

Постлучевое поражение легких при злокачественных новообразованиях органов грудной клетки: современное состояние проблемы, направления профилактики и реабилитации

И.Ю.Логинова , О.В.Каменская, С.О.Даниленко, А.С.Клинкава, С.С.Поротникова, А.А.Жеравин, С.Э.Красильников, А.М.Чернявский

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630055, Россия, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Резюме

Постлучевое поражение легких (ПЛПЛ) является одним из наиболее серьезных осложнений лучевой терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями органов грудной клетки. ПЛПЛ возникает в результате накопления дозы облучения в легочной ткани и может привести к развитию различных патологических изменений в легких, таких как фиброз, пневмонит и легочная гипертензия. При ПЛПЛ значительно снижается качество жизни пациента и ухудшается прогноз заболевания. **Целью** обзора литературных источников является анализ причин возникновения ПЛПЛ. Приводится описание основных клинических проявлений и методов диагностики, обсуждаются возможности лечения и профилактики данного осложнения. **Заключение.** За последние годы достигнут значительный прогресс в понимании многофакторных патофизиологических механизмов развития ПЛПЛ. Сохраняется необходимость дальнейшего изучения специфических прогностических факторов ПЛПЛ, заслуживают внимания неинвазивные методы диагностики функционального состояния респираторной системы. Перспективными направлениями будущих исследований представляются разработка индивидуального клинического мониторинга и мониторинга функции легких, специфических методов лечения, предотвращения и уменьшения последствий ПЛПЛ с целью создания единой системы профилактики и реабилитации ПЛПЛ в процессе комплексного лечения.

Ключевые слова: лучевая терапия, постлучевое поражение легких, функция внешнего дыхания.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121031300227-2.

© Логинова И.Ю. и соавт., 2024

Для цитирования: Логинова И.Ю., Каменская О.В., Даниленко С.О., Клинкава А.С., Поротникова С.С., Жеравин А.А., Красильников С.Э., Чернявский А.М. Постлучевое поражение легких при злокачественных новообразованиях органов грудной клетки: современное состояние проблемы, направления профилактики и реабилитации. *Пульмонология*. 2024; 34 (4): 471–477. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-471-477

Radiation-induced lung injury in malignant thoracic neoplasms: current state of the problem, trends in prevention and rehabilitation

Irina Yu. Loginova , Oksana V. Kamenskaya, Sergey O. Danilenko, Asya S. Klinkova, Svetlana S. Porotnikova, Alexander A. Zheravin, Sergey E. Krasilnikov, Alexander M. Chernyavsky

Federal State Budgetary Institution “Academician E.Meshalkin National Medical Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Rechkunovskaya 15, Novosibirsk, 630055, Russia

Abstract

Radiation-induced lung injury is one of the most serious complications of radiation therapy in patients with malignant thoracic neoplasms. It results from accumulation of radiation dose in the lung tissue and can lead to development of various pathological changes in the lungs, such as fibrosis, pneumonitis and pulmonary hypertension. Post-radiation lung injury can significantly reduce the patient's quality of life and worsen the prognosis. **Aim.** This literature review analyzes the causes of radiation-induced lung injury, describes the main clinical manifestations and diagnostic methods, and also discusses the possibilities of treatment and prevention of this complication. **Conclusion.** In recent years, significant progress has been made in understanding the multifactorial pathophysiological mechanisms of radiation-induced lung injury. There is still a need for further studies of the specific prognostic factors. Non-invasive methods to diagnose the functional state of the respiratory system also deserve attention. Promising areas of future research and development include individual clinical monitoring and monitoring of lung function, specific methods of treatment, prevention and reduction of the consequences of radiation-induced lung injury. Development in this areas will help to create a unified system of prevention and rehabilitation of radiation-induced lung injury as part of complex treatment.

Key words: radiation therapy, radiation-induced lung injury, external respiratory function.

Conflict of interest. No conflict of interest is declared by the authors.

Funding. This work was carried out as part of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation No.121031300227-2.

© Loginova I.Yu. et al., 2024

For citation: Loginova I.Yu., Kamenskaya O.V., Danilenko S.O., Klinkova A.S., Porotnikova S.S., Zheravin A.A., Krasilnikov S.E., Chernyavsky A.M. Radiation-induced lung injury in malignant thoracic neoplasms: current state of the problem, trends in prevention and rehabilitation. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (4): 471–477 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-471-477

Злокачественные новообразования (ЗНО) органов грудной клетки (ОГК) занимают лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности населения Российской Федерации и в мире [1, 2]. Среди пациентов мужского пола преобладают ЗНО бронхов и легких, у женщин — рак молочной железы [1, 2]. При терапии больных неотъемлемым компонентом является лучевая терапия (ЛТ). Эффективность ЛТ при ЗНО ОГК подтверждена результатами многих исследований. При использовании данного метода лечения значительно снижается риск локального / регионального рецидива и повышается выживаемость пациентов [3–6], однако несмотря на это, полностью исключить влияние облучения на здоровые окружающие ткани невозможно. При облучении ОГК в случае таких заболеваний как рак легкого, заболевания средостения, рак молочной железы, лучевую нагрузку получают легкие и сердце. Ухудшается ситуация при наличии у пациентов со ЗНО коморбидной патологии, особенно хронических заболеваний респираторной и сердечно-сосудистой систем.

