов многократно увеличивается при заболевании III степени тяжести (поглощенная доза > 6 Гр), ассоциируемой также с выраженными явлениями хронического воспаления, что клинически манифестируется нарастанием дыхательной недостаточности по рестриктивному типу.

По данным Регистра плутониевого пневмосклероза когорты работников первого отечественного предприятия атомной промышленности ПО «Маяк» [5], частота плутониевого пневмосклероза не была связана с суммарной поглощенной дозой γ -излучения на дату установления диагноза и, напротив, зависела от суммарной поглощенной в легких дозы α -излучения, статистически значимо возрастающая с ее увеличением. Атрибутивный риск профессионального рака легких (РЛ) в связи с занятостью в производственной сфере составил 26% [6]. В настоящее время плутониевый пневмосклероз считается «уходящей в историю» нозологической формой, наряду с другими профессиональными пневмосклерозами, индуцируемыми α -излучателями (радон, торий и т.п.), что связано с введением на современных производствах комплекса научно обоснованных мер индивидуальной и коллективной защиты [7].

При аварийных ситуациях на атомных энергетических установках важное место в радиационной патологии легких, связанной с ингаляционным поступлением радионуклидов, занимает проблема «горячих частиц» (под этим термином понимают радиоактивные аэрозоли диспергированного ядерного топлива с высокой удельной активностью), зарождение которой относится к середине 1950-х гг. [8]. На основании результатов экспериментальных работ и теоретических расчетных оценок долгое время высказывались крайне противоречивые мнения — от полного отрицания какой-либо патологической значимости

«горячих частиц» ввиду того, что они «практически не попадают в органы дыхания», до связывания потенциальных биологических эффектов с буквальным «выжиганием» участков легочной ткани в радиусе действия такой частицы и 100%-ной неопластической трансформацией клеточных элементов паренхимы, расположенных на удалении [9]. Наиболее масштабные исследования «горячих частиц» в легких человека (> 200 аутопсийных наблюдений) были выполнены специалистами ФГБУ «Государственный научный центр — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» (Москва) после аварии на Чернобыльской АЭС [10].

С применением специально разработанной методики, основанной на гистоавтордиографическом подходе, были изучены легкие, отобранные при аутопсии непосредственных свидетелей аварии (пожарных и персонала АЭС), погибших от острой лучевой болезни; а также участников ликвидации последствий аварии 1986–88 гг., умерших в течение трех поставарийных лет, и резидентов нескольких радиоактивно загрязненных в результате аварии на ЧАЭС регионов бывшего СССР, умерших в 1989–92 гг. от случайных причин. Наличие «горячих частиц» в легких обнаруживалось в подавляющем большинстве (~ 90%) наблюдений, составивших группу непосредственных свидетелей аварии. По типу излучателей регистрируемые при гистоавтордиографии «горячие частицы» были представлены «смешанными» α - , β -излучающими (рис. 6) и «чистыми» β -излучающими частицами и визуализировались в легочных макрофагах, располагавшихся преимущественно в просветах бронхиол и альвеол, а также на поверхности межальвеолярных перегородок. Подобная морфологическая картина явилась документальным подтверждением элиминации радиоактивности из легких фагоцитами, одновременно свидетельствуя о перемещении радиоактивности клетками-носителями по тканевым структурам дыхательной системы человека и, следовательно, о реализации дозовых нагрузок в пределах не только отдельных микролокусов, как это предполагалось

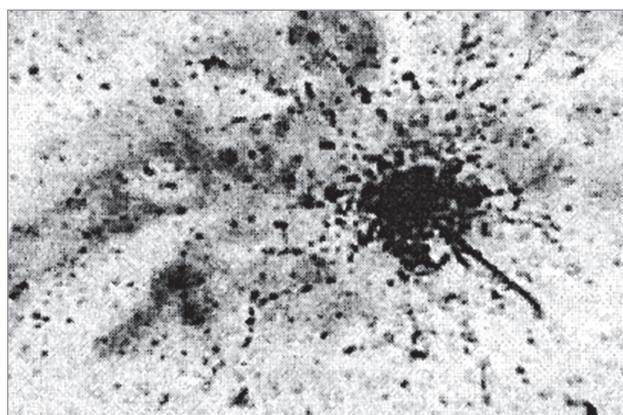


Рис. 6. Смешанная α - , β -излучающая «горячая частица» в легком непосредственного свидетеля аварии на Чернобыльской АЭС. Гистоавторграф; окраска гематоксилином и эозином; \times 280

ранее, а в существенно большем объеме воздухопроводящих и газообменивающих областей легких.

В группе участников ликвидации последствий аварии частота обнаружения в легких «горячих частиц» составила < 10% при аналогичной той, что представлена выше, морфологической специфике распределения. Среди резидентов, которые проживали на территориях, загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС регионов бывшего СССР, умерших в 1989–92 гг. от случайных причин, «горячие частицы» были обнаружены в легких < 2% людей. Зарегистрированные в этих наблюдениях частицы были единичными (не более 2–3 на одно легкое) и, в отличие от упомянутых выше наблюдений первых двух групп, визуализировались в макрофагах, располагавшихся не в просветах альвеол, а в соединительной ткани по ходу сосудов и бронхов. При этом во всех случаях имела место фоновая патология органов системы дыхания в виде катарально-гнойного деформирующего бронхита, туберкулеза легких, фиброзирующего альвеолита и др., что свидетельствовало о функциональной дефицитности механизмов самоочищения легких.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что чернобыльские «горячие частицы» поступали в органы дыхания людей и в течение некоторого периода времени задерживались в ткани легких. Наиболее часто и в наибольшем количестве их обнаруживали в легких непосредственных свидетелей аварии, существенно реже и в меньших количествах – в легких ликвидаторов ее последствий. Для жителей территорий, загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС, риск попадания и ретенции «горячих частиц» в легких при отсутствии фоновых респираторных заболеваний был многократно ниже.

Внешнее локальное (преимущественно торакальное) облучение

При внешнем локальном облучении грудной клетки (поглощенная доза > 20–30 Гр на легкие) как одним из вариантов резко неравномерного распределения дозовой нагрузки, например, вследствие

случайного экранирования других частей тела в условиях реальных аварийных инцидентов повреждения органов дыхания определяются прежде всего местными расстройствами гемодинамики и дистрофическими изменениями, вызываемыми непосредственным действием ионизирующего излучения. Характерен макроскопический вид облученных легких, отличающийся ярко выраженной «пестротой» вследствие чередования очагов эмфиземы, ателектаза, кровоизлияний и отека, однако при микроскопическом исследовании, в отличие от случаев внешнего облучения организма, преобладают явления острого воспаления интерстиция (радиационный пневмонит). В патогенезе радиационно индуцированного поражения легких при внешнем локальном облучении выделяют несколько стадий [11].

Ранняя (немедленная) стадия длится от нескольких часов до нескольких дней и характеризуется аккумуляцией в легких полиморфно-ядерных лейкоцитов, апоптозом альвеолоцитов I типа с развитием интраальвеолярного отека. За ее реализацию ответственен формирующийся «цитокиновый каскад» (TNF- α , IL-1 и -6, высокомолекулярный муциноподобный антиген KL-6, PDGF- β , bFGF) и быстронарастающие гипоксические повреждения ДНК клеток, связанные с недостатком легочной перфузии.

Латентная (мнимо благополучная клинически) стадия ассоциируется с повышенной секреторной активностью бокаловидных клеток и нарастающей дисфункцией цилиарного эпителия, что способствует дальнейшему прогрессированию воспалительного процесса.

Экссудативная стадия, стартующая через 3–12 нед. после облучения, характеризуется десквамацией эпителиальных и эндотелиальных клеток, сопровождаемой фибринозной экссудацией и образованием гиалиновых мембран, покрывающих значительные по площади участки поверхности альвеол. Одновременно наблюдаются первые признаки альвеолярной реэпителизации (пролиферация альвеолоцитов II типа).

На **промежуточной стадии**, длящейся до нескольких месяцев, отмечается «растворение» гиалиновых

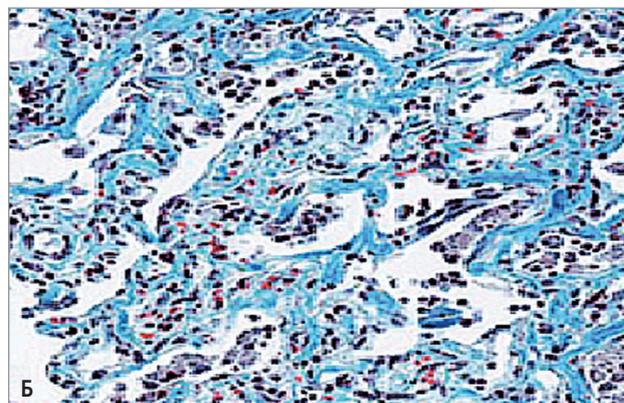
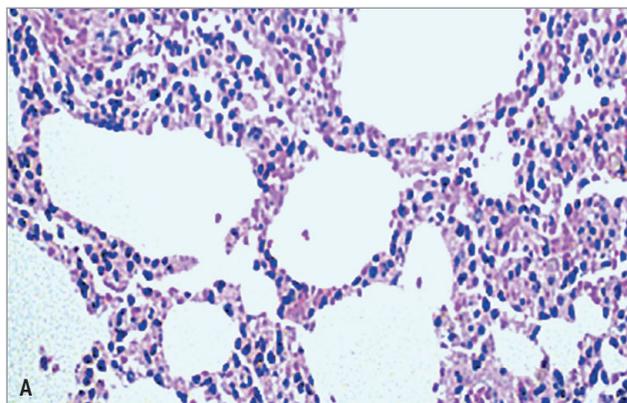


Рис. 7. Радиационные поражения легких при внешнем локальном облучении: А – гиперплазия альвеолоцитов II типа; окраска гематоксилином и эозином; \times 320; Б – интерстициальный фиброз; окраска трихром по Массону; \times 280

мембран, происходящее на фоне повышенной миграции и пролиферации фибробластов, часть из которых претерпевает трансформацию в миофибробластические элементы. В стимуляции перечисленных морфологических событий, а также в наращивании продукции коллагена значительная роль принадлежит TGF- β 1 [12].

Нарастающая гипоксия способствует, в свою очередь, дальнейшему высвобождению профиброгенных и проангиогенных факторов, что обуславливает переход к **стадии фиброза** (спустя \geq 6 мес. после облучения) с прогрессивным разрастанием соединительной ткани и гиперплазией альвеолоцитов 2-го типа (рис. 7), в конечном счете приводящих к тяжелым нарушениям нормальной архитектоники и значительному уменьшению объема легких.

Клинико-рентгенологическая картина поражения легких вследствие внешнего локального облучения грудной клетки при аварийных инцидентах сходна с радиационным пневмонитом, развивающимся после лучевой терапии.

