

Лучевые повреждения органов и тканей: механизмы возникновения, методы их профилактики и лечения

Д. А. Балаева^{1,2}, Д. С. Романов¹⁻³, О. П. Трофимова^{4,5}, З. З. Гаджибабаева¹, Ю. Ю. Горчак¹, Г. А. Гаряев²

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» ОАО «РЖД», Москва, Россия;

³ООО «Центр инновационных медицинских технологий», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В современной медицине метод лучевой терапии (ЛТ) представляет собой один из основных способов лечения онкологических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 70% пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями нуждаются в проведении ЛТ на том или ином этапе лечения. Разработка и совершенствование методов ранней диагностики злокачественных опухолей, развитие мультимодальной терапии онкологических больных, включающей хирургическое вмешательство, новые схемы лекарственного лечения, современные методики конформной 3D-ЛТ и протонной терапии позволили достоверно улучшить результаты лечения больных, повысить продолжительность их жизни. Современная ЛТ – высокотехнологичная цепь последовательного использования сложных технических приборов, математических расчетов для разрушения опухоли без оказания негативного влияния на окружающие нормальные ткани. У некоторых больных развиваются лучевые повреждения нормальных органов и тканей, которые снижают качество их жизни. Профилактика их возникновения и лечение являются актуальными проблемами современной онкологии. В статье рассматриваются патогенез и механизм развития общих и местных лучевых реакций, а также методы лечения и профилактики некоторых из них. Для систематического обзора в процессе поиска информации использованы три электронные базы данных, включая PubMed, Cochrane и Embase, а также работы российских радиотерапевтов.

Ключевые слова: лучевая терапия, побочные эффекты лучевой терапии, лучевой ректит, лучевой миелит, лучевой цистит, лучевая алопеция, пневмофиброз, лучевой пневмонит, лучевой эзофагит, лучевой гепатит, лучевой дерматит

Для цитирования: Балаева Д. А., Романов Д. С., Трофимова О. П., Гаджибабаева З. З., Горчак Ю. Ю., Гаряев Г. А. Лучевые повреждения органов и тканей: механизмы возникновения, методы их профилактики и лечения. Современная Онкология. 2023;25(4):504–512.

DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202572

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) – это метод лечения ионизирующим излучением (ИИ), в результате чего происходит передача его энергии в ткани человека, которая длится доли секунды и приводит к цепи биофизических, морфологических и функциональных изменений в клетках и тканях. ЛТ применяют в лечении больных онкологическими заболеваниями уже более 125 лет.

ЛТ больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) можно использовать как этап комплексного или комбинированного лечения с радикальной или паллиативной целью. В зависимости от целей лечения, локализации опухоли, стадии заболевания применяют различные способы ЛТ: дистанционную ЛТ, брахитерапию (внутриканевую, внутрисполостную, аппликационную), внутреннее облучение (¹³¹I, ⁸⁹Sr, ¹⁵³Sa) или их комбинацию [1].

Несмотря на то что совершенствование техники проведения ЛТ способствовало резкому сокращению общего числа выраженных побочных эффектов последней, большинство

пациентов по-прежнему сталкиваются с токсичностью различной степени в результате ее проведения. Изменения органов и тканей в ходе проведения ЛТ или после нее обычно носят локальный – проявляющийся в зоне облучения – характер. Могут иметь место и симптомы, связанные с интоксикацией организма продуктами распада опухоли.

Лучевые повреждения (ЛП) подразделяют на *ранние*, развивающиеся в процессе ЛТ или в ближайшие 3 мес после нее, и *поздние*, наблюдающиеся в зоне полей облучения спустя 3 мес и более после ЛТ или комбинированного лечения. Данное ограничение установлено в соответствии с результатами радиобиологического исследования, показавшего, что 90 дней – это крайний срок восстановления сублетально поврежденных клеток [2].

Для определения степени выраженности ЛП применяют классификацию радиотерапевтической онкологической группы совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению онкологических заболеваний (RTOG/EORTC) и критерии токсичности NCI CTCAE V5.0 [3].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Балаева Даяна Арсеновна** – ассистент каф. онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» ОАО «РЖД». E-mail: daianakhlant@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9106-5277

Романов Денис Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», зав. радиотерапевтическим отделением ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина» ОАО «РЖД», зам. ген. дир. по научной деятельности ООО «Центр инновационных медицинских технологий». E-mail: romanovronc@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3942-4102

Трофимова Оксана Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-7204-370X

✉ **Daiana A. Balaeva** – Assistant, Russian University of Medicine, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine". E-mail: daianakhlant@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9106-5277

Denis S. Romanov – Cand. Sci. (Med.), Russian University of Medicine, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Center for Innovative Medical Technologies. E-mail: romanovronc@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3942-4102

Oxana P. Trofimova – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-7204-370X

Radiation injuries of organs and tissues: mechanisms of occurrence, methods of prevention and treatment: A review

Daiana A. Balaeva^{1,2}, **Denis S. Romanov**¹⁻³, **Oxana P. Trofimova**^{4,5},
Zarina Z. Gadzhibabaeva¹, **Yury Yu. Gorchak**¹, **Garia A. Gariaev**²

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Moscow, Russia;

³Center for Innovative Medical Technologies, Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

In modern medicine, radiation therapy (RT) is one of the main therapies for cancer. According to the World Health Organization, about 70% of patients diagnosed with cancer require RT at some stage of treatment. Development and improvement of methods for early diagnosis of cancers, multimodal therapy for cancer patients, including surgical intervention, new drug treatment regimens, modern methods of conformal 3D-RT and proton therapy significantly improved the treatment outcomes of patients and increased their life expectancy. Modern RT is a high-tech chain of sequential use of complex technical devices and mathematical calculations to destroy the tumor without adversely affecting the surrounding normal tissues. Some patients develop radiation injuries to normal organs and tissues that reduce their quality of life. Prevention and treatment of such injuries are urgent problems of modern oncology. The article addresses the pathogenesis and mechanism of the development of systemic and local radiation responses, as well as methods of treatment and prevention of some of them. Three electronic databases, including PubMed, Cochrane and EMBASE, and Russian radiotherapists' publications, were used for systematic review in the information retrieval process.

Keywords: radiation therapy, side effects of radiation therapy, radiation proctitis, radiation myelitis, radiation cystitis, radiation alopecia, pneumofibrosis, radiation pneumonitis, radiation esophagitis, radiation hepatitis, radiation dermatitis

For citation: Balaeva DA, Romanov DS, Trofimova OP, Gadzhibabaeva ZZ, Gorchak YuYu, Gariaev GA. Radiation injuries of organs and tissues: mechanisms of occurrence, methods of prevention and treatment: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(4):504–512. DOI: 10.26442/18151434.2023.4.202572

В настоящее время радиотерапевты при планировании программ лучевого воздействия ориентируются на данные QUANTEC для минимизации дозы на органы риска [4]. Помимо них в лечении пациентов с ЛП принимают участие врачи других профильных специальностей, в частности терапевты, гастроэнтерологи, дерматологи, урологи, колопроктологи, пульмонологи и др. Повреждающее действие ЛТ на каждый конкретный орган и организм в целом определено в ходе освоения различных методов ЛТ, которые ценны для предупреждения ЛП во время проведения лечения, а также для выбора тактики их лечения.