Целями работы явились анализ причин возникновения постлучевого поражения легких (ПЛПЛ), описание основных клинических проявлений и методов диагностики, а также обсуждение возможностей лечения и профилактики данного осложнения.

Определение и клиническая картина

ПЛПЛ — это общий термин, обозначающий повреждение легких, вызванное ионизирующим излучением [7]. Ранний воспалительный ответ легочной ткани известен как радиационно-индуцированный пневмонит (РИП), в отличие от термина «пневмония», обычно относящегося к состоянию, вызванному инфекционным агентом. РИП обычно возникает в течение первых 3 мес. после ЛТ ЗНО (1–6 мес.), следовательно, может быть классифицирован как подострое повреждение, связанное с инфильтрацией иммунных эффекторных клеток, таких как нейтрофилы, моноциты, макрофаги, и высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов [7]. Напротив, радиационно-индуцированный фиброз легких (РИФЛ) является поздним хроническим осложнением ЛТ, которое может привести к одышке и снижению дыхательной функции [8].

Проявления РИП могут различаться — от субклинических рентгенологических данных до угрожающего жизни заболевания, при котором требуется госпитализация. Наиболее распространенными симптомами являются общая усталость, сухой непродуктивный кашель (редко с кровохарканьем), одышка (от легкой до сильной), лихорадка (обычно умеренная), иногда боль в плевре. Если объем повреждения легкого достаточно велик, разрыв может привести к дыхательной недостаточности. Обширная ПЛПЛ может

проявляться прогрессирующей одышкой, развитием легочной гипертензии и «легочного сердца», включая возможный летальный исход [9, 10].

Поскольку симптомы часто нетипичны, для установления диагноза ПЛПЛ *A.N. Hanania et al.* [11] рекомендует сначала подтвердить временную связь с предшествующей ЛТ ЗНО, а затем исключить другие возможные причины, такие как острая инфекция, прогрессирование онкологического процесса, обострение сердечных или легочных заболеваний, тромбоэмболия легочной артерии и системный пневмонит, вызванный бактериальными агентами. В целях исключения перечисленных патологий рекомендовано проведение тщательного клинического обследования с электрокардиографией и эхокардиографией, а также оценкой данных компьютерной томографии ОГК на предмет типичных изменений (фиброза) [7, 10]. Имеются данные [7], что уровни С-реактивного белка и лейкоцитов в крови обычно существенно не отличаются при бактериальной инфекции, поэтому только по общеклиническому анализу крови диагностировать состояние невозможно. Согласно данным *Z. Wang et al.*, для дифференциальной диагностики важно определять уровни прокальцитонина в сыворотке крови, поскольку они остаются более низкими, чем при бактериальной пневмонии [12]. В клинических испытаниях используются некоторые новые маркеры, такие как уровень муциноподобного гликопротеина *Кребс фон ден Лунген-6* (*Krebs von den Lungen 6* — KL-6) в сыворотке крови, продуцируемый пневмоцитами 2-го типа, или сывороточный сурфактантный белок-D, поскольку они коррелируют с симптоматическим РИП [13].

Эпидемиология

Из-за различных клинико-рентгенологических проявлений РИП и трудностей точной диагностики во многих случаях в литературе встречается широкий диапазон показателей заболеваемости, которые варьируются от 5 до 58 % у пациентов с раком легкого [14].

С совершенствованием методов доставки излучения частота РИП снижается следующим образом:

- 30–35 % — при статической 3D-ЛТ при любом симптоматическом пневмоните G2⁺ (≥ 2-й степени);
- 24–34 % — при ЛТ с модуляцией интенсивности (*Intensity-Modulated RadioTherapy* — IMRT) / объемно-дуговых методах (*Volumetric Modulated Arc Therapy* — VMAT);
- 9,4 % — при стереотаксической объемной ЛТ (*Stereotactic Body Radiation Therapy* — SBRT);
- < 5 % — при протонной терапии [9, 15].

При использовании современных методов ЛТ значительно снижаются, в частности, самые высокие уровни токсичности. По данным предыдущих исследований с участием пациентов с немелкоклеточным

раком легких III стадии, последовательно прошедших консолидацию с дурвалумабом, частота пневмонита G3⁺ составила 7 % (34 % — при G2⁺) [6]. Аналогичным образом *X. Hu et al.* сообщает о G3⁺-пневмоните у 1 % пациентов, а *T. Shintani et al.* [16] — у 5 % (35 % — при G2⁺). Хотя протонная терапия кажется многообещающей в снижении РИП, необходимо прямое сравнение с современными фотонными методами [15]. Реже сообщается о позднем РИФЛ при использовании IMRT — около 30 % (G1) и единичных случаях — G3⁺ [17].

M. Konkol et al. [7] описаны следующие основные факторы риска:

- хроническая обструктивная болезнь легких и интерстициальные болезни легких;
- возраст старше 65 лет;
- курение;
- расположение опухоли в средней или нижней части легкого;
- дозозависимый эффект ЛТ;
- наличие сопутствующего заболевания (хирургического, химиотерапевтического, гормонального и т. п.).