Посттерапевтические радиационные поражения легких

Лучевая диагностика постлучевых изменений в легких

Изменения в легочной ткани, связанные с ее облучением, зависят от формы лучевого воздействия. При острой и хронической лучевой болезни врач-рентгенолог не видит специфических изменений в легочной ткани, но ожидает признаков развития оппортунистических инфекций, связанных со снижением иммунитета (поражение легких, ассоциированное с вирусными, простейшими, микотическими инфекциями). Несмотря на успехи химиотерапии и появление таргетных препаратов, лучевая терапия (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) [13].

До 50% онкологических больных проходят лечение различными вариантами (ЛТ) [14]. Дистанционная ЛТ (ДЛТ) в качестве основного метода лечения и в комбинации с химиотерапией или оперативным вмешательством применяется у больных РЛ, раком молочных желез, пищевода, лимфопролиферативными процессами. Дозы, необходимые для эрадикации опухоли, значительно превышают толерантность легочной ткани, и развитие постлучевого пневмонита (ПЛП) становится неизбежным, из-за чего средняя продолжительность жизни больных снижается в 2–4 раза [15]. До 12% пациентов, получивших только ДЛТ, впоследствии нуждаются в длительном и интенсивном лечении ПЛП [16].

При торакальных онкологических процессах применяют различные варианты лечебной тактики: опе-

ративное лечение, дополненное послеоперационным курсом ДЛТ (при суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр); радикальный курс ДЛТ (СОД — 60–70 Гр) в сочетании с одновременной полихимиотерапией (ПХТ); фотодинамическую терапию (ФДТ) с последующим радикальным курсом ДЛТ (СОД — 65–70 Гр); радикальный курс ДЛТ (СОД — 65–70 Гр). Возможно применение ДЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным (1 + 1,5 Гр) дроблением дозы [17]. Таким образом, знание разовой очаговой дозы (РОД) и эквивалентной суммарной очаговой дозы (СОД) важно для постановки правильного рентгенологического диагноза. В большинстве случаев ПЛП развивается в процессе ДЛТ или в течение 3 мес. после облучения (ранний ПЛП), однако возможно и его отсроченное возникновение (в период от 3 мес. до 2 лет). Клинические исследования свидетельствуют о том, что исключительно дозиметрических факторов недостаточно для предсказания и минимизации риска тяжелой легочной токсичности ЛТ. Также имеют значение объем зоны облучения, сочетание с химиотерапевтическими средствами, курение, топография опухоли, сопутствующие заболевания легких и сердца, а также индивидуальная радиочувствительность [17].

В результате ЛТ происходит гибель пораженных клеток и возникают обусловленные этим эффекты, которые в свою очередь в зависимости от времени проявления подразделяются на ранние и поздние [18]. Локальное воздействие на легочную ткань при ЛТ по поводу различных заболеваний — ПЛТ — хорошо изучено и описано в различных работах, однако плохо диагностируется в практической медицине, т. к. развивается через большой промежуток времени от момента облучения и имеет неспецифические клинические проявления [19, 20]. Частота ранних лучевых повреждений легких колеблется от 6 до 62% [21–23]. Однако клинически значимый (симптоматический) ПЛП развивается только у 10–12% пациентов [22], а в 3,7% случаев он может привести к летальному исходу [25].

Помимо изменений в облученном легком возможно повреждение и контралатерального (необлученного) легкого. Оно проявляется снижением воздушности легочной ткани, определяемым при компьютерной томографии (КТ), увеличением процента лимфоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и снижением показателей пульсоксиметрии, восстанавливающихся после лечения глюкокортикостероидами (ГКС), что, в свою очередь, свидетельствует о наличии еще и иммунных механизмов радиационно-индуцированных повреждений в легких [26, 27].

Технология конформного облучения, основанная на 3D-планировании и визуализации опухоли в процессе облучения, позволяет увеличивать СОД, подводимую к опухолям, в несколько раз с параллельным сокращением сроков лечения с 1,5 мес. до 3 дней [28, 29]. При этом в протоколах терапии

немелкоклеточного РЛ рекомендовано выполнять ЛТ крупными фракциями (до 15–20 Гр), для которых неприменимы общепризнанные количественные параметры облучения легких (MLD, V5, V20), являющиеся предикторами ПЛП при классическом фракционировании [30]. С другой стороны, ведутся клинические исследования протоколов лечения злокачественных лимфом средостения и РЛ, сочетающих ЛТ с иммунотерапией блокаторами PD-1 или PD-1 лиганда, которые обладают самостоятельной высокой легочной токсичностью [31].

Для принятия решения о назначении терапии особенную актуальность приобретают работы, посвященные количественной оценке радиационно-индуцированных повреждений легких [32] и определению критериев индивидуальной радиочувствительности [33]. *Н.В. Худнов и др.* разработали методику количественного анализа постлучевых изменений в легочной ткани на основании данных рентгеновской КТ [34]. Согласно *В.В. Леденеву и др.*, с 1-х по 15–30-е сутки после окончания ЛТ при количественном анализе достоверных изменений плотности не определялось [28]. С 30-х по 70–80-е сутки происходило нарастание изменений, отличных от необлученных участков. С 80-х по 100–120-е сутки отмечался спад лучевой реакции с сохранением изменений в зонах, облученных в дозе от 19–20 Гр. С 120-х суток и далее сохранялись изменения в зонах, облученных в дозе > 32–37 Гр, за счет формирования постлучевого пневмофиброза. Помимо этого, у 8 пациентов (27,6%) были выявлены изменения при дозе < 20 Гр, связанные с исходными значениями плотности, что могло быть расценено как повышенная индивидуальная радиочувствительность.

Возникающие сложности трактовки изменений у больных, перенесших ЛТ, связаны с изначальной коморбидностью: врач-рентгенолог оценивает прогресс / регресс основного (онкологического) заболевания и должен хорошо знать особенности лечения пациента (хирургического вмешательства, вариантов химиотерапевтического лечения и иммунотерапии, которые могут вызывать токсико-аллергические альвеолиты и саркоидную реакцию), дозу, длительность, вид и давность ЛТ. Также обязательно проводится дифференциальная диагностика для исключения инфекционных воспалительных процессов, рентгенологическая картина которых может быть схожей. Часто пациент не сообщает, а лечащий врач не знает о проведении ЛТ, с момента которой прошло длительное время. При этом врач-рентгенолог видит характерные постлучевые изменения, которые меняют картину неспецифического воспалительного процесса и способствуют развитию опухолевого поражения.

ПЛП – развитие асептического воспаления ткани легкого, попадающей в зону облучения при проведении ЛТ по поводу различных заболеваний (рака молочной железы, легкого, пищевода, лимфопролиферативных процессов) имеет ряд особенностей: зависит от дозы и характера облучения, часто разви-

вается в отсроченном периоде (через 3–24 мес. с момента облучения), когда пациент уже не наблюдается у лучевого терапевта. Локализация патологического процесса при проведении лучевых исследований повторяет поле облучения и располагается внесегментарно. Тяжесть лучевых повреждений зависит от вида ионизирующего излучения (его относительной биологической эффективности), дозиметрических факторов, режима фракционирования, объема облучения, использования радиомодификаторов и противоопухолевых химиотерапевтических препаратов, правильности расчета поля облучения, назначения профилактических мероприятий после его проведения и раннего начала противовоспалительной терапии [34]. По данным *Н.Л. Семичева и др.*, постлучевой пневмонит является одним из наиболее частых осложнений лучевой терапии, его частота варьируется от 15,4 до 61% случаев, причем у 3,7% пациентов заболевание является причиной смерти [35].

Впервые местную лучевую реакцию на облучение легочной ткани заметили *J. Bergonie* и *R. Tessier* при попытках проведения рентгенотерапии больных туберкулезом. Термин «рентгеновский плевропневмонит» впервые предложили *T.A. Groover et al.* в 1923 г. Термин «пневмонит» *M.J. McDonald et al.* начали использовать в 1949 г. для обозначения характерных изменений в ателектазированной доле легкого при частичной или полной обструкции дыхательных путей [36].

Лучевые повреждения легких возникают в связи с тем, что толерантность легочной ткани к лучевым воздействиям находится в пределах 35–40 Гр, а при лечении злокачественных опухолей используют СОД 60–80 Гр. По данным *S.H. Abid et al.*, ПЛП может возникать через недели, месяцы и даже годы после проведенного лечения [37].

В 1995 г. *G.W. Morgan* выделил 2 формы острого лучевого повреждения легких: 1) «классический» ПЛП, который ведет к фиброзу легких, соответствующему полю облучения; 2) «спорадический» ПЛП, он является иммунологически опосредованным процессом, патогенетически сходен с аллергическим альвеолитом и проявляется скоплением в легких Т-лимфоцитов, которые активированы повреждением легочной ткани. При этой форме рентгенологические изменения наблюдаются и в поле облучения, и вне его. *K.R. Arbetter et al.* [38], *W.M. de Fijter et al.* [39] описывают лучевые пневмониты вне прямого поля облучения после комбинированной терапии как рецидивирующие мигрирующие пневмониты, которые успешно лечатся ГКС. По данным *Н.С. Воротинычева и др.*, мигрирующие пневмониты распределяются преимущественно в средних и нижних отделах легких и обнаруживают себя через 4 мес. после проведения ЛТ [40].

Лучевые повреждения делят на ранние и поздние. К ранним относят любые лучевые повреждения легких, развившиеся в процессе облучения или на протяжении первых 3 мес. после окончания ЛТ.

К поздним лучевым повреждениям относят любые патологические изменения в облученной зоне легкого, возникшие спустя 3 мес. после ЛТ. В этот период чаще всего наблюдаются фиброзно-склеротические процессы структурных элементов легкого [41–43].

На основе классификации Г.А. Зедгенидзе (1962) М.С. Бардычев и А.Ф. Цыб (1985) предложили следующую классификацию лучевых повреждений легких [44].

I. Ранние лучевые повреждения.

1. Острая лучевая пневмония (острый лучевой пневмонит):

- с преобладанием повреждения альвеолярной системы (очаговая инфильтрация);
- с преобладанием перибронхиально-периваскулярных изменений (интерстициальная инфильтрация);
- с развитием массивных инфильтратов (сливная инфильтрация);
- с развитием долевого и субдолового отека.

2. Первично-хроническая лучевая пневмония.

3. Вторично-хроническая лучевая пневмония.

II. Поздние лучевые повреждения.

1. Поздняя лучевая пневмония (поздний лучевой пневмонит).

2. Поздний лучевой фиброз I–III степени.

При менее тяжелых поражениях изменения острой фазы лучевой реакции могут подвергаться обратному развитию или переходить в хроническую, фиброзную стадию.