Влияние ИИ на органы и ткани

Применение ИИ в терапии онкологических заболеваний стало революционным прорывом в конце XIX – начале XX в., а в настоящее время ЛТ остается эффективным средством борьбы с ЗНО. Однако развитие ЛП здоровых органов и тканей может снизить эффективность ЛТ.

Одной из проблем в ЛТ является гетерогенность опухолей, что проявляется различиями в их чувствительности к ИИ, хотя приведенный фактор нивелирует возможности локального подведения высокой дозы к опухоли с помощью методик стереотаксической ЛТ. Необходимо учитывать фактор индивидуальной чувствительности организма к действию ИИ, а также общие закономерности биологического ответа на него.

Развитие современной ЛТ идет в двух основных направлениях: оптимизация инструментально-аппаратной части, что способствует повышению качества распределения дозы и точности ее подведения к опухоли, и совершенствование

лекарственной радиомодификации, что позволяет повысить чувствительность клеток опухоли к ЛТ и минимизировать риск развития ЛП. Основной мишенью ИИ является ДНК, обеспечивающая хранение, передачу и реализацию генетической программы развития и функционирования живых организмов. След заряженной частицы, например электрона, может проходить через ДНК и ионизировать ее напрямую (прямое действие) или ионизировать близлежащие молекулы воды, тем самым создавая высоко реактивные гидроксильные радикалы, которые могут диффундировать к ДНК и вступать в реакцию с мишенью. Другие водные свободные радикалы и активные формы кислорода менее важны для создания летальных повреждений ДНК [5]. Химические реакции в ДНК, вызванные либо прямой ионизацией, либо косвенно радикалами, могут повредить основание, разорвать сахарофосфатный остов, что приведет к одно- или двухцепочечному разрыву ДНК. При дозе рентгеновского излучения 1 Грей (Гр) в клетке индуцируется около 3000 поврежденных оснований, 1000 одно- и 40 двухцепочечных разрывов [6]. Тем не менее повреждение оснований и одноцепочечные разрывы не столь значимы для выживания клеток, поскольку все они восстанавливаются с помощью высокоэффективного механизма репарации оснований [7]. Даже подавляющее большинство двухцепочечных разрывов, вызванных излучением с низкой линейной передачей энергии, также восстанавливается. Только небольшая часть (<5%) подобных разрывов не может быть восстановлена из-за их более высокой сложности и представляет собой наиболее серьезное повреждение ДНК после облучения, приводящее к гибели клеток, старению,

Информация об авторах / Information about the authors

Гаджибаева Зарина Замировна – ординатор каф. онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0009-0006-5243-7142

Горчак Юрий Юльевич – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-4818-0093

Гаряев Гаря Анатольевич – врач-радиотерапевт радиотерапевтического отд-ния ЧУЗ «ЦКБ "РЖД-Медицина" ОАО "РЖД". ORCID: 0009-0004-7743-7355

Zarina Z. Gadzhibabaeva – Resident, Russian University of Medicine. ORCID: 0009-0006-5243-7142

Yury Yu. Gorchak – Cand. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0002-4818-0093

Garia A. Gariaev – radiotherapist, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine". ORCID: 0009-0004-7743-7355

мутациям или нестабильности генома. За последние 20 лет знания о клеточных путях, которые активируются в ответ на ИИ, расширились, однако полное понимание всей сети взаимодействий и регуляторных механизмов, которые определяют выживаемость клетки и ее гибель, все еще отсутствует.

На основе современных знаний можно разработать новые терапевтические подходы с использованием весьма перспективных препаратов для радиосенсибилизации опухолевых клеток, а также методы защиты клеток нормальных тканей от повреждения ИИ, чего можно достичь путем индукции выживания, пролиферации, самообновления и дифференцировки, остановки клеточного цикла или подавления апоптоза [8]. Объединение обоих подходов должно создать еще больше возможностей для расширения терапевтических стратегий ЛТ как части успешного мультимодального лечения рака.

Общая лучевая реакция

Общая лучевая реакция (ОЛР) организма связана не только с прямым действием излучения, но и с интоксикацией продуктами распада опухоли, неизбежно попадающими в общий кровоток, а также с непосредственным повреждением клеточных структур органов. Выраженность ОЛР зависит от области и ритма облучения, интегральной поглощенной дозы. Клиническое проявление ОЛР характеризует нарушение функции центральной нервной системы (эмоциональная лабильность, головная боль, головокружение, депривация сна) [9].

ОЛР нередко клинически не ярко выражены, соответственно, большое значение для их оценки имеют изменения со стороны показателей крови. При небольших интегральных поглощенных дозах в организме определяется снижение числа нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов, моноцитов, иногда небольшая эозинофилия, тромбоцитопения. Для контроля показателей крови во время проведения ЛТ рекомендуется производить клинический анализ крови 1 раз в 5–7 дней.

После проведения ЛТ полного восстановления организма следует ожидать через 3–8 мес. Для предупреждения и лечения ОЛР рекомендуют сбалансированный рацион с достаточным содержанием белков, жиров, углеводов и витаминов, насыщенный питьевой режим, в некоторых случаях применяют стимуляторы лейкопоза, антигистаминные, противовоспалительные препараты.

ЛЭ и энтерит

Радиоиндуцированный эзофагит обычно является побочным эффектом ЛТ, проводимой пациентам со злокачественными заболеваниями пищевода, легких, опухолями средостения, опухолями головы и шеи, раком молочной железы (РМЖ) и мн. др. Свой вклад в развитие эзофагита вносит и химиотерапия (ХТ), т.к. в лечении многих ЗНО проводится одновременное химиолучевое лечение или этап ЛТ осуществляется после нескольких циклов индукционной лекарственной терапии. Симптомы лучевого эзофагита (ЛЭ) могут появиться через 2–3 нед после начала ЛТ, наиболее частые из которых – боль в горле или за грудиной, дисфагия, затруднения при глотании, боли при прохождении пищи [10]. На фоне повреждения слизистой оболочки пищевода нередко возникают бактериальные и грибковые поражения. Возникновение инфекции связано с иммунным статусом организма и наличием у пациента сопутствующих заболеваний [11]. Сообщается о связи между дозой, подведенной к пищеводу (≥ 35 Гр), и клинически значимым острым ЛЭ [12]. В некоторых клиниках до начала одновременной химиолучевой терапии больных с опухолями пищевода накладывается превентивная гастростома для исключения прохождения пищи по пищеводу. ЛЭ нередко может сопровождаться такими осложнениями, как изъязвление слизистой, перфорация и образование трахеопищеводного свища, что наблюдается у существенно ослабленных пациентов и при одновременном химиолучевом лечении или

последовательной ХТ и ЛТ с такими препаратами, как доксорубин, блеомицин, циклофосфамид, винкристин, актиномицин [13–15]. Профилактику развития ЛЭ обеспечивают коррекция диеты пациента (механически и химически щадящая диета), прием ингибиторов протонной помпы. Для лечения острого ЛЭ используют препараты для восстановления слизистой, анальгетики [16].