Стоит подчеркнуть, что по результатам многих работ «год приема пациента» (или аналогичный) упоминается как независимый фактор риска легочной токсичности, что доказывает важность опыта лечебного центра и кривой обучения при внедрении любого нового метода в медицине [15, 18].

Патогенез состояния

Патобиология ПЛПЛ сложна и остается не до конца изученной. Однако имеются данные о вовлечении

стимулируемой ионизирующим излучением активации эволюционно консервативных воспалительных путей, включая рецепторы распознавания патогена, такие как семейство *Toll*-подобных рецепторов [8, 19]. Опосредованное ионизирующим излучением воспаление вызывает повышенную лейкоцитарную инфильтрацию, повышенную проницаемость эндотелиальных и эпителиальных барьеров легких и увеличение циркулирующих концентраций множества воспалительных цитокинов и факторов роста, событий, связанных как с развитием, так и с тяжестью лучевого повреждения [20, 21]. Кроме того, воспаление, стимулированное ионизирующим излучением, является ключевым фактором фиброгенеза [20, 22, 23], превращения фибробластов в миофибробласты и избыточного отложения коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса (см. рисунок).

С точки зрения молекулярной биологии выявлено несколько генетических паттернов развития ПЛПЛ. *Z. Yan et al.* [24] предоставлены убедительные доказательства того, что ионизирующее излучение вызывает снижение уровня *miR-486-3p*. Предполагается, что это вызвано увеличением фактора, ингибирующего транскрипцию гена *BCL6*. Также продемонстрировано, что *miR-486-3p* ингибирует процесс эпителиально-мезенхимального перехода путем угнетения экспрессии его целевого гена *Snail*, таким образом облегчая ПЛПЛ. Хотя по данным этого исследования и продемонстрировано, что изменения в оси *BCL6 / miR-486-3p / Snail* индуцируют эпителиально-мезенхимальный переход и способствуют образованию ПЛПЛ, оно все еще далеко от выяснения истинного механизма изучаемого процесса.

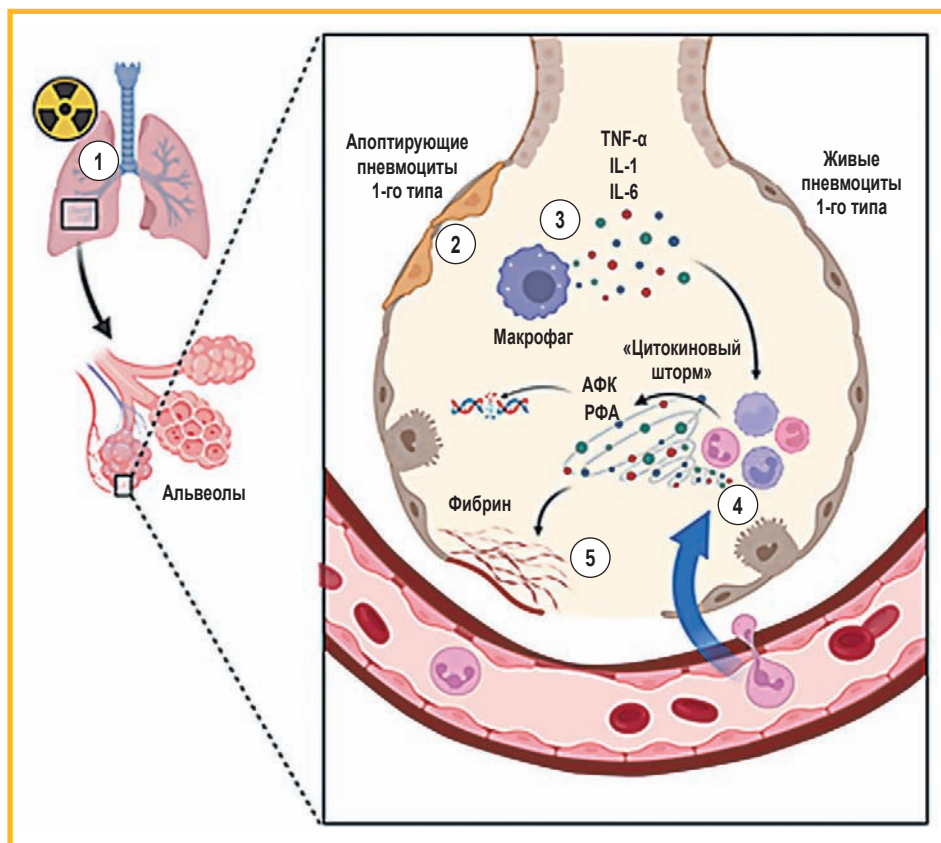


Рисунок. Патогенез постлучевого поражения легких: 1 — воздействие ионизирующего излучения; 2 — апоптоз клеток, активация местного иммунитета; 3 — активация макрофагов, выброс цитокинов; 4 — запуск клеточного иммунного ответа, выброс активных форм кислорода и азота; 5 — развитие фиброза
Примечание: TNF-α — фактор некроза опухоли-α; IL — интерлейкин; АФК — активные формы кислорода; РФА — реактивные формы азота.

Figure. Pathogenesis of radiation-induced lung injury: 1 — Exposure to ionizing radiation; 2 — Cell apoptosis, activation of local immunity; 3 — Activation of macrophages, release of cytokines; 4 — Triggering the cellular immune response, release of reactive oxygen species and nitrogen; 5 — The development of fibrosis

Диагностика

Клиническая диагностика ПЛПЛ непростая, т. к. у большинства пациентов симптомы минимальны, неспецифичны, требуется длительный период наблюдения [11, 25].