Для оценки и дифференциальной диагностики постлучевых изменений в легких применяют [44]:

- традиционную рентгенографию органов грудной клетки (в 2 проекциях: передне-задней и боковой со стороны облучения);
- рентгеновскую КТ органов грудной клетки (обязательно высокого разрешения, при необходимости – с внутривенным болюсным контрастным усилением: для оценки резидуальной опухолевой ткани при РЛ и лимфомах, выявления вторичной метастатической лимфаденопатии, для оценки распространенности опухолевого поражения – КТ всего тела в условиях внутривенного многофазного болюсного контрастирования);
- магнитно-резонансную томографию (лучше дифференцирует опухолевую и воспалительно измененную легочную ткань, но плохо оценивает не инфильтрированные отделы легочной паренхимы);
- позитронно-эмиссионную (ПЭТ) и рентгеновскую КТ (гибридная методика: сочетание оценки анатомических и функциональных изменений, теоретически должна быть оптимальной, но плохо работает: исследование проводится при спокойном дыхании для возможности более полноценного совмещения с данными ПЭТ, что ухудшает качество визуализации и вызывает сложности дифференциальной диагностики, так как в области как опухолевого, так и асептиче-

ского воспалительного процесса определяется высокий (высочайший) метаболизм ^{18}F -фтордезоксиглюкозы).

Клиническая картина при постлучевом пневмоните

Клиническую картину ПЛП характеризует ряд особенностей:

- сходство с плевропневмонией – интоксикация, кашель сухой или со скудной мокротой, кровохарканье;
- боли в груди вследствие развития ограниченного асептического плеврита;
- прогрессирующая одышка;
- общие симптомы лучевой реакции – слабость, головная боль, потеря аппетита, раздражительность, различные расстройства сердечно-сосудистой системы, лейкопения, тромбоцитопения, которые нередко предшествуют местным легочным проявлениям лучевого воздействия;
- обычно – отсутствие резких изменений дыхания при физикальном исследовании (возможны локальное ослабление дыхания, сухие хрипы, крепитация);
- изменения преимущественно рестриктивного типа, а также уменьшение диффузионной способности легких при исследовании функции внешнего дыхания;
- отсутствие реакции на антибактериальную терапию при динамическом лучевом исследовании;
- регресс инфильтрации на фоне терапии ГКС при динамическом лучевом исследовании.

Имеет значение наблюдение за общим состоянием больного – необходимо прекратить облучение при появлении стойкой лейкопении и тромбоцитопении, а также при появлении кашля и кровохарканья. Профилактика радиационных повреждений легких состоит, прежде всего, в индивидуальном определении локализации, объема и конфигурации участков облучения («фигурных полей облучения»). На примере лучевой терапии рака молочной железы показано, что подобный подход к лечению сокращает количество осложнений в виде ПЛП с 70%, наблюдавшихся ранее, до нескольких процентов. При отсутствии терапии формируются грубые фиброзные изменения в легочной ткани, протяженность которых может нарастать.

Европейская организация по исследованию и лечению онкологических заболеваний (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC*) характеризует термином «постлучевой пневмонит» острую лучевую реакцию легочной ткани. Остаточные стабильные лучевые изменения в легких называются постлучевым пневмофиброзом. Группа радиационной терапии в онкологии (*Radiation Therapy Oncology Group – RTOG*; США) разработала критерии острых лучевых повреждений легких (табл. 1), а совместно с EORTC – основные принципы характеристики поздних лучевых по-

Таблица 1. Критерии острых лучевых повреждений легких по шкале RTOG

0	1	2	3	4
Нет изменений	Слабые симптомы сухого кашля или одышки при нагрузке	Постоянный кашель, требующий наркотических противокашлевых средств, одышка при минимальной нагрузке, но не в покое	Сильный кашель, не купируемый наркотическими противокашлевыми средствами, одышка в покое, рентгенологическое выявление острого пневмонита, периодическое назначение кислородотерапии и стероидов	Выраженная дыхательная недостаточность, длительная кислородотерапия или вспомогательная искусственная вентиляция легких

Таблица 2. Оценка тяжести лучевого пневмонита по шкале LENT SOMA

Симптомы	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Кашель	Редкий	Интермиттирующий	Постоянный	Стойкий
Одышка	При умеренной нагрузке	При интенсивной нагрузке	При любой физической нагрузке	В покое
Боль	Минимальная	Интермиттирующая и переносимая	Постоянная и интенсивная	Стойкие сильные боли
Пневмофиброз	Начальные проявления	Очаговый фиброз	Ограниченный полем облучения	Выраженный фиброз
Снижение ЖЕЛ, % <small>долг.</small>	10–25	25–50	50–75	≥ 75

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких.

вреждений легких (табл. 2) по шкале оценки поздних эффектов нормальных тканей, основанной субъективном, объективном, лечебном и диагностическом параметрах (*The late effects on normal tissue – subjective, objective management and analytic – LENT SOMA*) [44].

Рентгенологические проявления при постлучевом пневмоните

При ПЛП изменения, определяемые посредством КТ, локализируются в поле облучения, располагаются внесегментарно. В острый (до 3 мес. после проведения ЛТ) и поздний (> 3 мес. после ЛТ) периоды наблюдается инфильтрация интерстициально-альвеолярного неоднородного характера (с преобладанием того или другого компонента в зависимости от дозы и сроков облучения), на фоне которой частично прослеживаются просветы бронхов. Выявляются лимфаденопатия регионарных групп, уплотнение прилежащей плевры, локальный плевральный выпот небольшого объема. В процесс вовлекаются также кожа (неравномерное значительное утолщение) и клетчаточные пространства (неравномерное уплотнение – симптом «грязи»), ткань молочной железы (увеличение объема – отек, уплотнение клетчаточных пространств). При отсутствии либо недостаточности терапии нарастают протяженность инфильтративных изменений и их интенсивность (переход инфильтрации интерстициального характера в инфильтрацию альвеолярного характера).

ПЛП развивается у всех пациентов при дозе > 60 Гр, когда в поле облучения попадает легочная ткань. Как правило, эти изменения минимальны, формируются отсроченно, в течение 1–3 мес., и порой не влияют на самочувствие пациента и его

дальнейшую судьбу. Остается обсуждаемым вопрос о необходимости назначения таким больным профилактической терапии для предупреждения прогрессирования изменений (рис. 8). При проведении КТ всегда хорошо визуализируется поле облучения, это позволяет врачу-рентгенологу и лечащему врачу сделать вывод, что инфильтративные изменения в легочной ткани связаны с развитием постлучевых изменений (рис. 9).

Сложности возникают при развитии постлучевых изменений, когда лечащий врач и врач-рентгенолог ожидают вовлечения легочной ткани в зону облучения (при новообразованиях шеи, кожи и т. д.) и не связывают появление инфильтративных изменений в легких с проведенной ЛТ (рис. 10). ПЛП прогрессирует при большой дозе облучения. Клинические проявления зависят от объема поражения легочной ткани и не имеют специфических черт: у больного отмечаются интоксикация, сухой кашель, кровохарканье. Проявления позднего ПЛП, развивающегося в срок > 3 мес. после проведения ЛТ, всегда связаны с клиническими сложностями из-за сходства с гриппоподобными заболеваниями и отсутствия знаний о возможности возникновения отсроченных постлучевых изменений (рис. 11). Неправильная трактовка анамнестических данных и назначение антибактериальной терапии у таких пациентов приводит к прогрессированию ПЛП (рис. 12).

При постлучевом пневмофиброзе выявляемые на КТ изменения локализируются в поле облучения, располагаются внесегментарно. При этом выделяют следующие типы фиброзных изменений: карнификацию (фиброз отдельных структурных элементов легкого – субсегмента, сегмента, доли); тяжистый

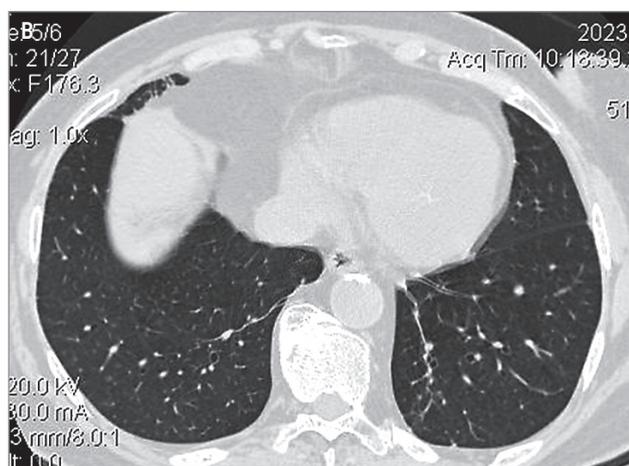
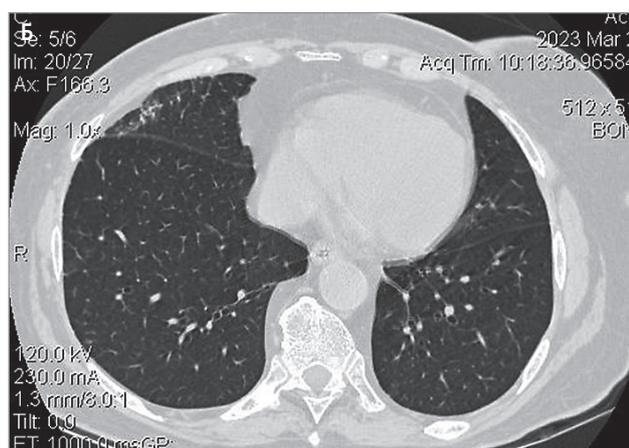
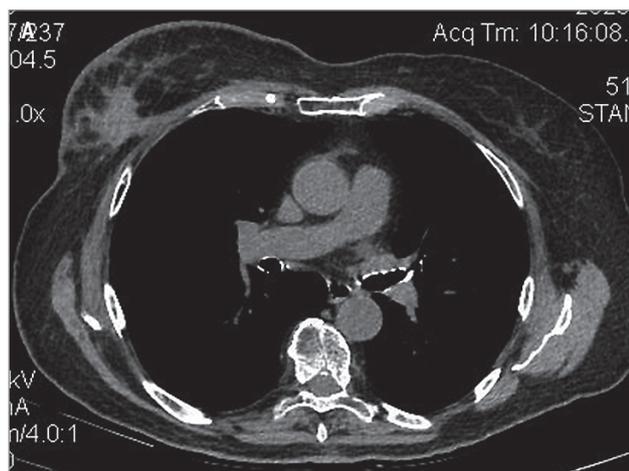


Рис. 8. Ранний постлучевой пневмонит через 3 мес. после проведения лучевой терапии (СОД – 60 Гр) по поводу рака правой молочной железы: А – неправильной формы мягкотканый узел с нечеткими неровными контурами в нижне-наружном квадранте правой молочной железы (Ca), значительное неравномерное утолщение кожи, увеличение объема тканей правой молочной железы (отек), уплотнение клетчаточных пространств (симптом «грязи») – постлучевые изменения; мягкотканое окно; Б, В – субплеврально в S4, S5 правого легкого – ретикулярные изменения, утолщение прилежащей плевры; легочное окно. Компьютерная томография
Примечание: пациентка 1940 г. р., с жалобами на сухой кашель; СОД – суммарная очаговая доза.