По данным Л. И. Коротковой и соавт. (2011 г.), 49 больных раком легкого при проведении химиолучевой терапии для профилактики развития и лечения острого эзофагита принимали смесь масел и препарат Колетекс-гель-ДНК-Л, что позволило значительно снизить частоту ЛЭ 3-й степени [17].

В некоторых исследованиях сообщалось об осложнениях со стороны слизистой пищевода, возникающих через 10 лет после завершения ЛТ [18]. Наиболее частым поздним ЛП со стороны пищевода является фиброз тканей, приводящий к образованию стриктур пищевода, частота возникновения которых дозозависима и составляет менее 2% при дозах менее 50 Гр. По данным L. Coia и соавт. (1995 г.), медиана времени от проведенного лечения до развития стриктуры пищевода составляет 6 мес [19]. Формирование стриктур может потребовать эндоскопической дилатации.

Необходимо знать меры профилактики возникновения и методы лечения ЛЭ, т.к. клинические проявления существенно нарушают качество жизни пациента.

Радиационно-индуцированное поражение тонкой кишки, чувствительной к ЛТ, может привести к повреждению кишечной стенки с инвалидизирующими функциональными последствиями и длительным снижением качества жизни пациентов. Лучевую энтеропатию, наблюдающуюся в 60–80% случаев у пациентов при проведении радиотерапии на органы малого таза и брюшной полости, обычно классифицируют как раннюю (острую), возникающую во время ЛТ или в течение 3 мес после нее, и позднюю, проявляющуюся более чем через 3 мес после завершения ЛТ. Основными факторами риска развития лучевого энтерита являются доза облучения и режим фракционирования, объем облучаемого тонкого кишечника. Считается, что предшествующие хирургические вмешательства на органах брюшной полости повышают риск развития лучевого энтерита из-за развития спаечного процесса и возможного фиксированного положения кишечника в области облучения [20]. Согласно данным M. Hale (2020 г.), к другим факторам риска, связанным с пациентом, относятся гипертоническая болезнь и сахарный диабет, лечение которых должно быть оптимизировано до начала ЛТ [21]. Основа лечения лучевого энтерита – симптоматическая терапия, включающая прием спазмолитиков и противорвотных, противодиарейных средств, снижающих тонус и моторику гладкой мускулатуры кишечника, таких как лоперамид (Имодиум, Лопедиум) и другие препараты. Необходимо помнить о режиме дозирования – взрослым при острой диарее первая доза составляет 4 мг, затем – по 2 мг после каждого акта дефекации в случае наличия жидкого стула. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 12 мг¹. Кроме того, нужно соблюдать питьевой режим в связи с возможным обезвоживанием.

Опиоидные анальгетики выполняют двойную функцию: снижают моторику кишечника и одновременно обеспечивают анальгезию. Пациенты, резистентные к подобной терапии, с обильной диареей или мальабсорбцией могут нуждаться в стационарном лечении для обеспечения инфузионной терапии электролитами и парентеральным питанием [21]. Метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований, в ходе которых изучены пробиотики и диарея после ЛТ, показал, что пероральные пробиотики могут оказывать благоприятное воздействие с точки зрения снижения частоты возникновения диареи [22]. Однако включенные исследования являлись весьма неоднородными, а в настоящее время нет достаточных оснований рекомендовать про- или пребиотики в качестве профилактического или спасительного средства при лучевом энтерите.

¹ Лоперамид. Инструкция по медицинскому применению препарата. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/loperamide__12732. Ссылка активна на 15.10.2023.

ЛП легочной ткани

Радиационно-индуцированное поражение легких является частым осложнением ЛТ и включает в себя все проявления лучевой легочной токсичности.

Ранние ЛП легких – пульмониты (пневмониты) – могут быть с клиническими симптомами или без них. Пульмониты обычно проявляются в виде острого воспаления легочного сегмента или доли легкого, объем которых часто превышает размеры поля облучения.

Остаточные стабильные лучевые изменения в легких называются пневмофиброзом. *Лучевые пневмофиброзы* всегда топографически соответствуют применявшимся полям облучения и характеризуются хроническим течением [23].

Точная толерантная доза для нормальной легочной ткани окончательно не установлена, но, согласно результатам многих исследований, она составляет 20–30 Гр [24].

В настоящее время радиотерапевты при планировании программ лучевого воздействия ориентируются на данные QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic), согласно которым объем легких, получивший дозу 20 Гр (V20), не должен превышать 30%. В данном случае вероятность развития пульмонита с клиническими симптомами будет составлять менее 20% [25].

С появлением новых видов ЛТ, таких как стереотаксическая ЛТ (SBRT) и ЛТ с модулированием интенсивности (IMRT), доставка дозы к опухоли и окружающим тканям стала более точной (более конформное лечение), что позволило снизить частоту развития легочной токсичности. По данным J. Nuyman и соавт. (2016 г.), несмотря на успехи стереотаксической ЛТ, частота возникновения лучевых пневмонитов при ее использовании у больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого 1-й степени отмечена в 19% случаев [26]. При этом стоит заметить, что ЛР тяжелой степени встречаются относительно редко и отмечены лишь в некоторых исследованиях [27]. Согласно последним данным, частота клинически значимого радиационно-индуцированного поражения легких наиболее высока у больных раком легкого (5–25%), лимфомой с поражением лимфатических узлов средостения (5–10%) и РМЖ (1–5%) [28].

Наличие или отсутствие определенных факторов риска, которые разделяются на внешние и внутренние, может значительно повлиять на выраженность явлений лучевой токсичности. К внешним факторам риска относят неравномерное и критическое распределение дозы на объем легкого, локализацию опухоли в нижней доле легкого, большой объем опухоли, комбинацию ЛТ с ХТ, повторное облучение. К внутренним факторам риска, связанным с самим больным, относят возраст старше 50 лет, наличие аутоиммунных заболеваний, интерстициальную болезнь легких, а также хроническую obstructивную болезнь легких [29, 30]. Данные о влиянии курения на частоту возникновения ЛР противоречивы. Так, согласно исследованию S. Johansson и соавт. (1998 г.), лучевой пневмонит возникал чаще всего именно у некурящих пациентов, получавших ЛТ в связи с РМЖ и раком пищевода [31]. Считается, что толерантность легочной ткани к повреждающему действию ЛТ может повышаться вследствие гипоксии и иммуносупрессивного действия, вызванного курением [32].

Лечение пульмонита без клинических симптомов и выявляющегося только в виде сгущения легочного рисунка на рентгеновских снимках обычно не требуется. Возможно применение пентоксифиллина по 400 мг 2 раза в день в течение 1–2 мес. Целесообразны проведение контрольной рентгенографии легких, определение показателей крови.

Лечение симптомного пульмонита (кашель, одышка, затруднение дыхания) требует применения высоких доз преднизолона (1 мг на 1 кг веса в день с распределением дозы на 2–3 приема не менее 10 дней, но не более 6 нед, с постепенным снижением дозы препарата в зависимости от состояния больного), а при признаках присоединения инфекции целесообразно принимать антибиотики, проводить ежедневную контрольную рентгенографию легких, выполнять

общий анализ крови, тестирование DLCO – диффузионной способности легких.