Проявления РИП могут различаться от субклинических рентгенографических признаков до угрожающего жизни заболевания, при котором требуется госпитализация. Наиболее частыми симптомами являются общая усталость, сухой непродуктивный кашель, одышка, лихорадка (обычно умеренная), иногда — плевральные боли [7]. Если объем повреждений легкого достаточно велик, то РИФЛ может привести к дыхательной недостаточности. Обширный РИФЛ может проявляться прогрессирующей одышкой, развитием легочной гипертензии и *cor pulmonale*, включая возможный фатальный сценарий [26].

Рентгенологические признаки поражения легких не всегда соответствуют клиническим симптомам. Кроме того, лучевые методы диагностики имеют ряд ограничений по показаниям и частоте применения. Основные признаки, обнаруживаемые по данным компьютерной томографии ОГК, следующие:

- уплотнения по типу «матового стекла»;
- участки консолидации легочной ткани;
- тракционные бронхоэктазы [7, 27].

На более поздних стадиях, примерно через 12 мес. после ЛТ, выявляется фиброз легких — нарушение архитектоники легкого, уменьшение его объема, тракционные бронхоэктазы [7, 14, 27].

Нарушения легочной вентиляции, измеряемые с помощью спирометрии и бодиплетизмографии, а также нарушения газообмена, определяемые при проведении теста диффузионной способности легких, указываются как прогностические факторы РИП [28, 29]. Легкое не является однородным органом, при этом у больных раком легкого в ответ на ЛТ происходят отчетливые изменения в различных функциональных областях [18, 30]. После ЛТ умеренное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) может свидетельствовать о незначительном развитии бронхиальной обструкции вследствие отека тканей. Снижение форсированной жизненной емкости и общей емкости легких свидетельствуют о некоторой степени ригидности легких, поскольку оба показателя являются индикаторами легочного комплаенса. По мере облучения больших объемов возникает более значительное снижение общей емкости легких и впоследствии — скоростных показателей функции внешнего дыхания. Снижение диффузионной способности легких после ЛТ, вероятно, относится к интерстициальному повреждению легочной ткани и нарушению газообмена через альвеолокапиллярную мембрану [31]. По данным перспективного исследования с участием больных неметастатическим раком легкого оценивалась функция легких с помощью широкого спектра легочных тестов. Показано, что снижение исходного $ОФВ_1$ ($p = 0,02$) и диффузионной способности легких ($p = 0,02$), а также увеличение фракции выдыхаемого оксида азота ($p = 0,04$) корре-

лируют с развитием РИП [32]. Следует отметить, что снижение функции легких наблюдается до появления симптомов у пациентов с радиационно-индуцированным поражением легких. Легочные функциональные тесты оказались полезными инструментами для раннего выявления изменений легочной ткани, вызванных ионизирующим излучением, однако при этом требуется дальнейшее изучение [33, 34].

Перспективные направления профилактики

K. Tsoyi et al. [35] также описывается важная роль синдекана-2 в профилактике развития РИФЛ и ингибировании активации фибробластов через CD148-ассоциированный PI3K / Akt / ROCK-путь. Синдеканы — семейство 4 трансмембранных гепаран-сульфатных протеогликанов, которые экспрессируются во многих типах клеток и могут играть защитную роль при легочном фиброзе [36]. Согласно данным, полученным экспериментальным путем на мышах, гиперэкспрессия синдекана-2 обладает протективным эффектом через индукцию пролиферации фибробластов и их дифференциацию в миофибробласты при различных вариантах РИФЛ, при этом отмечено повышение выживаемости трансгенных лабораторных животных.

Описанные механизмы развития ПЛПЛ создают обширную сеть мишеней, при воздействии на которые можно подавить процесс повреждения легких. Однако достоверной эффективности существующих экспериментальных и клинических методов лечения, нейтрализующих провоспалительные цитокины в качестве стратегии уменьшения ПЛПЛ, индуцированного ионизирующим излучением, не показано [11]. По результатам эксперимента по использованию человеческого никотинамидфосфорибозилтрансферазы (eNAMPT)-нейтрализующего моноклонального антитела в качестве терапевтической стратегии для значительного снижения тяжести ПЛПЛ путем подавления TGF- β -, IL-1 β и опосредованных активными формами кислорода фиброгенных сигнальных путей *A. Garcia et al.* [37] на мышах и макаках доказано, что внеклеточная eNAMPT имеет корреляции с тяжестью течения ПЛПЛ.

Описаны различные стратегии профилактики и лечения фиброза легких, в т. ч. биологическая терапия и противовоспалительные агенты, в т. ч. глюкокортикостероиды [38]. Однако стоит отметить, что проводились исследования идиопатического легочного фиброза, при этом существенного улучшения качества жизни пациентов не показано. Таким образом, поиск эффективных противовоспалительных стратегий для уменьшения частоты и тяжести ПЛПЛ по-прежнему остается актуальным.