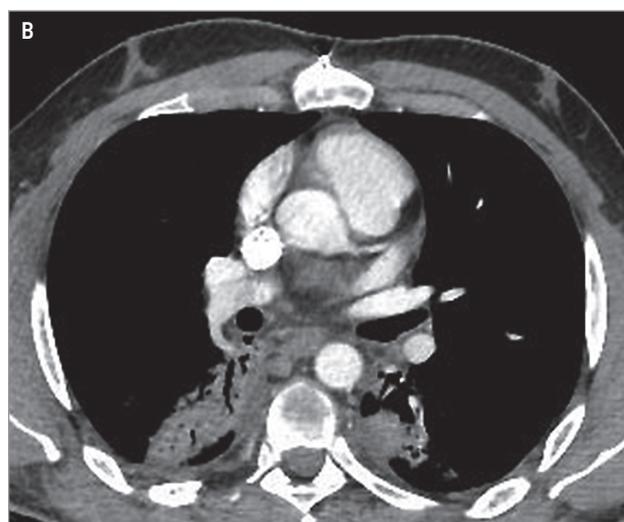
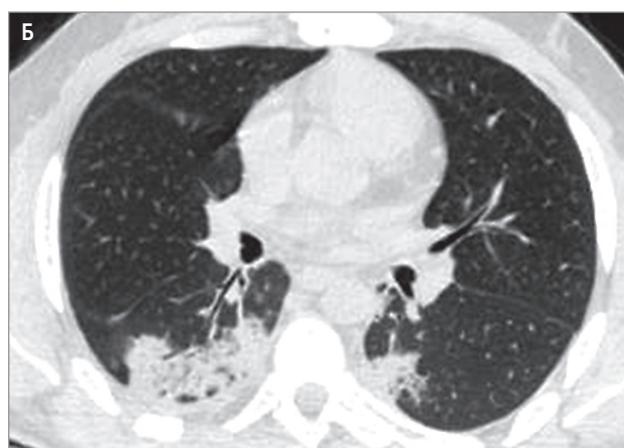


Рис. 9. Ранний паравертебральный постлучевой пневмонит через 3 мес. после оперативного лечения и лучевой терапии (СОД – 86 Гр) по поводу нейроblastомы: А, Б – электронное окно; В – болюсное контрастирование – внесегментарно паравертебрально с обеих сторон (повторяя конфигурацию поля облучения) определяется уплотнение легочной ткани альвеолярно-интерстициального характера, на фоне которой частично прослеживаются просветы бронхов, при болюсном контрастировании отмечается неравномерное интенсивное накопление контрастного вещества в области инфильтрации, небольшое количество жидкости в плевральных полостях с обеих сторон; мягкотканое окно. Компьютерная томография
Примечание: пациент 1997 г. р., с повышенной температурой тела, сухим кашлем, кровохарканьем, одышкой при минимальной физической нагрузке; СОД – суммарная очаговая доза.

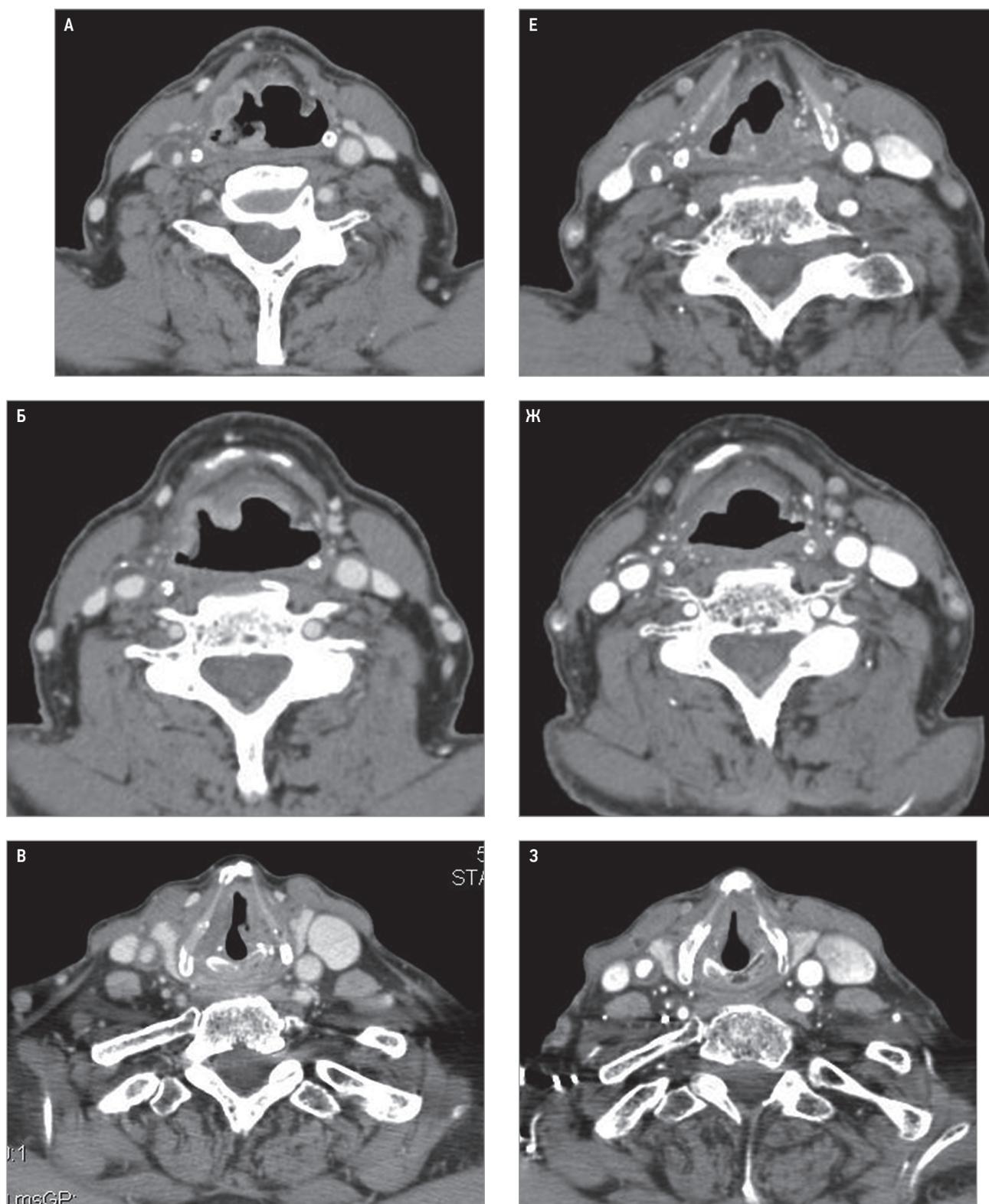


Рис. 10. Поздний постлучевой пневмонит через 12 мес. после проведения лучевой терапии (СОД – 70 Гр) по поводу рака гортани: А, Б, В – новообразование правой половины гортани (неравномерное значительное утолщение стенок за счет опухолевого поражения правого грушевидного синуса, черпало-надгортанной связки, надгортанника с переходом на предгортанниковую жировую клетчатку) с интенсивным неравномерным накоплением контрастного вещества (с наличием некротических изменений), выходом патологических масс через разрушенную пластину щитовидного хряща под передние шейные мышцы и в околосонное пространство; неравномерное утолщение платизмы, уплотнение клетчаточных пространств (симптом «грязи») – постлучевые изменения (отек); мягкотканное окно, внутривенное болюсное контрастирование; Г, Д – локальные фиброзные изменения в S5 справа, возрастные изменения органов грудной клетки, не выявлены свежие инфильтративные изменения; легочное окно; Е, Ж, З – частичный регресс новообразования правой половины гортани (уменьшение протяженности патологических масс), сохранение постлучевых изменений (фиброз); мягкотканное окно, внутривенное болюсное контрастирование; И, К – проявления позднего постлучевого пневмонита (отек в зоне облучения), жидкость в плевральных полостях с обеих сторон; легочное окно. Компьютерная томография
Примечание: пациент 1943 г. р., с повышением температуры тела, сухим кашлем, одышкой при минимальной физической нагрузке; А–Д – КТ от 30.08.2022; Е–К – КТ от 14.02.2023; СОД – суммарная очаговая доза.