При ухудшении состояния пациента необходимо рассмотреть целесообразность госпитализации, увеличить суточную дозу метилпреднизолона до 2–4 мг на 1 кг веса в день, назначить антибиотикотерапию, а при необходимости – оксигенотерапию [33]. Для пациентов с более легкой клинической симптоматикой существует возможность применения нестероидных противовоспалительных препаратов или ингаляционных стероидов [34], а также других иммуносупрессивных препаратов (азатиоприн, циклоспорин) [35]. Перспективным вариантом терапии лучевого фиброза является применение пирфенидона – пероральной синтетической молекулы, обладающей антифибротическим, антиоксидантным и противовоспалительным действиями. Пирфенидон ингибирует TGF- β 1, и его успешно применяли в клинических исследованиях для лечения идиопатического фиброза легких [36].

ЛЦ и ректит

Несмотря на совершенствование методов ЛТ для лечения опухолей органов малого таза (предстательной железы, прямой кишки, мочевого пузыря – МП, тела, шейки матки и др.), число зарегистрированных случаев радиоиндуцированных циститов и ректитов не снижается. Необходимо отметить, что изолированные поражения одного из приведенных органов встречаются редко и в большинстве случаев носят сочетанный характер [37]. Факторами риска развития ЛП прямой кишки и МП являются ранее перенесенные заболевания органов брюшной полости (дизентерия, брюшной тиф, хронический колит, холецистопанкреатит), мочевыводящих путей, а также хронические заболевания (сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипертоническая болезнь) [38–40]. Такие критические органы, как МП и прямая кишка, также подвергаются опосредованному воздействию ИИ.

Клинические признаки ректита и лучевого цистита (ЛЦ) могут проявиться в процессе лечения пациента и в дальнейшем беспокоить его достаточно долго (нередко на протяжении 6–24 мес) [41]. Считается, что ЛП слизистой МП и прямой кишки встречается у 15–50% пациентов при подведении дозы более 50 Гр в течение 5 нед на опухоли малого таза [42–44]. Для снижения частоты развития цистита при проведении курса ЛТ у больных раком предстательной железы важно соблюдать правило проведения предлучевой подготовки и самих сеансов ЛТ при наполненном МП, что снижает объем МП, попадающего в зону облучения.

Основные клинические проявления ЛЦ представлены частыми болезненными позывами к мочеиспусканию, тянущими болями внизу живота, при выраженном воспалительном процессе – появлениями симптомов интоксикации (повышение температуры, недомогание), а также макрогематурией. При проявлении симптомов радиационно-индуцированного цистита показано применение уросептических препаратов, спазмолитиков, проведение антибактериальной терапии. Однако современная концепция лечения больных интерстициальным циститом во главу угла ставит не эрадикацию возбудителя, а воздействие непосредственно на воспаление и, следовательно, на купирование симптомов заболевания нижних мочевыводящих путей [45, 46]. Одним из актуальных методов лечения ЛЦ является внутривезикулярное введение гидрогелевого материала в качестве сопроводительной терапии во время курса облучения. В лечении острых ЛЦ основным моментом является восстановление функции покровного эпителия (уротелия) стенки МП. Лечение ЛЦ 0,1% гиалуронатом натрия имеет ряд преимуществ, в частности оно позволяет уменьшить частоту и степень выраженности ЛП со стороны слизистой оболочки МП [47]. Применение местной терапии позволяет сохранить одно из основных свойств МП – его объем, а также улучшить качество жизни пациентов [48].

Клинические проявления лучевого ректита характеризуются наличием патологических примесей в кале: слизи, крови, нерегулярным стулом (возможны запоры и диарея), метеоризмом, болевым синдромом (периодическим или постоянным)

разной интенсивности и локализации (внизу живота, в области промежности), усиливающимся при акте дефекации. Основными методами профилактики лучевого ректита являются соблюдение механически щадящей диеты, а также местные методы терапии – суппозитории, гели. Для профилактики развития лучевых ректитов хорошие результаты демонстрирует препарат Колегель с деринатом. По данным некоторых исследований, введение 20 мл данного препарата в виде микроклизм с первого дня проведения ЛТ у 286 больных местно-распространенным раком прямой кишки позволило завершить курс химиолучевой терапии без выраженных ЛР у 73% больных, токсические реакции 1–2-й степени отмечены у 27% больных. Деринат относится к универсальным метаболическим модуляторам, который обладает универсальным общебиологическим действием, нормализует иммунный статус, усиливает регенерацию тканей [49].

Лечение лучевого ректита является комплексным и длительным, включающим прием пробиотиков, спазмолитиков, продолжение местных обработок. В единичных случаях осложнения ЛТ приводят к необходимости выполнения реконструктивных хирургических операций и инвалидизации пациентов. Показаниями к хирургическому лечению являются стенозы кишки, свищи, рецидивирующие профузные кровотечения. Альтернативой хирургическому лечению и, соответственно, сопутствующих ему осложнений у больных с эрозивно-геморрагическим и геморрагическим ректитом при неэффективности консервативной терапии может быть методика химического прижигания слизистой 1–2,5% водным раствором формальдегида [50, 51].

Лучевой миелит

Неврологические осложнения, такие как миелит, являются очень редкими, но чрезвычайно опасными для качества жизни пациента побочными эффектами некоторых лекарственных методов лечения, таких как, например, иммунотерапия и ХТ ЗНО. ЛТ опухолей позвоночника (первичных и метастатических), опухолей мягких тканей, располагающихся вблизи позвонков, при превышении толерантной дозы на спинной мозг (50–55 Гр) также может быть причиной приведенного грозного осложнения. Многие исследования посвящены изучению возможного синергизма указанных двух методов лечения из-за их потенциальной возможности усиливать не только иммуномодулирующее действие друг друга с многообещающими результатами и безопасным профилем переносимости, но и повреждающее действие на спинной мозг [52]. По данной причине рассмотрение возможных способов профилактики и лечения миелита в настоящее время чрезвычайно актуально.

Лучевой миелит может проявляться в двух клинических вариантах – ранний, проявляющийся спустя период, составляющий от 6 нед до 6 мес после проведения ЛТ, и прогрессирующий, развивающийся более чем через 6 мес после ее завершения (чаще всего через 9–15 мес) [53, 54]. Клинически миелиты подразделяют на поперечный и продольно-распространенный. Поперечный миелит имеет место в том случае, если патологический очаг захватывал больше 1/2 поперечника спинного мозга и клинически проявляется парезом различной степени выраженности, проводниковыми чувствительными расстройствами с четкой поперечной границей, вегетативными нарушениями [55]. Продольно-распространенный миелит располагается по вертикальной оси спинного мозга на 3 сегмента и более, не имея четкой границ чувствительных нарушений [56]. Ранние миелопатии характеризуются двигательными нарушениями, атаксией и нарушением чувствительности с высокой вероятностью регрессии симптомов при правильном терапевтическом подходе. Поздние миелопатии протекают тяжелее и коррелируют с плохим прогнозом для восстановления функций, клинически проявляясь двигательными и чувствительными нарушениями различной степени выраженности, с возможным развитием синдрома Броун–Секара. Доказанного эффективного лечения миелопатии не существует, хотя некоторые стратегии могут привести к временному

и частичному улучшению, например стероидная терапия, гипербарическая оксигенация, антикоагулянты или антиангиогенные средства, нейробиотики, витамины группы В [57, 58]. Поскольку метод ЛТ в лечении онкологических заболеваний используется часто в сочетании с иммунотерапией, важно принимать во внимание потенциальный побочный эффект сочетания 2 методов лечения в виде миелопатии и активно применять возможные варианты ее устранения с обязательным привлечением специалистов-неврологов.