Заключение

ПЛПЛ у пациентов с ЗНО ОГК является распространенным, но малоизученным побочным эффектом ЛТ, осложняющим клиническое течение основного заболевания и ухудшающим качество жизни пациента. За последние годы достигнут значительный прогресс

в понимании многофакторных патофизиологических механизмов развития РИП и РИФЛ, определены факторы риска данных состояний. Однако сохраняется необходимость дальнейшего изучения специфических прогностических факторов ПЛПЛ, заслуживают внимания неинвазивные методы диагностики функционального состояния респираторной системы. Перспективными направлениями будущих исследований представляются разработка индивидуального клинического мониторинга и мониторинга функции легких, специфических методов лечения, предотвращения и уменьшения последствий ПЛПЛ у пациентов с ЗНО ОГК с целью создания единой системы профилактики и реабилитации ПЛПЛ в процессе комплексного лечения.

Литература

1. Фаттахов Т., Миронова А., Пянкова А.И., Шахзадова А.О. Смертность от новообразований в России в 1965–2019: основные структурные изменения и тенденции. *Сибирский онкологический журнал*. 2021; 20 (4): 5–20. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-5-20.
2. Cancer Today: International Association of Cancer Registries (IACR). 2020. Cancer fact sheet: all cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/en>
3. Franceschini D., Comito T., Di Gallo A. et al. Stereotactic body radiation therapy for lung and liver oligometastases from breast cancer: toxicity data of a prospective non-randomized phase II trial. *Curr. Oncol.* 2022; 29 (10): 7858–7867. DOI: 10.3390/CURRONCOL29100621.
4. Polgár C., Kahán Z., Ivanov O. et al. Radiotherapy of breast cancer – professional guideline 1st central-eastern European professional consensus statement on breast cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 2022; 28: 1610378. DOI: 10.3389/pore.2022.1610378.
5. Гоголин Д.В., Гулидов И.А., Медведева К.Е. И др. Нетрадиционные режимы фракционирования в лечении неоперабельного рака легкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2019; 18 (4): 21–26. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-21-26.
6. Сычева М.Г., Грушина Т.И. Фармакотерапия радиационно-индуцированных повреждений легких у онкологических больных. *Пульмонология*. 2013; (5): 57–60. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-57-60.
7. Konkol M., Śniatała P., Milecki P. Radiation-induced lung injury – what do we know in the era of modern radiotherapy? *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2022; 27 (3): 552–565. DOI: 10.5603/RPOR.A2022.0046.
8. Straub J.M., New J., Hamilton C.D. et al. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2015; 141 (11): 1985–1994. DOI: 10.1007/S00432-015-1974-6.
9. Käsman L., Dietrich A., Staab-Weijnitz C.A. et al. Radiation-induced lung toxicity – cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. *Radiat. Oncol.* 2020; 15 (1). DOI: 10.1186/S13014-020-01654-9.
10. Podlesnikar T., Berlot B., Dolenc J. et al. Radiotherapy-induced cardiotoxicity: the role of multimodality cardiovascular imaging. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 887705. DOI: 10.3389/FCVM.2022.887705.
11. Hanania A.N., Mainwaring W., Ghebre Y.T. et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest*. 2019; 156 (1): 150–162. DOI: 10.1016/J.CHEST.2019.03.033.
12. Wang Z., Huo B., Wu Q. et al. The role of procalcitonin in differential diagnosis between acute radiation pneumonitis and bacterial pneumonia in lung cancer patients receiving thoracic radiotherapy. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 2941. DOI: 10.1038/s41598-020-60063-w.
13. Zhong D., Wu C., Bai J. et al. Comparative diagnostic efficacy of serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant D for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (16): e19695. DOI: 10.1097/MD.00000000000019695.
14. 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.
15. Liao Z., Lee J.J., Komaki R. et al. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (18): 1813–1822. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.0720.
16. Shintani T., Kishi N., Matsuo Y. et al. Incidence and risk factors of symptomatic radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy and consolidation durvalumab. *Clin. Lung Can.* 2021; 22 (5): 401–410. DOI: 10.1016/J.CLCC.2021.01.017.
17. Hu X., Bao Y., Xu Y. et al. Final report of a prospective randomized study on thoracic radiotherapy target volume for limited-stage small cell lung cancer with radiation dosimetric analyses. *Cancer*. 2020; 126 (4): 840–849. DOI: 10.1002/CNCR.32586.
18. Schytte T., Bentzen S.M., Brink C., Hansen O. Changes in pulmonary function after definitive radiotherapy for NSCLC. *Radiother. Oncol.* 2015; 117 (1): 23–28. DOI: 10.1016/J.RADONC.2015.09.029.
19. Huang Y., Zhang W., Yu F., Gao F. The cellular and molecular mechanism of radiation-induced lung injury. *Med. Scie. Monit.* 2017; 23: 344–3450. DOI: 10.12659/MSM.902353.
20. 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.
21. Bime C., Casanova N.G., Nikolich-Zugich J. et al. Strategies to DAMPEN COVID-19-mediated lung and systemic inflammation and vascular injury. *Trans. Res.* 2021; 232: 37–48. DOI: 10.1016/J.TRSL.2020.12.008.
22. Cytlak U.M., Dyer D.P., Honeychurch J. et al. Immunomodulation by radiotherapy in tumour control and normal tissue toxicity. *Nat. Rev. Immunol.* 2022; 22 (2): 124–138. DOI: 10.1038/S41577-021-00568-1.
23. Wang T., Mathew B., Wu X. et al. Nonmuscle myosin light chain kinase activity modulates radiation-induced lung injury. *Pulm. Circ.* 2016; 6 (2): 234–239. DOI: 10.1086/686491.
24. Yan Z., Ao X., Liang X. et al. Transcriptional inhibition of miR-486-3p by BCL6 upregulates Snail and induces epithelial-mesenchymal transition during radiation-induced pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 104. DOI: 10.1186/S12931-022-02024-7.
25. Sato H., Ebi J., Tamaki T. Incidence of organizing pneumonia after whole-breast radiotherapy for breast cancer, and risk factor analysis. *J. Radiat. Res.* 2018; 59 (3): 298–302. DOI: 10.1093/JRR/RRY001.
26. Giuranno L., Ient J., De Ruysscher D., Vooijs M.A. Radiation-induced lung injury (RILI). *Front. Oncol.* 2019; 9: 877. DOI: 10.3389/fonc.2019.00877.
27. Benveniste M.F., Gomez D., Carter B.W. et al. Recognizing radiation therapy-related complications in the chest. *Radiographics*. 2019; 39 (2): 344–366. DOI: 10.1148/rg.2019180061.
28. Linam J.M., Madtes D., Chow L. et al. The relationship between pulmonary function metrics and radiation-induced lung injury. *J. Solid Tumors*. 2012; 3 (1): 6–13. DOI: 10.5430/jst.v3n1p6.
29. Torre-Bouscoulet L., Muñoz-Montaño W.R., Martínez-Briseño D. et al. Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung cancer. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 72. DOI: 10.1186/s12931-018-0775-2.
30. Yuan S.T., Frey K.A., Gross M.D. et al. Changes in global function and regional ventilation and perfusion on SPECT during the course of radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82 (4): e631–638. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.044.
31. Rawat S., Kumar G., Puri A. et al. Correlation of six-minute walk test, pulmonary function test and radiation pneumonitis in the management of carcinoma of oesophagus: a prospective pilot study. *J. Radiother. Pract.* 2011; 10 (3): 191–199. DOI: 10.1017/S146039691000035X.
32. Torre-Bouscoulet L., Arroyo-Hernández M., Martínez-Briseño D. et al. Longitudinal evaluation of lung function in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018; 101 (4): 910–918. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.014.
33. Claude L., Pêrol D., Ginestet C. et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-

- cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. *Radiother. Oncol.* 2004; 71 (2): 175–181. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.02.005.
34. Wang J., Cao J., Yuan S. et al. Poor baseline pulmonary function may not increase the risk of radiation-induced lung toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85 (3): 798–804. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.06.040.
 35. Tsoyi K., Chu S.G., Patino-Jaramillo N.G. et al. Syndecan-2 attenuates radiation-induced pulmonary fibrosis and inhibits fibroblast activation by regulating PI3K/Akt/ROCK pathway via CD148. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2018; 58 (2): 208–215. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0088OC.
 36. Woods A. Syndecans: transmembrane modulators of adhesion and matrix assembly. *J. Clin. Invest.* 2001; 107 (8): 935–941. DOI: 10.1172/JCI12802.
 37. Garcia A.N., Casanova N.G., Kempf C.L. et al. eNAMPT is a novel damage-associated molecular pattern protein that contributes to the severity of radiation-induced lung fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2022; 66 (5): 497–509. DOI: 10.1165/RCMB.2021-0357OC.
 38. Zhao W., Wang L., Wang Y. et al. Injured endothelial cell: a risk factor for pulmonary fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (10): 8749. DOI: 10.3390/ijms24108749.
- Поступила: 31.08.23**
Принята к печати: 24.04.24
- ## References
1. Fattakhov T.A., Mironova A.A., Pyankova A.I., Shahzadova A.O. [Cancer mortality in Russia for the period of 1965–2019: main structural changes and trends]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2021; 20 (4): 5–20. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-4-5-20 (in Russian).
 2. Cancer Today: International Association of Cancer Registries (IACR). 2020. Cancer fact sheet: all cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/en>
 3. Franceschini D., Comito T., Di Gallo A. et al. Stereotactic body radiation therapy for lung and liver oligometastases from breast cancer: toxicity data of a prospective non-randomized phase II trial. *Curr. Oncol.* 2022; 29 (10): 7858–7867. DOI: 10.3390/CURRONCOL29100621.
 4. Polgár C., Kahán Z., Ivanov O. et al. Radiotherapy of breast cancer – professional guideline 1st central-eastern European professional consensus statement on breast cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 2022; 28: 1610378. DOI: 10.3389/pore.2022.1610378.
 5. Gogolin D.V., Gulidov I.A., Medvedeva K.E. et al. [Unconventional fractionation radiotherapy regimens in treatment of inoperable lung cancer]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2019; 18 (4): 21–26. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-21-26 (in Russian).
 6. Sycheva M.G., Grushina T.I. [Pharmacotherapy of radiation-induced pulmonary lesions in oncologic patients]. *Pul'monologiya.* 2013; (5): 57–60. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-57-60 (in Russian).
 7. Konkol M., Śniatała P., Milecki P. Radiation-induced lung injury – what do we know in the era of modern radiotherapy? *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2022; 27 (3): 552–565. DOI: 10.5603/RPOR.A2022.0046.
 8. Straub J.M., New J., Hamilton C.D. et al. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2015; 141 (11): 1985–1994. DOI: 10.1007/S00432-015-1974-6.
 9. Käsmann L., Dietrich A., Staab-Weijnitz C.A. et al. Radiation-induced lung toxicity – cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. *Radiat. Oncol.* 2020; 15 (1). DOI: 10.1186/S13014-020-01654-9.
 10. Podlesnikar T., Berlot B., Dolenc J. et al. Radiotherapy-induced cardiotoxicity: the role of multimodality cardiovascular imaging. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 887705. DOI: 10.3389/FCVM.2022.887705.
 11. Hanania A.N., Mainwaring W., Ghebre Y.T. et al. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest.* 2019; 156 (1): 150–162. DOI: 10.1016/J.CHEST.2019.03.033.
 12. Wang Z., Huo B., Wu Q. et al. The role of procalcitonin in differential diagnosis between acute radiation pneumonitis and bacterial pneumonia in lung cancer patients receiving thoracic radiotherapy. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 2941. DOI: 10.1038/s41598-020-60063-w.
