

МИНИСТЕРСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДЕЛАМ  
ГРАЖДАНСКОЙ ОБОРОНЫ, ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМ СИТУАЦИЯМ  
И ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ СТИХИЙНЫХ БЕДСТВИЙ

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины  
им. А.М. Никифорова МЧС России

## **РАДИАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА**

### **Часть 2. КЛИНИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ**

Под редакцией С.С. Алексанина и А.Н. Гребенюка

Допущено Министерством Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий в качестве учебного пособия для подготовки медицинских кадров в образовательных учреждениях МЧС России и ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России»

Санкт-Петербург  
2013

**УДК 612.014.482**  
**ББК 53.6**

Радиационная медицина : учеб. пособие / А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза, В.И. Евдокимов, В.В. Салухов, А.А. Тимошевский ; под. ред. С.С. Алексанина, А.Н. Гребенюка ; Всерос. центр. экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. – СПб. : Политехника-сервис, 2013. – Ч. 2 : Клиника, профилактика и лечение радиационных поражений. – 156 с.

Во второй части учебного пособия «Радиационная медицина» представлены основные клинические формы радиационных поражений от внешнего облучения, инкорпорации радионуклидов, местных, сочетанных и комбинированных радиационных воздействий, приведены фармакологические препараты, которые применяются для профилактики и лечения основных клинических проявлений радиационных поражений.

Учебное пособие предназначено для медицинского персонала МЧС России, проходящего повышение квалификации по образовательной программе дополнительного профессионального образования «Радиационная медицина».

**Рецензенты:**

Управление медико-психологического обеспечения МЧС России;  
Иванченко А.В. – директор Научно-исследовательского института промышленной и морской медицины, доктор медицинских наук профессор;  
Вишнякова Н.М. – заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института радиационной гигиены им. проф. В.П. Рамзаева, доктор медицинских наук профессор

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Список сокращений</b>	4
<b>Введение</b>	5
<b>Глава 5. Радиационные поражения человека</b>	7
5.1. Острая лучевая болезнь от внешнего равномерного облучения	8
5.1.1. Костномозговая форма острой лучевой болезни	9
5.1.2. Кишечная форма острой лучевой болезни	21
5.1.3. Токсемическая (сосудистая) форма острой лучевой болезни	23
5.1.4. Церебральная форма острой лучевой болезни	23
5.2. Особенности радиационных поражений при неравномерном облучении	24
5.3. Хроническая лучевая болезнь	35
5.4. Местные радиационные поражения кожи и слизистых оболочек	42
5.5. Радиационные поражения при радиоактивном заражении	50
5.6. Комбинированные и сочетанные радиационные поражения	85
<b>Глава 6. Профилактика и лечение радиационных поражений</b>	94
6.1. Общая характеристика медицинских средств профилактики и терапии радиационных поражений	94
6.2. Средства длительного поддержания повышенной радиорезистентности организма	101
6.3. Средства профилактики поражений от внутреннего облучения инкорпорированных радионуклидов	113
6.4. Средства ранней терапии радиационных поражений при внешнем облучении	117
6.5. Средства лечения острой лучевой болезни	124
6.6. Средства консервативной терапии лучевых поражений	143
<b>Глава 7. Экспертиза радиационной патологии</b>	152
<b>Рекомендуемая литература</b>	155

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	аденозинтрифосфорная кислота
ДВС	дистресс-синдром
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОА	допустимая среднегодовая объемная активность
ИИ	ионизирующее излучение
ИИИ	источник ионизирующего излучения
КМС	костномозговой синдром
КРП	комбинированное радиационное поражение
ЛПЭ	линейная передача энергии
МАГАТЭ	Международное агентство по атомной энергетике
МКРЗ	Международная комиссия по радиологической защите
НКДАР	Научный комитет по действию атомной радиации
НРБ	нормы радиационной безопасности
ОБЭ	относительная биологическая эффективность
ОЛБ	острая лучевая болезнь
ППП	предел годового поступления
РБ	радиационная безопасность
РВ	радиоактивное вещество
РН	радиационный нуклид
РНК	рибонуклеиновая кислота
СД <sub>50/120</sub>	смертельная доза, при которой за 120 сут наблюдения погибают половина облученных объектов
СД <sub>50/30</sub>	смертельная доза, при которой за 30 сут наблюдения погибают половина облученных объектов
СИЧ	счетчик (спектрометр) излучения человека
T	период полураспада
Tэфф.	эффективный период полувыведения
ФИД	фактор изменения дозы
ФУД	фактор уменьшения дозы
ФУД	фактор уменьшения дозы
ХЛБ	хроническая лучевая болезнь
ЧАЭС	Чернобыльская атомная электростанция