Лучевой гепатит

Исследования с использованием различных видов ионизирующих излучений в широком диапазоне доз показали не только чувствительность печени к лучевому воздействию, но и значительные нарушения регенерационных процессов в органе. Ткань печени может подвергаться острому радиационному воздействию при ЛТ ЗНО гепатобилиарной системы и при облучении близкорасположенных опухолей [59, 60]. Веноокклюзионный процесс, лежащий в основе радиационно-индуцированного поражения печени, вызывает повышение давления в портальной системе, что может клинически проявляться в виде безжелтушной гепатомегалии, асцита, увеличения массы тела, утомляемости и повышения уровня щелочной фосфатазы [61]. Кроме того, может наблюдаться тромбоцитопения, вызванная секвестрацией селезенки вследствие портальной гипертензии. Приведенная совокупность клинических признаков считается классической формой радиационно-индуцированного заболевания печени [62, 63] и может проявиться уже через 2 нед и продолжаться в течение 6 мес и более после лечения [64]. В настоящее время общепринятым способом лечения радиационного поражения печени является попытка полностью избежать его путем ограничения объема здоровой печени (700 см³), подвергающейся потенциально опасным для органа дозам излучения. Также разрабатывается стратегия на основе ингибирования фиброза печени вследствие подобного воздействия [64].

Несмотря на достижения в понимании биологических механизмов, участвующих в развитии радиационно-индуцированного поражения печени, и выявлении специфических клинических синдромов, прогностических факторов и дозиметрических параметров, связанных с повышенным риском токсичности, приведенная патология остается объектом серьезного клинического исследования для онкологов. Развитие медицинских технологий позволяет планировать ЛТ с учетом локализации ЗНО, анатомии, особенностей функции печени и факторов риска пациента, что в конечном итоге обеспечивает индивидуализированное лучевое лечение.

Лучевая алопеция и радиодерматит

Частота и тяжесть кожных реакций (КР) во время ЛТ зависят от факторов, связанных с методом лечения, таких как энергия, доза, использование тканеэквивалентного болуса во время ее проведения, продолжительность лечения, а также от применения сочетанных методик лечения, таких как ХТ, и индивидуальных факторов чувствительности. Радиационно-индуцированные повреждения кожи согласно классификации RTOG/EORTC имеют 5 степеней выраженности – от 0 до 4. Клинические проявления: *при 1-й степени* – фолликулярная, слабая или неотчетливая эритема, потеря волос, сухая десквамация кожи, сниженное потоотделение; *при 2-й степени* – яркое покраснение кожи, ее легкое травмированное, очаговый влажный эпидермит с десквамацией, умеренный отек; *при 3-й степени* – сливной влажный эпидермит за пределами кожных складок, отек кожи, оставляющий ямку после надавливания; *при 4-й степени* – изъязвление, кровотечения, некроз кожи. Кожные побочные эффекты включают острый и хронический радиодерматит и алопецию [3].

Радиационно-индуцированный дерматит (лучевой дерматит – ЛД, радиационно-индуцированные КР или радиационное поражение) также является значимым побочным эффектом воздействия ИИ на кожу в ходе лечения онкологических заболеваний. Клинически ЛД характеризуется развитием

одной из форм ЛП кожных покровов, включая эритему, сухую или влажную десквамацию [65]. Подобные КР могут стать причиной значительного снижения качества жизни онкологических пациентов, включая задержки в лечении и, что немаловажно, снижение эстетической привлекательности. В зависимости от стадии КР, вызванные облучением, часто характеризуются отеком, покраснением, пигментацией, фиброзом и изъязвлением кожи, представляя собой обратимые, излечивающиеся консервативными методами стадии, а также крайне тяжелые, поддающиеся только хирургическому лечению. Развитие кожной ЛР, как правило, происходит через 2–3 нед после начала лечения и может сохраняться до 4 нед после окончания ЛТ.

Факторы, влияющие на развитие ЛР, классифицируют на внутренние и внешние [66]. Внутренние факторы включают возраст пациента, общее состояние здоровья, этническое происхождение, сопутствующие заболевания, воздействие ультрафиолетового излучения, локализацию опухоли и генетические факторы. К внешним факторам относят дозу, объем и фракционирование облучения, применение радиосенсибилизаторов, а также комбинацию ЛТ и ХТ. Профилактические стратегии в борьбе с ЛД включают минимизацию раздражения для облучаемого участка кожных покровов, применение средств, превентивно воздействующих на кожные покровы в зоне облучения. Уменьшение раздражения обычно достигается определенными режимами гигиены, основанными на минимизации трения, уменьшении частоты мытья кожи химическими средствами, а также укорочении времени пребывания под прямыми и непрямими ультрафиолетовыми лучами [67].

Стратегии лечения КР могут включать активное лечебное воздействие на любые участки покраснения кожи (эритема), сухого или влажного шелушения (десквамация) и различных изъязвлений с использованием местных средств по уходу. Эритема определяется как покраснение кожи, вызванное расширением капилляров. Сухая десквамация представляет собой отторжение наружных слоев кожи, а влажная возникает в том случае, когда кожа истончается, а затем начинает «мокнуть» в результате нарушения целостности эпителиального барьера. Для лечения острых кожных ран легкой степени – от поверхностных до неглубоких ожогов – или хронических ран применяют гидрогелевые или гидроколлоидные повязки. При применении гидроколлоида на участки ЛП кожи, особенно на участки влажной десквамации, в области контакта образуется мягкий гель, поддерживающий влажность поверхности кожной раны [68].

В клиническом исследовании F. Farhan и соавт. (2003 г.) на 76 больных проведено сравнение бетаметазоновой мази с плацебо для предотвращения острого радиотерапевтического дерматита. Результаты показали, что бетаметазоновая мазь способствует уменьшению кожных осложнений ЛТ [69]. Тритерпены, обнаруженные во многих видах растений, обычно присутствуют в части компонентов растительных масел. Подобные соединения содержат широкий спектр молекул, которые участвуют во многих биологических реакциях. Так, тритерпены могут способствовать пролиферации и миграции клеток, а также отложению коллагена, участвуя в репарации тканей [70, 71].