 13. Zhong D., Wu C., Bai J. et al. Comparative diagnostic efficacy of serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant D for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (16): e19695. DOI: 10.1097/MD.00000000000019695.
 14. 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.
 15. Liao Z., Lee J.J., Komaki R. et al. Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (18): 1813–1822. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.0720.
 16. Shintani T., Kishi N., Matsuo Y. et al. Incidence and risk factors of symptomatic radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy and consolidation durvalumab. *Clin. Lung Can.* 2021; 22 (5): 401–410. DOI: 10.1016/J.CLLC.2021.01.017.
 17. Hu X., Bao Y., Xu Y. et al. Final report of a prospective randomized study on thoracic radiotherapy target volume for limited-stage small cell lung cancer with radiation dosimetric analyses. *Cancer.* 2020; 126 (4): 840–849. DOI: 10.1002/CNCR.32586.
 18. Schytte T., Bentzen S.M., Brink C., Hansen O. Changes in pulmonary function after definitive radiotherapy for NSCLC. *Radiother. Oncol.* 2015; 117 (1): 23–28. DOI: 10.1016/J.RADONC.2015.09.029.
 19. Huang Y., Zhang W., Yu F., Gao F. The cellular and molecular mechanism of radiation-induced lung injury. *Med. Scie. Monit.* 2017; 23: 344–3450. DOI: 10.12659/MSM.902353.
 20. Lierova A., Jelicova M., Nemcova M. et al. Cytokines and radiation-induced pulmonary injuries. *J. Radiat. Res.* 2018; 59 (6): 709–753. DOI: 10.1093/JRR/RRY067.
 21. Bime C., Casanova N.G., Nikolich-Zugich J. et al. Strategies to DAMPen COVID-19-mediated lung and systemic inflammation and vascular injury. *Trans. Res.* 2021; 232: 37–48. DOI: 10.1016/J.TRSL.2020.12.008.
 22. Cytlak U.M., Dyer D.P., Honeychurch J. et al. Immunomodulation by radiotherapy in tumour control and normal tissue toxicity. *Nat. Rev. Immunol.* 2022; 22 (2): 124–138. DOI: 10.1038/S41577-021-00568-1.
 23. Wang T., Mathew B., Wu X. et al. Nonmuscle myosin light chain kinase activity modulates radiation-induced lung injury. *Pulm. Circ.* 2016; 6 (2): 234–239. DOI: 10.1086/686491.
 24. Yan Z., Ao X., Liang X. et al. Transcriptional inhibition of miR-486-3p by BCL6 upregulates Snail and induces epithelial-mesenchymal transition during radiation-induced pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 104. DOI: 10.1186/S12931-022-02024-7.
 25. Sato H., Ebi J., Tamaki T. Incidence of organizing pneumonia after whole-breast radiotherapy for breast cancer, and risk factor analysis. *J. Radiat. Res.* 2018; 59 (3): 298–302. DOI: 10.1093/JRR/RRY001.
 26. Giuranno L., Ient J., De Ruyscher D., Vooijs M.A. Radiation-induced lung injury (RILI). *Front. Oncol.* 2019; 9: 877. DOI: 10.3389/fonc.2019.00877.
 27. Benveniste M.F., Gomez D., Carter B.W. et al. Recognizing radiation therapy-related complications in the chest. *Radiographics.* 2019; 39 (2): 344–366. DOI: 10.1148/rg.2019180061.
 28. Linam J.M., Madtes D., Chow L. et al. The relationship between pulmonary function metrics and radiation-induced lung injury. *J. Solid Tumors.* 2012; 3 (1): 6–13. DOI: 10.5430/jst.v3n1p6.
 29. Torre-Bouscoulet L., Muñoz-Montañón W.R., Martínez-Briseño D. et al. Abnormal pulmonary function tests predict the development of radiation-induced pneumonitis in advanced non-small cell lung cancer. *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 72. DOI: 10.1186/s12931-018-0775-2.
 30. Yuan S.T., Frey K.A., Gross M.D. et al. Changes in global function and regional ventilation and perfusion on SPECT during the course of radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82 (4): e631–638. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.07.044.
 31. Rawat S., Kumar G., Puri A. et al. Correlation of six-minute walk test, pulmonary function test and radiation pneumonitis in the management of carcinoma of oesophagus: a prospective pilot study. *J. Radiother. Pract.* 2011; 10 (3): 191–199. DOI: 10.1017/S146039691000035X.
 32. Torre-Bouscoulet L., Arroyo-Hernández M., Martínez-Briseño D. et al. Longitudinal evaluation of lung function in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018; 101 (4): 910–918. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.014.
 33. Claude L., Pérol D., Ginestet C. et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in