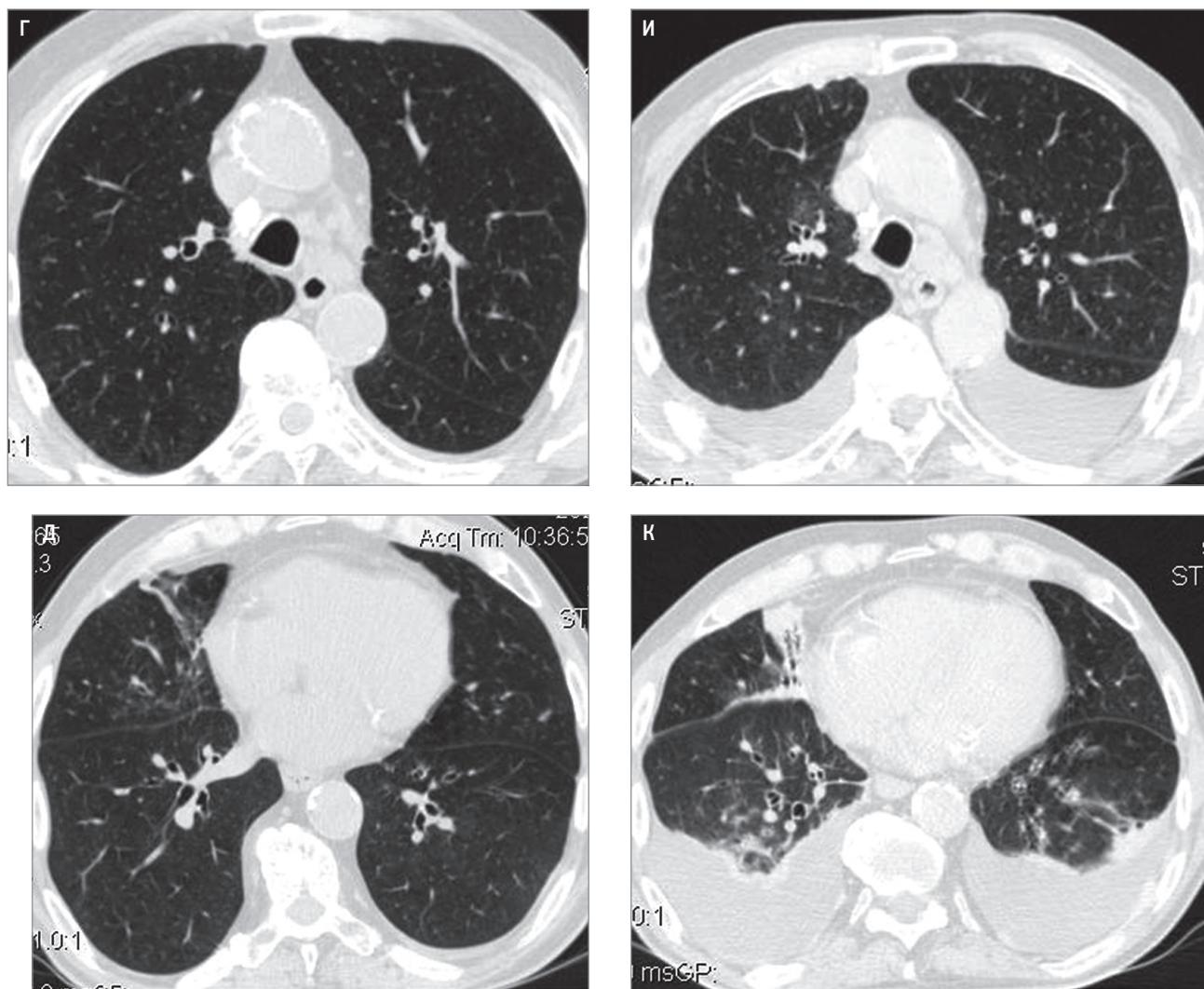


Рис. 10. Окончание

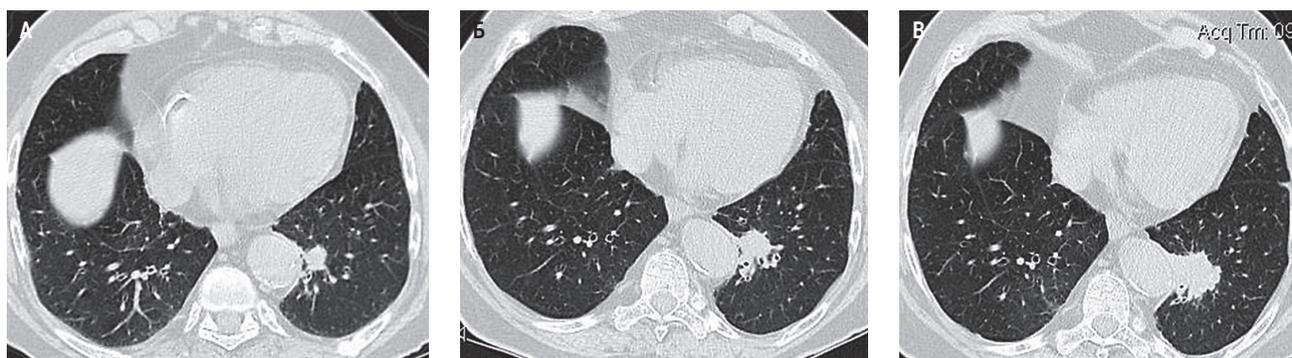


Рис. 11. Прогрессирование позднего постлучевого пневмонита после проведения стереотаксической лучевой терапии (СОД – 106 Гр) по поводу неороговевающего плоскоклеточного рака нижней доли левого легкого: А–В – прогрессирование мягкотканного узла в S10 левого легкого; легочное электронное окно; Г – регресс мягкотканного узла в S10 левого легкого (стереотаксическая лучевая терапия, СОД – 106 Гр); легочное электронное окно; Д – внесегментарные интерстициальные изменения в нижней доле левого легкого – проявления постлучевого пневмонита; легочное электронное окно; Е – нарастание внесегментарных изменений в нижней доле левого легкого, повышение их интенсивности альвеолярно-интерстициального характера; легочное электронное окно; Ж–И – интенсивное накопление контрастного вещества в зоне развития пневмонита, сохранение контрастирования сосудов, частичное сохранение просвета бронхов; мягкотканное окно. Компьютерная томография
Примечание: пациентка 1939 г. р., с сухим кашлем, повышением температуры тела до 37 °С; А – КТ от 05.03.2021; Б – КТ от 10.03.2022; В – КТ от 22.06.2022; Г – КТ от 13.10.2022; Д – КТ от 12.01.2023; Е–И – КТ от 06.04.2023; СОД – суммарная очаговая доза.

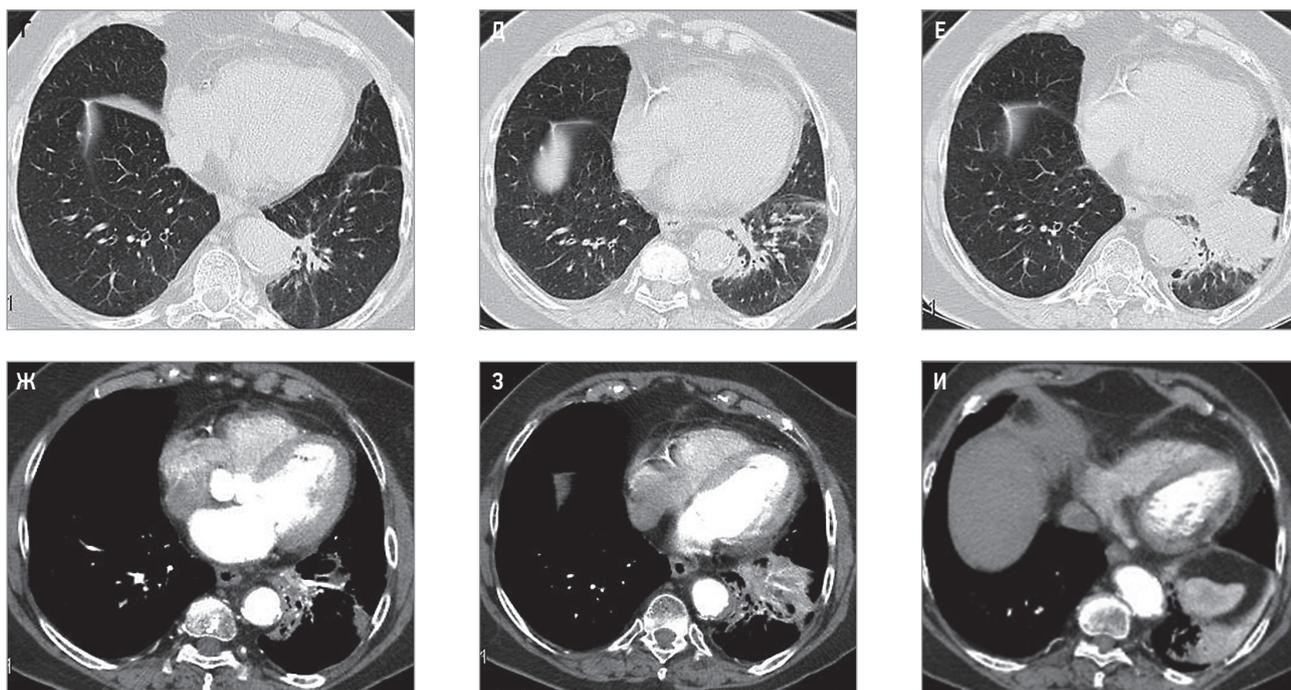


Рис. 11. Окончание

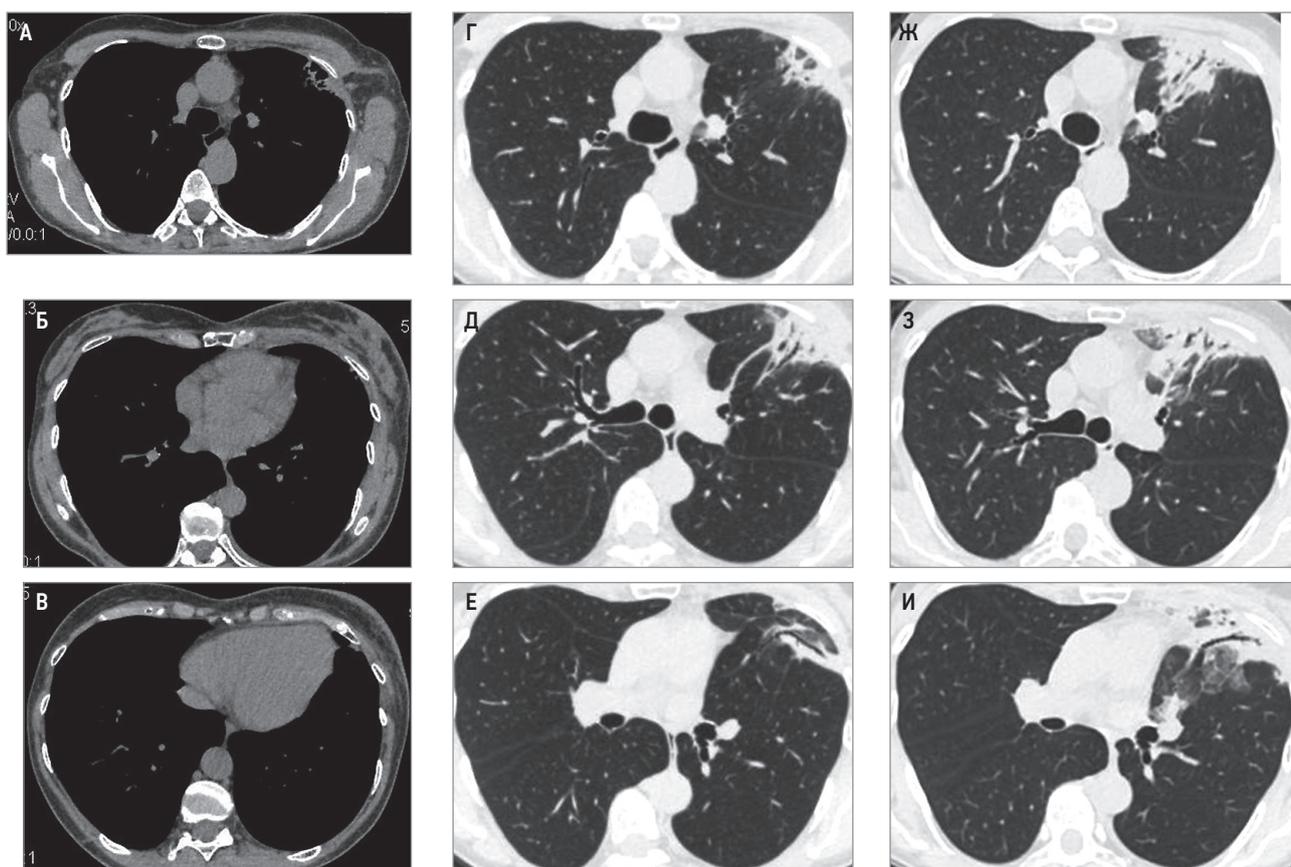


Рис. 12. Прогрессирование позднего постлучевого пневмонита левого легкого через 4 мес. после проведения лучевой терапии (СОД – 60 Гр) по поводу рака левой молочной железы: А–Е – субплеврально в S3, S4 левого легкого – внесегментарно расположенная инфильтрация легочной ткани неоднородного альвеолярно-интерстициального характера, на ее фоне частично прослеживаются просветы бронхов; утолщение прилежащей плевры (реактивного характера); значительное неравномерное утолщение кожи, увеличение объема тканей левой молочной железы (отек), уплотнение клетчаточных пространств (симптом «грязи») – постлучевые изменения; мягкотканное окно (А–В), легочное окно (Г–Е); Ж–И – отрицательная динамика после проведения антибактериальной терапии, нарастание протяженности инфильтративных изменений в левом легком; легочное окно. Компьютерная томография

Примечание: пациентка 1964 г. р., со слабостью, болью в грудной клетке при дыхании, сухим кашлем, повышением температуры тела до 38 °С, отсутствием эффекта от антибактериальной терапии; А–В – КТ от 27.08.2021; Ж–И – КТ от 16.09.2021; СОД – суммарная очаговая доза.