Следует отметить, что одним из наиболее обогащенных по содержанию последних является масло ши (масло карите), используемое в продуктах по уходу за кожей и косметике. Масло ши входит в состав линейки средств по уходу за кожей до, во время и после ЛТ, таких как Lipikar Syndet AP+, Cicaplast Baume B5, Lipikar Baume AP+m от La Roche-Posay. Предполагается, что такое вещество, как никотинамид, может способствовать восстановлению собственного синтеза меланина в меланоцитах при его нарушении (клинически заметной пигментации зоны облучения). Никотинамид обладает свойством предотвращать чрезмерный синтез меланина, стимулируемый внешними сигналами. В системе культивирования кератиноцитов и меланоцитов никотинамид, по-видимому, постоянно снижает количество меланина, доставляемого

в кератиноциты [72]. Никотинамид входит в состав липидорастворяющего крема Lipikar Syndet AP+, а также липидовосполняющего бальзама с противозудным и увлажняющим действием Lipikar Baume AP+m, снижая вероятность развития тяжело устранимой пигментации, возникающей в ходе проведения ЛТ. Супероксиддисмутаза (СОД) является высокоактивным ферментом, играющим фундаментальную роль в защите клеток от окислительного стресса, который обильно присутствует в компонентах кожи и ее придатках. СОД Cu/Zn (медь/цинк) кожи человека находится в цитоплазме кератиноцитов, где вырабатывается значительное количество клеточных активных форм кислорода [73]. Активность СОД Cu/Zn увеличивается после облучения, представляя собой реакцию на вызванный окислительный стресс, приобретая, соответственно, антиоксидантную функцию. Учитывая доказанную антиоксидантную роль фермента, применение средств, в состав которых входят указанные микроэлементы, широко распространено в настоящее время. Так, используемое онкологическими больными средство Cicaplast Baume B5 отвечает подобным требованиям.

Профилактическое применение средств, способствующих регенерации тканей, а также применение последних во время и после проведения ЛТ способствуют более раннему и мягкому восстановлению пациентов после лечения. Поскольку ЛР встречается у множества пациентов, подвергнутых ЛТ даже по поводу ранних стадий заболевания, ежедневные обработки крайне важны для восстановления функций кожных покровов и реабилитации пациентов с дальнейшим улучшением качества их жизни.

Нередким осложнением после проведения ЛТ является алоpecia – частичная или полная потеря волос. У онкологических больных алоpecia является одним из наиболее частых осложнений лечения основного заболевания. У пациентов, получающих ЛТ на область головного мозга, костей черепа, может развиваться временная алоpecia (в течение нескольких месяцев) [74]. Клиническая картина в данном случае представляет собой участки выпадения волос, границы которых часто четко очерчены полями облучения [75]. Кожа головы человека содержит примерно 100–150 тыс. волосяных фолликулов, расположенных в среднем на глубине 4 мм, с индивидуальным циклом для каждого фолликула [76]. Изменение любой части цикла роста волос может привести к аномальному росту или его отсутствию [77]. Временная алоpecia чаще всего возникает в течение 2–3 нед после начала радиационного воздействия и обычно проходит в течение 2–3 мес после завершения ЛТ [78]. Считается, что дозы, вызывающие необратимое выпадение волос, варьируют от более 5 Гр за одну фракцию до суммарных доз более 50–60 Гр с разовой дозой 1,8 или 2 Гр [76].

Для лечения радиационно-индуцированной алопции опробовано несколько доклинических подходов, однако лишь некоторые из них продемонстрировали клиническую пользу. Одни из иммуномодулирующих соединений теллура уменьшают тяжесть заболевания, но не предотвращают выпадение волос. Раствор растительной смеси для местного применения для лечения андрогенной алопции в настоящее время исследуется в отношении нормализации процесса апоптоза в клетках волосяных фолликулов при противораковом лечении. Среди вмешательств, доступных для профилактики выпадения волос в ходе проведения ХТ, наиболее широко используется охлаждение кожи головы. С недавних пор существует несколько методик охлаждения, используемых во время проведения ХТ, в частности шлемы или шапочки, наполненные охлаждающей жидкостью, классифицируемые как неавтоматические системы (требующие предварительной подготовки и периодической замены устройства медицинским персоналом) или как автоматизированные системы (оснащенные термостатом, который удерживает жидкость) [79]. Установлено, что для получения профилактического эффекта необходимо, чтобы кожа головы достигла подкожной температуры ниже 22°C, что эквивалентно кожной температуре 19°C [80].

Принимая во внимание значительное влияние алопеции на качество жизни пациента, необходимо расширить спектр исследований в отношении профилактики ее возникновения и лечения.