non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. *Radiother. Oncol.* 2004; 71 (2): 175–181. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.02.005.

34. Wang J., Cao J., Yuan S. et al. Poor baseline pulmonary function may not increase the risk of radiation-induced lung toxicity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85 (3): 798–804. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.06.040.
35. Tsoyi K., Chu S.G., Patino-Jaramillo N.G. et al. Syndecan-2 attenuates radiation-induced pulmonary fibrosis and inhibits fibroblast activation by regulating PI3K/Akt/ROCK pathway via CD148. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2018; 58 (2): 208–215. DOI: 10.1165/rncmb.2017-0088OC.

36. Woods A. Syndecans: transmembrane modulators of adhesion and matrix assembly. *J. Clin. Invest.* 2001; 107 (8): 935–941. DOI: 10.1172/JCI12802.
37. Garcia A.N., Casanova N.G., Kempf C.L. et al. eNAMPT is a novel damage-associated molecular pattern protein that contributes to the severity of radiation-induced lung fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2022; 66 (5): 497–509. DOI: 10.1165/RCMB.2021-0357OC.
38. Zhao W., Wang L., Wang Y. et al. Injured endothelial cell: a risk factor for pulmonary fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (10): 8749. DOI: 10.3390/ijms24108749.

Received: August 31, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Логинава Ирина Юрьевна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: i_loginova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3219-0107>)

Irina Yu. Loginova, Candidate of Biology, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Physiology, Research Department of Anesthesiology and Reanimatology, Federal State Budgetary Institution “Academician E. Meshalkin National Medical Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: i_loginova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3219-0107>)

Каменская Оксана Васильевна — д. м. н., заведующая лабораторией клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8488-0858>)

Oksana V. Kamenskaya, Doctor of Medicine, Head of the Laboratory of Clinical Physiology, Research Department of Anesthesiology and Reanimatology, Federal State Budgetary Institution “Academician E. Meshalkin National Medical Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8488-0858>)

Даниленко Сергей Олегович — младший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: danilenko_s@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0887-0946>)

Sergey O. Danilenko, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Physiology, Research Department of Anesthesiology and Reanimatology, Federal State Budgetary Institution “Academician E. Meshalkin National Medical Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: danilenko_s@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0887-0946>)

Клинова Ася Станиславовна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: a_klinkova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-930X>)

Asya S. Klinkova, Candidate of Medicine, Researcher, Laboratory of clinical physiology, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Federal State Budgetary Institution “Academician E. Meshalkin National Medical

Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: a_klinkova@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2845-930X>)

Поротникова Светлана Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии научно-исследовательского отдела анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: porotnikova_s@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0061-2205>)

Svetlana S. Porotnikova, Junior Researcher, Laboratory of clinical physiology, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Federal State Budgetary Institution “Academician E. Meshalkin National Medical Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: porotnikova_s@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0061-2205>)

Жеравин Александр Александрович — к. м. н., ведущий научный сотрудник Института онкологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-40; e-mail: a_zheravin@meshalkin.ru

Alexander A. Zheravin, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Institute of Oncology and Neurosurgery, Federal State Budgetary Institution “Academician E. Meshalkin National Medical Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 347-60-40; e-mail: a_zheravin@meshalkin.ru

Красильников Сергей Эдуардович — д. м. н., директор Института онкологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-40; e-mail: krasilnikov_s@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8366-6083>)

Sergey E. Krasilnikov, Doctor of Medicine, Director, Institute of Oncology and Neurosurgery, Federal State Budgetary Institution “Academician E. Meshalkin National Medical Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 347-60-40; e-mail: krasilnikov_s@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8366-6083>)

Чернявский Александр Михайлович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-40; e-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>)

Alexander M. Chernyavsky, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences, Director, Federal State Budgetary Institution “Academician E. Meshalkin National Medical Research Center”, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 347-60-40; e-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>)

Участие авторов

Каменская О.В., Логинава И.Ю. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование рукописи
Логинава И.Ю., Даниленко С.О., Клинова А.С., Поротникова С.С., Жеравин А.А. — сбор и обработка материала
Логинава И.Ю., Даниленко С.О. — написание текста статьи
Красильников С.Э., Чернявский А.М. — редактирование и финальное утверждение рукописи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu. — concept and design of the study, manuscript editing
Loginova I.Yu., Danilenko S.O., Klinkova A.S., Porotnikova S.S., Zheravin A.A. — collection and processing of the material
Loginova I.Yu., Danilenko S.O. — writing the text of the article
Krasilnikov S.E., Chernyavsky A.M. — editing and final approval of the manuscript.

All authors have made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.