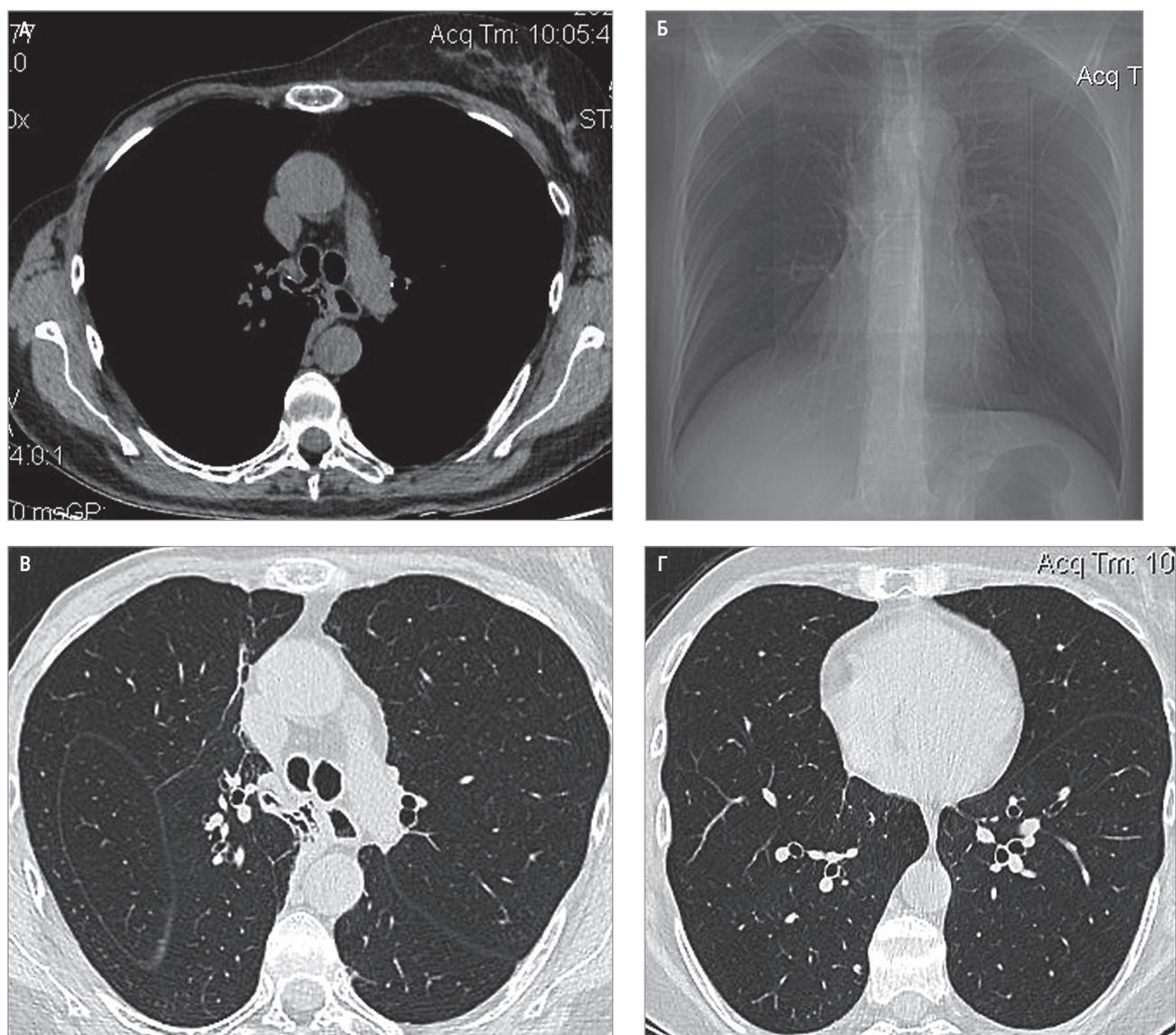


Рис. 13. Постлучевой пневмофиброз правого легкого через 10 лет после проведения лучевой терапии (СОД – 60 Гр) по поводу рака правой молочной железы: А – состояние после проведения правосторонней мастэктомии, отсутствие данных в пользу рецидива в области оперативного вмешательства; изменение хода, циркулярное незначительное неравномерное утолщение, обызвествление стенок верхнедолевого бронха справа, расширение и тракция пищевода с наличием в его просвете содержимого – постлучевые фиброзные изменения; мягкотканное окно; Б – уменьшение объема правого легкого (элевация диафрагмы, изменение нижнего контура средостения справа – смещение правого предсердия вправо и вверх в результате фиброателектаза верхней доли); топография; В, Г – фиброателектаз верхней доли (парамедиастинальная дополнительная тень с тракцией бронхов), высокое расположение средней доли, очаговый пневмофиброз в S10 справа; легочное окно; проявления системного остеопороза, компрессионные переломы тел позвонков. Компьютерная томография

Примечание: пациентка в возрасте 58 лет, с одышкой при физической нагрузке; СОД – суммарная очаговая доза

пневмофиброз (внесегментарно, линейного типа); очаговый фиброз (округлой формы – фиброзированной легочной долька, ацинус). Все типы фиброза сопровождается тракцией бронхов, смещением средостения в сторону поражения, элевацией диафрагмы, девиацией трахеи, изменением хода бронхов (разной степени выраженности). При динамическом КТ-наблюдении может отмечаться прогрессирование фиброзных изменений (формирование прогрессирующей фиброзирующей болезни легких). Необходимо обращать внимание на структуры, которые могут указывать на перенесенный онкологический процесс: мастэктомию, пневмо-

нэктомию, последствия операций на средостении. Постлучевые фиброзные изменения в легочной ткани могут достигать различной степени выраженности – от минимальной до распространенной (рис. 13, 14).

Дифференциальная диагностика постлучевых изменений включает:

- метастатическое поражение легочной ткани, возникающее при прогрессировании основного заболевания;
- присоединение вторичной инфекции (пневмония, вирус-ассоциированные поражения, туберкулез, микоз);

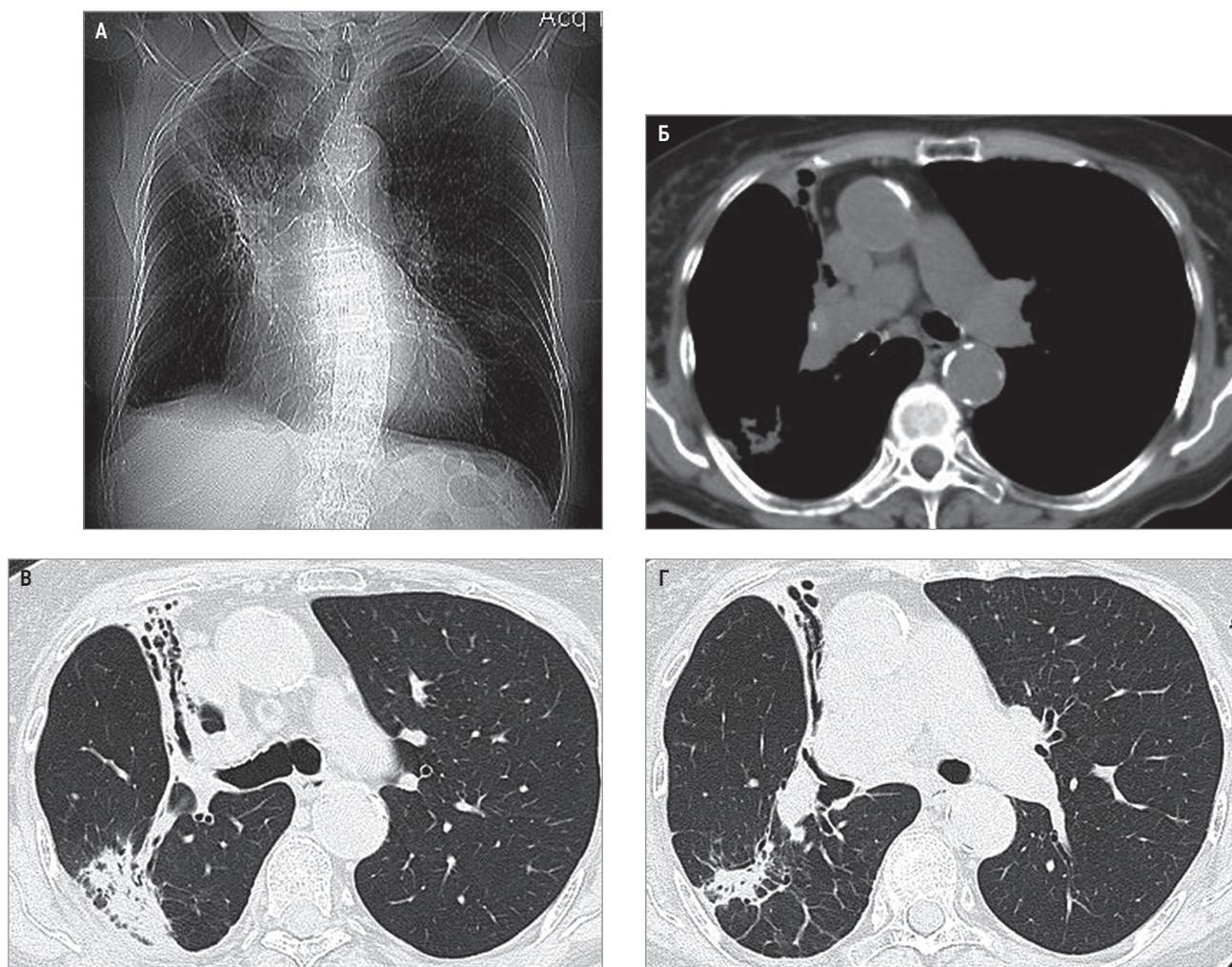


Рис. 14. Распространенные изменения при постлучевом фиброзе правого легкого через 20 лет после проведения лучевой терапии (СОД – 60 Гр) по поводу рака правой молочной железы: А – топограмма; Б – мягкотканное окно; В, Г – легочное окно; в верхней (S3), средней (S4, S5) и нижней (S6) долях правого легкого – грубые постлучевые фиброзные изменения (карнификация с формированием тракционных бронхоэктазов), со значительным уменьшением объема правого легкого (органы средостения смещены вправо, девиация трахеи вправо, подъем правой половины диафрагмы); ствол легочной артерии (32 мм) и ее крупные ветви расширены – признаки легочной гипертензии; проявления системного остеопороза. Компьютерная томография

Примечание: пациентка в возрасте 86 лет, с одышкой при умеренной физической нагрузке, кашлем со скудной, плохо отделяемой мокротой; СОД – суммарная очаговая доза.