Заключение

В настоящее время ЛТ является одной из основных методик лечения многих онкологических заболеваний, увеличивая шансы больных на выздоровление, достижение ремиссии, повышение продолжительности и качества жизни. Совершенствование технологий, разработка новых методик облучения, внедрение новых режимов фракционирования дозы позволяют решить основную задачу ЛТ – разрушение опухолевой ткани с минимальным повреждающим лучевым воздействием на окружающие здоровые ткани. Проблема реабилитации пациентов, получавших ЛТ или комбинированное с ХТ лечение, сохраняет свою актуальность, несмотря на совершенствование современных методов ЛТ. Излеченных пациентов становится все больше, а восстановление качества их жизни постепенно выходит на передний план их дальнейшей курации. Учитывая характер изменений тканей в зоне облучения, а именно глубокое угнетение репаративных процессов, изучение способов профилактики и лечения ЛП представляет одну из немаловажных целей в лечении онкологических пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Трофимова О.П., Ткачев С.И., Юрьева Т.В. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии. *Клиническая онкогематология*. 2013;6(4):355–64 [Trofimova OP, Tkachev SI, Yuryeva TV. Past and present of radiotherapy in management of malignancies. *Clinical Oncohematology*. 2013;6(4):355–64 (in Russian)].
- Трофимова О.П., Ткачев С.И., Иванов С.М., и др. Радиационно-индуцированные повреждения легких у больных раком молочной железы после органосохраняющего лечения. *Современная онкология*. 2015;1:39–43 [Trofimova OP, Tkachev SI, Ivanov SM, et al. Radiation-induced lung injury in breast cancer patients after breast conservation therapy. *Journal of Modern Oncology*. 2015;1:39–43 (in Russian)].
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341–6. DOI:10.1016/0360-3016(95)00060-C
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76 (Suppl. 3):S10–9. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754
- Herskind C, Westergaard O. Inactivation of a Single Eucaryotic Gene Irradiated in Vitro in Transcriptionally Active Chromatin Form. *Radiat Res*. 1986;106(3):331–44. DOI:10.2307/3576741
- Hall EJ, Giaccia A. J. Radiobiology for the Radiologist. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA. 2012.
- Prasad R, Beard WA, Batra VK, et al. A review of recent experiments on step-to-step “hand-off” of the DNA intermediates in mammalian base excision repair pathways. *Mol Biol (Mosk)*. 2011;45(4):586–600. DOI:10.1134/S0026893311040091
- Maier P, Hartmann L, Wenz F, Herskind C. Cellular Pathways in Response to Ionizing Radiation and Their Targetability for Tumor Radiosensitization. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):102. DOI:10.3390/ijms17010102
- Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ*. 2018;361:k1415. DOI:10.1136/bmj.k1415
- Nesheiwat Z, Akbar H, Kahloon A, Mahajan K. Radiation Esophagitis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- Mohamed AA, Lu XL, Mounmin FA. Diagnosis and Treatment of Esophageal Candidiasis: Current Updates. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:3585136. DOI:10.1155/2019/3585136
- Palma DA, Senan S, Oberije C, et al. Predicting esophagitis after chemoradiation therapy for non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(4):690–6. DOI:10.1016/j.ijrobp.2013.07.029
- Chowhan NM. Injurious effects of radiation on the esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(2):115–20.
- Day DW, Jass JR, Price AB, et al. Inflammatory disorders of the large intestine. Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology. 4th ed. Malden, MA: Blackwell Science Ltd. 2003. No. 50; P. 519–20.
- Greco FA, Brereton HD, Kent H, et al. Adriamycin and enhanced radiation resection in normal esophagus and skin. *Ann Intern Med*. 1976;85(3):294–8. DOI:10.7326/0003-4819-85-3-294
- Chiba T, Ohashi Y, Tsunoda N, et al. Radiation Esophagitis in a Patient with Oral Carcinoma and Bone Metastasis. *Case Rep Gastroenterol*. 2020;14(3):453–57. DOI:10.1159/000508930
- Корытова Л.И., Васильев Г.Л., Мус В.Ф., и др. Профилактика и лечение острых лучевых эзофагитов при химиолучевом лечении больных местно-распространенным раком легкого. *Российский биотерапевтический журнал*. 2011;10(4):9–12 [Korytova LI, Vasiliev GL, Mus VF, et al. Preventive and treatment acute radiation-induced esophagitis in patients with lung cancer, undergo combined chemo-radiotherapy. *Russian Journal of Biotherapy*. 2011;10(4):9–12 (in Russian)].
- Mahboubi S, Silber JH. Radiation-induced esophageal strictures in children with cancer. *Eur Radiol*. 1997;7(1):119–22. DOI:10.1007/s003300050123
- Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1213–36. DOI:10.1016/0360-3016(94)00419-L
- Kasibhatla M, Clough RW, Montana GS, et al. Predictors of severe gastrointestinal toxicity after external beam radiotherapy and interstitial brachytherapy for advanced or recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(2):398–403. DOI:10.1016/j.ijrobp.2005.12.008
- Hale MF. Radiation enteritis: from diagnosis to management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(3):208–14. DOI:10.1097/MOG.0000000000000632
- Liu MM, Li ST, Shu Y, Zhan HQ. Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0178870. DOI:10.1371/journal.pone.0178870
- Трофимова О.П. Стратегия лучевой терапии в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015 [Trofimova O. P. Strategia luchovey terapii v organsoberegaiushchem lechenii bol'nykh rakom molochnoy zhelezy: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow. 2015 (in Russian)].
- Gokula K, Earnest A, Wong LC. Meta-analysis of incidence of early lung toxicity in 3-dimensional conformal irradiation of breast carcinomas. *Radiat Oncol*. 2013;8:268. DOI:10.1186/1748-717X-8-268
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(Suppl. 3):S10–9. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754
- Nyman J, Hallqvist A, Lund JA, et al. SPACE – A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiother Oncol*. 2016;121(1):1–8. DOI:10.1016/j.radonc.2016.08.015
- Prezzano KM, Ma SJ, Hermann GM, et al. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer: A review. *World J Clin Oncol*. 2019;10(1):14–27. DOI:10.5306/wjco.v10.i1.14
- Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, et al. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. *Chest*. 2019;156(1):150–62. DOI:10.1016/j.chest.2019.03.033
- Chen H, Senan S, Nossent EJ, et al. Treatment-Related Toxicity in Patients With Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer and Coexisting Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(3):622–31. DOI:10.1016/j.ijrobp.2017.03.010
- Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, et al. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):1149–56. DOI:10.1016/j.ijrobp.2011.03.005
- Johansson S, Bjerner L, Franzen L, Henriksson R. Effects of ongoing smoking on the development of radiation-induced pneumonitis in breast cancer and oesophagus cancer patients. *Radiother Oncol*. 1998;49(1):41–7. DOI:10.1016/s0167-8140(98)00064-4