- лекарственные пневмониты, возникающих при токсическом поражении легочной ткани лекарственными препаратами, обладающими пневмотропным токсическим действием.

Присоединение воспалительного процесса к фиброзным изменениям вызывает большие клинические и рентгенологические сложности. Характерным является атипичность поведения пневмонической инфильтрации, ограниченной пневмофиброзом с формированием «округлой», «шаровидной» пневмонии, возможностью быстрой колонизации и персистенции воспаления с появлением воспалительной инфильтрации в других отделах, утолщение стенок бронхов, находящихся в зоне фиброза, появление в их просвете мокроты. После регресса воспалительной инфильтрации отмечается нарастание протяженности фиброзных изменений (рис. 15, 16).

Резюмируя все вышесказанное, можно сделать следующие выводы.

- Зачастую ПЛП часто развивается отсрочено, когда больной и лечащий врач не связывают остро возникшие клинические проявления с проведенной терапией.
- По своей клинической, лабораторной и рентгенологической картине ПЛП имитирует гриппоподобный синдром, пневмонию, туберкулез, не реагирующий на проведение антибактериальной терапии.
- Одновременное проведение или чередование ЛТ и противоопухолевой химиотерапии увеличивает количество осложнений в виде лучевых пневмонитов и усугубляет степень фиброзных изменений в легких.
- КТ позволяет обнаружить изменения легочной паренхимы, бронхиального дерева и плевры, характерные для постлучевых изменений, идентифицировать ранние признаки повреждения легких, провести дифференциальную диагностику.

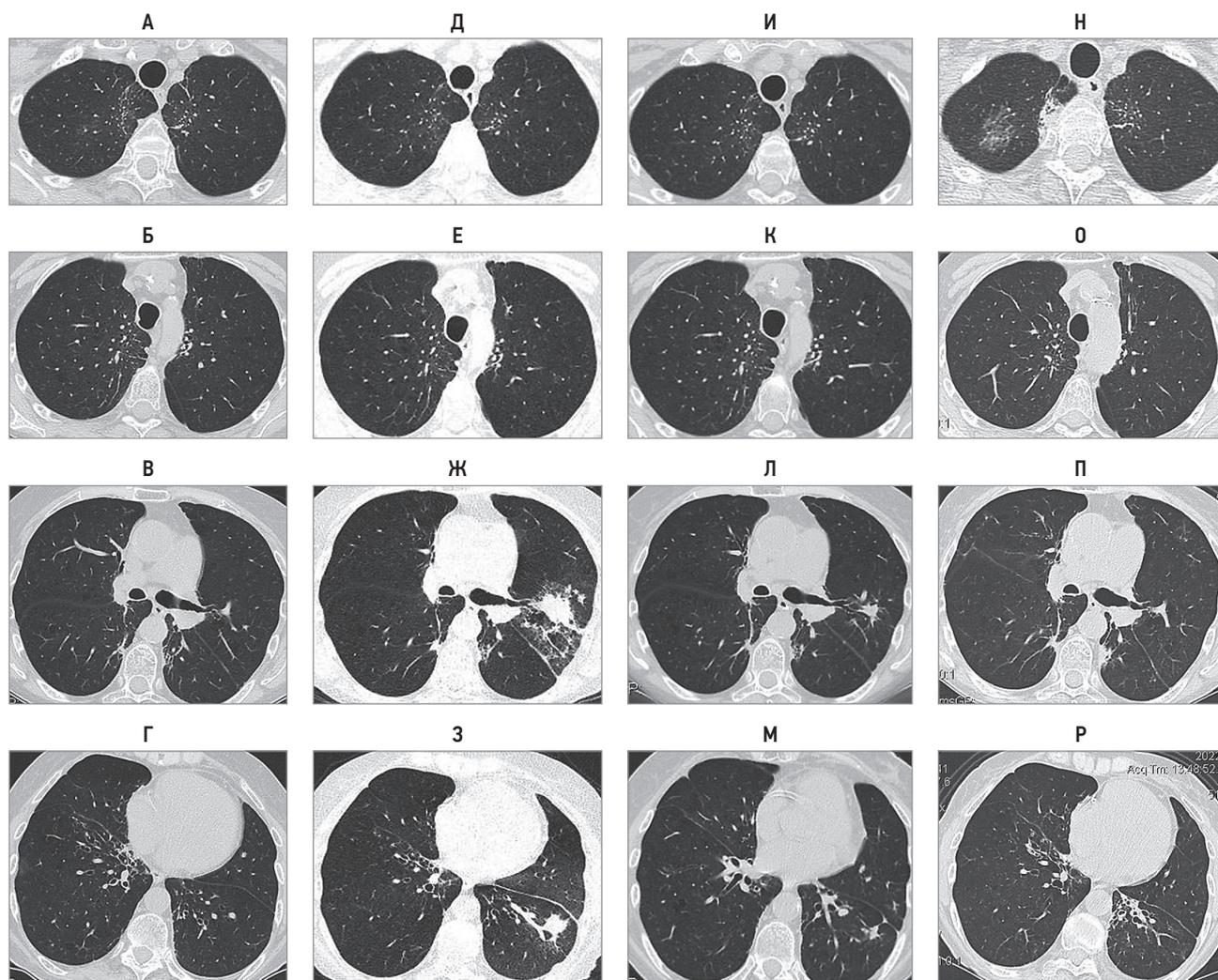


Рис. 15. Прогрессирование постлучевого пневмофиброза с присоединением неспецифического воспалительного процесса через 30 лет после проведения лучевой терапии (СОД – 68 Гр) по поводу лимфомы Ходжкина: А–Г – 2-сторонний парамедиастинальный фиброз с тракцией бронхов, повторяющий конфигурацию поля облучения; легочное электронное окно; Д–З – появление воспалительной инфильтрации в нижней доле и язычковых сегментах левого легкого округлой формы (шаровидная пневмония на фоне фиброзных изменений); легочное окно; И–М – частичный регресс воспалительной инфильтрации в левом легком, сохранение неравномерного утолщения стенок расширенных и деформированных бронхов, находящихся в зоне фиброзных изменений, появление в них мокроты (в S7 справа); легочное окно; Н–Р – появление воспалительной инфильтрации в верхних долях с обеих сторон, нарастание протяженности фиброзных изменений; легочное окно. Компьютерная томография. Примечание: пациентка 1955 г. р., с одышкой при физической нагрузке; А–Г – КТ от 10.11.2021; Д–З – КТ от 31.12.2021, воспаление; И–М – КТ от 22.01.2022, частичный регресс воспаления; Н–Р – КТ от 20.10.2022, персистирующее воспаление, прогрессирование фиброзных изменений; СОД – суммарная очаговая доза.

- Внедрение в клиническую практику современной аппаратуры для подготовки и проведения ЛТ, а также автоматизированных систем дозиметрического планирования облучения позволяет уменьшить нежелательное влияние облучения и предупреждать развитие тяжелых постлучевых осложнений.
- Распространенный постлучевой фиброз – тяжелое заболевание, проявляющееся одышкой (плоть до ее возникновения в покое), сухим кашлем, снижением толерантности к физическим нагрузкам. Часто сопровождается формированием легочной гипертензии и бронхиальной обструкции, безвозвратным снижением сформированной жизненной емкости и диффузионной способности легких.

Литература

1. Власов П.А., Квачева Ю.Е. Патология легких при остром радиационном поражении. В кн.: Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / под ред. А.Г. Чучалина, А.Л. Черняева, К. Вуазена. М.: Грантъ, 1998. 65–75.
2. International Atomic Energy Agency, International Labour Office, Assessment of Occupational Exposure Due to Intakes of Radionuclides, IAEA Safety Standards Series No. RS-G-1.2, IAEA, Vienna, 1999.
3. Puukila S., Thome C., Brooks A.L. et al. The influence of changing dose rate patterns from inhaled beta-gamma emitting radionuclide on lung cancer. *Int. J. Radiat. Biol.* 2018; 94(11): 955–966. doi: 10.1080/09553002.2018.1511929.