32. Zhang X-J, Sun J-G, Sun J, et al. Prediction of radiation pneumonitis in lung cancer patients: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(12):2103-16. DOI:10.1007/s00432-012-1284-1
33. 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
34. Henkenberens C, Janssen S, Lavae-Mokhtari M, et al. Inhalative steroids as an individual treatment in symptomatic lung cancer patients with radiation pneumonitis grade II after radiotherapy – a single-centre experience. *Radiat Oncol*. 2016;11:12. DOI:10.1186/s13014-016-0580-3
35. Rahi MS, Parekh J, Pednekar P, et al. Radiation-Induced Lung Injury-Current Perspectives and Management. *Clin Pract*. 2021;11(3):410-29. DOI:10.3390/clinpract11030056
36. Wu W, Qiu L, Wu J, et al. Efficacy and safety of pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021;11(12):e050004. DOI:10.1136/bmjopen-2021-050004
37. Сычева И.В., Пасов В.В. Лучевые повреждения органов малого таза после лечения ранних стадий рака предстательной железы (обзор литературы). *Радиация и риск*. 2014;23(4):99-115 [Sycheva IV, Pasov VV. Luchevye povrezhdeniya organov malogo taza posle lecheniya rannikh stadii raka predstatel'noi zhelezy (obzor literatury). *Radiatsiya i risk*. 2014;23(4):99-115 (in Russian)].
38. Johnston MJ, Robertson GM, Frizelle FA. Management of late complications of pelvic radiation in the rectum and anus: a review. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(2):247-59. DOI:10.1007/s10350-004-6530-4
39. Kennedy GD, Heise C.P. Radiation colitis and proctitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2007;20(1):64-72. DOI:10.1055/s-2007-970202
40. Cotti G, Seid V, Araujo S, et al. Conservative therapies for hemorrhagic radiation proctitis: a review. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2003;58(5):284-92. DOI:10.1590/s0041-87812003000500008
41. Zwaans BMM, Lamb LE, Bartolone S, et al. Cancer survivorship issues with radiation and hemorrhagic cystitis in gynecological malignancies. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(10):1745-51. DOI:10.1007/s11255-018-1970-2
42. DeVita VT, Hellman S, Rosenber SA. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia, New York: Lippincott Williams and Wilkins Press, 2008.
43. Fuccio L, Frazzoni L, Guido A. Prevention of pelvic radiation disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015;6(1):1-9. DOI:10.4292/wjgpt.v6.i1.1
44. Zimmerer T, Böcker U, Wenz F, Singer MV. Medical prevention and treatment of acute and chronic radiation induced enteritis – is there any proven therapy? A short review. *Z Gastroenterol*. 2008;46(5):441-8. DOI:10.1055/s-2008-1027150
45. Lopez SR, Mangir N. Current standard of care in treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Ther Adv Urol*. 2021;13:17562872211022478. DOI:10.1177/17562872211022478
46. Colemeadow J, Sahai A, Malde S. Clinical Management of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Review on Current Recommendations and Emerging Treatment Options. *Res Rep Urol*. 2020;12:331-43. DOI:10.2147/RRU.S238746
47. Peng YC, Yueh-Hsia Chiu S, Feng M, Liang CC. The effect of intravesical hyaluronic acid therapy on urodynamic and clinical outcomes among women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(6):922-6. DOI:10.1016/j.tjog.2020.09.021
48. Кульченко Н.Г. Лечение острых лучевых циститов у женщин. *Трудный пациент*. 2017;15(8-9):22-3 [Kulchenko NG. Treatment of Acute Radiation Cystitis in Women. *Tрудnyi patsient*. 2017;15(8-9):22-3 (in Russian)].
49. Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Барсуков Ю.А., и др. Применение комплекса «Колегель» в комбинированной терапии рака прямой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;116(4):77-82 [Oltarzhenskaya ND, Korovina MA, Barsukov YA, et al. Application of „Kolegel” complex in combined therapy of rectal cancer. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2015;116(4):77-82 (in Russian)].
50. Сычева И.В. Лечение лучевых повреждений органов малого таза после лучевой терапии рака предстательной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2018;17(3):64-71 [Sycheva IV. Treatment of radiation-induced pelvic damage after radiation therapy for prostate cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(3):64-71 (in Russian)]. DOI:10.21294/1814-4861-2018-17-3-64-71
51. Dahiya DS, Kichloo A, Tuma F, et al. Radiation Proctitis and Management Strategies. *Clin Endosc*. 2022;55(1):22-32. DOI:10.5946/ce.2020.288
52. Carausu M, Beddok A, Langer A, et al. Radiation myelitis after pembrolizumab administration, with favorable clinical evolution and safe rechallenge: a case report and review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):317. DOI:10.1186/s40425-019-0803-x
53. Schultheiss TE, Stephens LC, Maor MH. Analysis of the histopathology of radiation myelopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14(1):27-32. DOI:10.1016/0360-3016(88)90046-6
54. Okada S, Okeda R. Pathology of radiation myelopathy. *Neuropathology*. 2001;21(4):247-65. DOI:10.1046/j.1440-1789.2001.00408.x
55. Scott TF, Frohman EM, De Seze J, et al. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;77(24):2128-34. DOI:10.1212/WNL.0b013e31823dc535
56. Coderre JA, Morris GM, Micca PL, et al. Late effects of radiation on the central nervous system: role of vascular endothelial damage and glial stem cell survival. *Radiat Res*. 2006;166(3):495-503. DOI:10.1667/RR3597.1
57. Ricard D, Durand T, Tauziède-Espariat A, et al. Neurologic complications of radiation therapy. In: Schiff D, Arillaga I, Wen PY. Cancer neurology in clinical practice: neurologic complications of Cancer and its treatment. Cham: Springer International Publishing, 2018; p. 241-73.
58. Abuzneid YS, Al-Janazreh H, Haif F, et al. Radiation induced delayed transverse myelitis and neurological deficit at tertiary care center. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;69:102728. DOI:10.1016/j.amsu.2021.102728
59. Benson R, Madan R, Kilambi R, Chander S. Radiation induced liverdisease: A clinical update. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2016;28:7-11. DOI:10.1016/j.jnci.2015.08.001
60. Li G, Wang J, Hu W, Zhang Z. Radiation-Induced Liver Injury In Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (3D-CRT) For Postoperative or Locoregional Recurrent Gastric Cancer: Risk Factors And Dose Limitations. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0136288. DOI:10.1371/journal.pone.0136288
61. Toesca DAS, Ibragimov B, Koong AJ, et al. Strategies for prediction and mitigation of radiation-induced liver toxicity. *J Radiat Res*. 2018;59(Suppl_1):i40-9. DOI:10.1093/jrr/rrx104
62. Ingold DK, Reed GB, Kaplan HS, et al. Radiation hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1965;93:200-8.
63. Fajardo LF, Colby TV. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med*. 1980;104:584-8.
64. Guha C, Kavanagh BD. Hepatic radiation toxicity: avoidance and amelioration. *Semin Radiat Oncol*. 2011;21(4):256-63. DOI:10.1016/j.semradonc.2011.05.003
65. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2002;11(1):33-43. DOI:10.1046/j.1365-2354.2002.00287x
66. Chan RJ, Webster J, Chung B, et al. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2014;14:53. DOI:10.1186/1471-2407-14-53
67. Chu CN, Hu KC, Wu RS, Bau DT. Radiation-irritated skin and hyperpigmentation may impact the quality of life of breast cancer patients after whole breast radiotherapy. *BMC Cancer*. 2021;21(1):330. DOI:10.1186/s12885-021-08047-5
68. Wei J, Meng L, Hou X, et al. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018;11:167-77. DOI:10.2147/CMAR.S188655
69. Farhan F, Kazemian A, Alagheband H. A double blind randomaized trial to evaluation of topical betamethasone for the prevention of acute dermatitis in breast cancer patients. *Iranian Journal of Radiation Research*. 2003;1(2):105-11.
70. Mior M, Milan A, Malita D, et al. Recent Advances Regarding the Molecular Mechanisms of Triterpenic Acids: A Review (Part I). *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7740. DOI:10.3390/ijms23147740
71. Ghiulai R, Roşca OJ, Antal DS, et al. Tetracyclic and Pentacyclic Triterpenes with High Therapeutic Efficiency in Wound Healing Approaches. *Molecules*. 2020;25(23):5557. DOI:10.3390/molecules25235557
72. Boo YC. Mechanistic Basis and Clinical Evidence for the Applications of Nicotinamide (Niacinamide) to Control Skin Aging and Pigmentation. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(8):1315. DOI:10.3390/antiox10081315
73. Nogués MR, Giral M, Cervelló I, et al. Parameters related to oxygen free radicals in human skin: a study comparing healthy epidermis and skin cancer tissue. *J Invest Dermatol*. 2002;119(3):645-52. DOI:10.1046/j.1523-1747.2002.00077.x
74. Ahmad I, Sardana K, Chufal KS, Bhatt CP. Radiation induced alopecia: an under-appreciated side effect of whole brain radiotherapy and strategies to ameliorate it. *J Nucl Med Radiat Ther*. 2018; S9:002. DOI:10.4172/2155-9619.S9-002
75. Kirkpatrick JP, Milano MT, Constine LS, et al. Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
76. Severs GA, Griffin T, Werner-Wasik M. Cicatricial alopecia secondary to radiation therapy: case report and review of the literature. *Cutis*. 2008;81(2):147-53.
77. Suchonwanit P, McMichael AJ. Alopecia in association with malignancy: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):853-65. DOI:10.1007/s40257-018-0378-1
78. Wen CS, Lin SM, Chen Y, et al. Radiation-induced temporary alopecia after embolization of cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003;105(3):215-7. DOI:10.1016/s0303-8467(03)00007-6
79. Asociación Española contra el Cáncer (AECC). Observatorio contra el cancer. 2021. Available at: <https://observatorio.contraelcancer.es>. Accessed: 29.10.2023.
80. Trujillo-Martín MM, De Armas-Castellano A, Gonzalez-Hernandez Ya, et al. Scalp cooling for the prevention of chemotherapy-induced alopecia: systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Salud Publica*. 2023;97:e202303024 (in Spanish).

Статья поступила в редакцию /
The article received: 30.10.2023

Статья принята к печати /
The article approved for publication: 06.12.2023



OMNIDOCTOR.RU