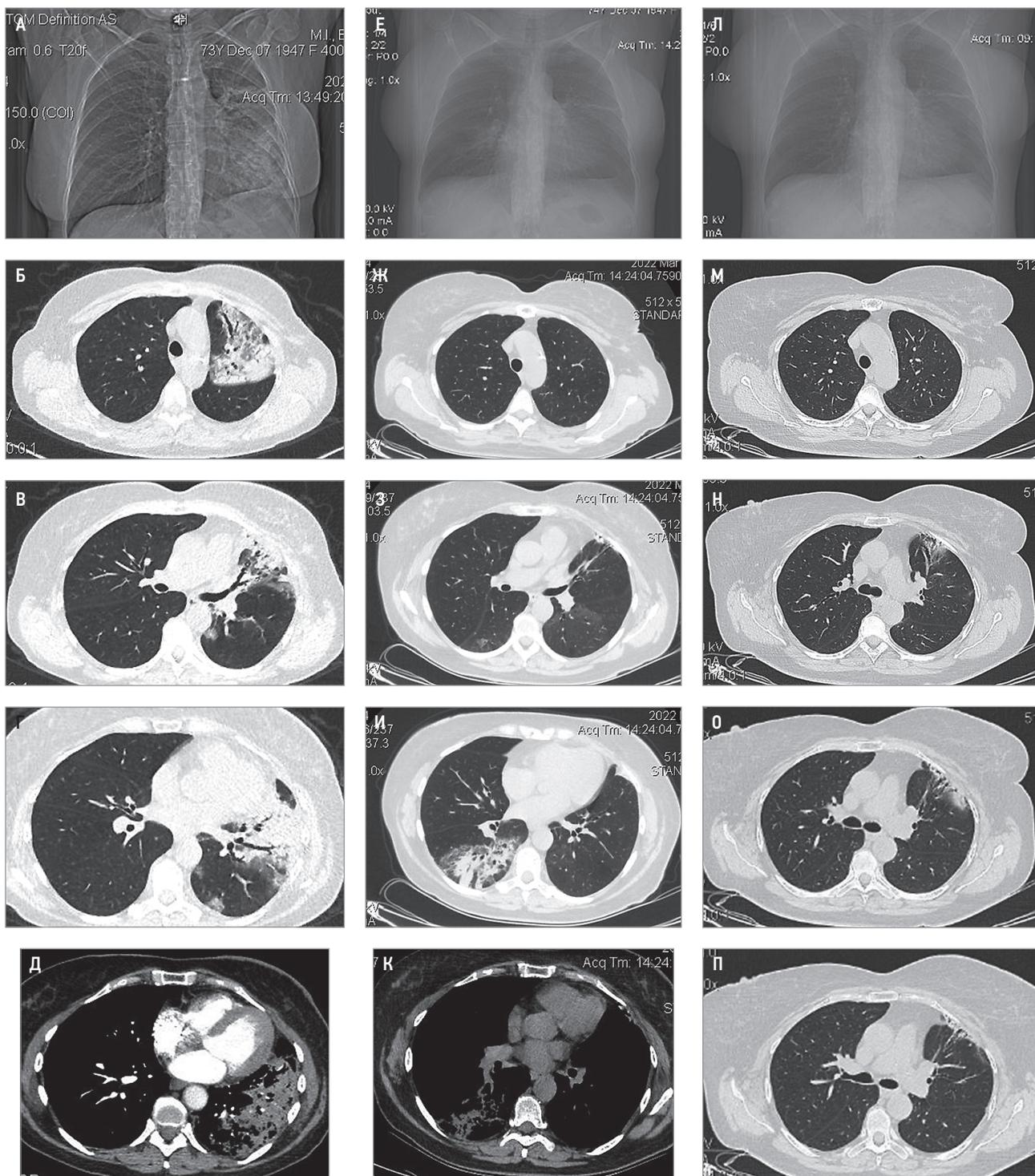


Рис. 16. Сочетание постлучевого пневмонита с поражением легких, обусловленным COVID-19, и плевропневмонией нижней доли справа через 4 мес. после проведения лучевой терапии (СОД – 60 Гр) по поводу рака левой молочной железы: А – топограмма; Б–Г – легочное окно; Д – мягкотканное окно, болюсное контрастирование, в левом легком – внесегментарно расположенная инфильтрация легочной ткани неоднородного альвеолярно-интерстициального характера, неравномерно накапливающая контрастное вещество, на ее фоне частично прослеживаются просветы бронхов, тени сосудов сохранены; утолщение прилежащей плевры; значительное неравномерное утолщение кожи, увеличение объема тканей левой молочной железы (отек), уплотнение клетчаточных пространств (симптом «грязи») – постлучевые изменения; Е – топограмма; Ж–И – легочное окно; К – мягкотканное окно; разнонаправленная динамика, субтотальный регресс инфильтративных изменений в левом легком, формирование фиброза плевры, субплевральных фиброзных изменений небольшой протяженности; появление инфильтрации интерстициально-альвеолярного характера, неоднородной структуры, соответствующей сегментарному строению легких, с наличием симптома «воздушной бронхографии» – проявления плевропневмонии; Л – топограмма; М–П – легочное окно; разнонаправленная динамика, нарастание постлучевых фиброзных изменений в левом легком, регресс воспалительной инфильтрации в нижней доле правого легкого. Компьютерная томография
Примечание: пациентка 1947 г. р., со слабостью, болью в грудной клетке при дыхании, сухим кашлем, повышением температуры тела до 38 °С, отсутствием эффекта от антибактериальной терапии; А–Д – КТ от 23.10.2021; Е–К – КТ от 24.03.2022; Л–П – КТ от 14.11.2022; СОД – суммарная очаговая доза.

4. Akleyev A.V. Normal tissue reactions to chronic radiation exposure in man. *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2016; 171(1): 107–116. doi: 10.1093/rpd/nw207.
5. Азизова Т.В., Мосеева М.Б., Григорьева Е.С. и др. Регистр плутониевого пневмофиброза в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк». *Радиация и риск (Бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра)*. 2021; 30(3): 756–767. doi: 10.21870/0131-3878-2021-30-3-56-67.
6. Tokarskaya Z.B., Okladnikova N.D., Belyaeva Z.D., Drozhko E.G. The influence of radiation and nonradiation factors on the lung cancer incidence among the workers of the nuclear enterprise Mayak. *Health Phys.* 1995; 69(3): 356–366. doi: 10.1097/00004032-199509000-00007.
7. Осовец С.В., Азизова Т.В., Григорьева Е.С. Оценка риска и дозовых порогов при плутониевом пневмосклерозе. *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2018; 63(2): 33–40. doi: 10.12737/article_5ac61ede369432.74296396.
8. Coggle J.E., Lambert B.E., Moores S.R. Radiation effects in the lung. *Environ. Health Perspect.* 1986; 70: 261–291. doi: 10.1289/ehp.8670261.
9. Lang S., Servomaa K., Kosma V.M., Rytömaa T. Biokinetics of nuclear fuel compounds and biological effects of nonuniform radiation. *Environ. Health Perspect.* 1995; 103(10): 920–934. doi: 10.1289/ehp.95103920.
10. Квачева Ю.Е. «Горячие частицы» в легких участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и жителей загрязненных территорий. *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2016; 61(4): 43–47.
11. Arroyo-Hernández M., Maldonado F., Lozano-Ruiz F. et al. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm Med.* 2021; 21(1): 9. doi: 10.1186/s12890-020-01376-4.
12. Lierova A., Jelcova M., Nemcova M. et al. Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries. *J. Radiat. Res.* 2018; 59(6): 709–753. doi: 10.1093/jrr/rry067.
13. Lievens Y., Grau C. Health economics in radiation oncology: introducing the ESTRO HERO project. *Radiother. Oncol.* 2012; 103(1): 109–112.
14. Delaney G., Jacob S., Featherstone C., Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005; 104: 1129–1137.
15. Дубинин К.Н. Ускоренное гиперфракционирование с эскалацией дозы в лучевом лечении немелкоклеточного рака легкого: дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 2008.
16. Курсова Л.В., Иванова И.Н., Мардынский Ю.С. и др. Лучевые пневмониты у больных раком легкого. *Сиб. онкол. журн.* 2010; 2(38): 51–54.
17. Нуднов Н.В., Сотников В.М., Леденев В.В., Барышникова Д.В. Возможности качественной оценки лучевых повреждений легких методом компьютерной томографии. *Мед. визуализация*. 2016; 1: 39–46.
18. Джойнер М.С., ван дер Когель А. Основы клинической радиобиологии. М.: Бинوم. Лаборатория знаний, 2015. 430–441.
19. Пасов В.В., Зубова Н.Д., Иволгин Е.М., Курпешева А.К. Поздние лучевые повреждения органов грудной клетки. *Сиб. онкол. журн.* 2009; 6(36): 58–61.
20. 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. В кн.: *Труды МКРЗ*. Челябинск: Книга, 2012. 384.
21. Афанасьев Б.П., Акимов А.А., Николаева Е.Н. и др. Радиобиологический анализ частоты лучевых повреждений легких после облучения средостения у больных лимфомой Ходжкина. *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2005; 2: 34–40.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Kwa S.L., Lebesque J.V., Theuws 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.
26. Smith J.C. Radiation pneumonitis. Case report of bilateral reaction after unilateral irradiation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 89: 264–269.
27. Gibson P.G., Breant D.H., Morgan G.W. Radiation induced lung injury: a hypersensitivity pneumonitis? *Ann. Intern. Med.* 1988; 109(4): 288–291.
28. Леденев В.В., Нуднов Н.В., Сотников В.М., Барышникова Д.В. Результаты количественной оценки постлучевых изменений в легких у онкологических пациентов, полученные с помощью новой методики анализа динамически выполненных РКТ исследований органов грудной клетки. *Вестн. рентгенол. и радиол.* 2020; 101(1): 30–38. doi: 10.20862/0042-4676-2020-101-1-30-38.
29. Grills I.S., Hope A.J., Guckenberger M. et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7(9): 1382–1393. doi: 10.1097/JTO.0b013e318260e00d.
30. Oskan F., Becker G., Bleif M. Specific toxicity after stereotactic body radiation therapy to the central chest: a comprehensive review. *Strahlenther. Oncol.* 2017; 193(3): 173–184. doi: 10.1007/s00066-016-1063-z.
31. Suresh K., Psoter K.J., Voong K.R. et al. Impact of checkpoint inhibitor pneumonitis on survival in NSCLC patients receiving immune checkpoint immunotherapy.

J. Thorac. Oncol. 2019; 14(3): 494–502. doi: 10.1016/j.jtho.2018.11.016.

32. Defraene G., La Fontaine M., van Kranen S. et al. Radiation-induced lung density changes on CT scan for NSCLC: no impact of dose escalation level or volume. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018; 102(3): 642–650. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.038.

33. Defraene G., van Elmpt W., Crijns W., De Ruyscher D. Regional variability in radiation-induced lung damage can be predicted by baseline CT numbers. *Radiother. Oncol.* 2017; 122(2): 300–306. doi: 10.1016/j.radonc.2016.11.021.

34. Нуднов Н.В., Сотников В.М., Леденев В.В. Новая методика количественной оценки постлучевых изменений в легких у онкологических больных на основании данных динамической КТ. *Мед. визуализация.* 2017; 5: 56–65.

35. Семишева Н.Л., Карапетян Е.И., Мальцева Т.А. и др. Постлучевой пневмонит в практике пульмонолога. *Бюл. физиол. и патол. дыхания.* 2014; 53: 137–142.

36. Харченко В.П. и др. Лучевой пневмонит и пневмофиброз после комбинированного органосохраняющего лечения больных раком I стадии. *Рос. онкол. журн.* 1998; 4: 43–47.

37. Abid S.H., Malhotra V., Perry M.C. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr. Opin. Oncol.* 2001; 13: 242–248.

38. Arbetter K.R. et al. Radiation-induced pneumonitis in the “nonirradiated” lung. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74: 27–36.

39. de Fijter W.M. et al. Pulmonary damage after radiotherapy for breast cancer. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1999; 143(16): 833–836.

40. Воротынцева Н.С., Гольев С.С. Рентгенопульмонология: стратегия и тактика получения и анализа рентгеновского изображения в пульмонологии. М.: Мед. информ. агентство, 2009.

41. Ghafoori P. et al. Radiation-induced lung injury. Assessment, management, and prevention. *Oncology.* 2008; 22(1): 37–47.

42. Haston C.K. et al. Distinct loci influence radiation-induced alveolitis from fibrosing alveolitis in the mouse. *Cancer Res.* 2007; 67: 10796–10803.

43. Измайлов Т.Р. Методы оценки эффективности лучевой терапии периферического немелкоклеточного рака легкого и прогнозирования ее осложнений. *Вестн. Рос. науч. центра рентгенодиагностики.* 2008; 8. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v8/papers/izmailov_v8.htm.

44. Бардычев М.С., Переслегин И.А. Лучевые реакции и повреждение, их профилактика и лечение. В кн.: *Клиническая рентгенодиагностика* / под ред. Г.А. Зедгенидзе. М: Медицина, 1985. Т. 5. 90–113.

Информация об авторах

Квачева Юлия Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры судебной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; зав. лабораторией клинической радиационной иммуногематологии и патоморфологии ФГБУ «Государственный научный центр — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА; тел.: (495) 946-04-60; e-mail: ulia_kvacheva@mail.ru

Сперанская Александра Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 338-66-25; e-mail: a.spera@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8322-4509>)