## ВВЕДЕНИЕ

Использование источников ионизирующих излучений в различных сферах жизнедеятельности человека стало неотъемлемой частью существования современного общества и необходимым условием дальнейшего научно-технического прогресса. Более 40 государств имеют собственную атомную промышленность, атомные электростанции, подвижные, судовые, научно-исследовательские и другие ядерные энергетические установки. Источники радиации активно используются в медицине и фармации, научных исследованиях и промышленном производстве. Однако, наряду с очевидными положительными сторонами, в результате этого увеличиваются радиационные нагрузки на население, и возрастает риск возникновения радиационных аварий. Следствием таких аварий является не только прямое негативное воздействие на здоровье людей радиационных и социально-психологических факторов, но и формирование радиационно-дестабилизированных территорий с нарушением хрупкого экологического баланса. Только в России радиационное неблагополучие зарегистрировано на площади приблизительно в 1 млн км<sup>2</sup> с общим числом проживающих на них людей до 10 млн человек. Авария на атомной станции Фукусима является убедительным свидетельством возможности радиационных аварий и в наше время высоких технологий.

Сложность проблем радиобиологии и радиационной медицины обусловлена также многообразием клинических форм, которые могут возникать при действии на организм ионизирующих излучений. В качестве примера достаточно привести тяжелые дерматиты и раки кожи, которые формировались у пионеров изучения физических свойств и лечебного применения ионизирующих излучений, а в настоящее время являющиеся основной формой профессиональной радиационной патологии. Следствием радиационного воздействия может быть увеличение числа злокачественных новообразований и связанное с этим сокращение продолжительности жизни, зарегистрированное у врачей-рентгенологов в первой половине XX в., когда не уделялось должного внимания технике безопасности. Наиболее ярким и трагическим примером патологического действия ионизирующих излучений являются различные клинические формы острой лучевой болезни и комбинированных радиационных поражений, сформировавшиеся у десятков тысяч японцев, пострадавших от облучения в результате атомной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки. С другой стороны – развитие хронической лучевой болезни, склеротических и дистрофических процессов, что наблюдалось, в частности, у работников ядерных производств, а также у людей, длительное время проживающих в прибрежных селах реки Теча. К последствиям действия ионизирующих излучений относятся и повреждение здоровых тканей при проведении лучевой терапии у онкологических больных, и формирование лучевой катаракты как специфического радиа-

ционного поражения органа зрения, и генетические эффекты, развитие которых не исключается после облучения даже в сравнительно невысоких дозах. К проявлениям комплексного воздействия факторов радиационных аварий, наряду со специфическими клиническими формами лучевой патологии, можно отнести и увеличение уровня соматической и даже психической заболеваемости, что было обнаружено, в частности, при изучении медико-биологических последствий Чернобыльской катастрофы. Уже этот, далеко не полный перечень возможной радиационной патологии свидетельствует о необходимости знания основ радиобиологии и радиационной медицины врачами всех специальностей, а также возможности их применения в конкретных ситуациях переоблучения человека.

Именно эти обстоятельства и послужили побудительным мотивом для подготовки второй части пособия, в котором описаны основные формы радиационной патологии человека, а также современные подходы к профилактике и лечению лучевых поражений.

## Глава 5. РАДИАЦИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

По данным ВОЗ и МАГАТЭ, в результате неисправности аппаратуры, ошибок персонала и нарушения технологии в мире происходят ежегодно 10–12 случаев повышенного облучения от различных источников ионизирующего облучения (ИИИ) и в 1–2 случаях развивается острая лучевая болезнь. В табл. 1 представлены количественные данные возникновения регистра клиники на 31.12.2000 г. ГНЦ – «Институт биофизики» Минздрава России [11]. В табл. 1 не включены аварийные ситуации, приведшие к возникновению только местных лучевых реакций (297 случаев).

Таблица 1

Случаи возникновения ОЛБ в СССР–России [11]

Годы					Всего больных	Умерли (погибли)
	$\gamma$	$\gamma$ - $n^0$ , $n^0$	$\gamma$ - $\beta$	$\beta$		
1950–1959	1	40	12		53	9
1960–1969	7	13	35	1	56	12
1970–1979	24	16	1		41	8
1980–1989	22		134		156	36
1990–2000	14	1			15	4
Итого	68	70	182	1	321	69

В зависимости от вида излучений, дозы облучения и его условий возможно возникновение различных видов лучевого поражения:

- острая лучевая болезнь от внешнего облучения;
- острая лучевая болезнь от внутреннего облучения;
- хроническая лучевая болезнь;
- различные клинические формы с преимущественно локальным поражением отдельных органов (лучевые пневмониты, дерматиты, энтериты), которые могут характеризоваться острым, подострым или хроническим течением;
- отдаленные последствия, из которых наиболее существенны бластоматозные процессы (катаракта, стерильность, склеротические изменения). Сюда же следует отнести и последствия облучения эмбриона в утробе матери, тератогенные эффекты и генетические последствия, наблюдаемые у потомков облученных родителей.

В настоящей главе будут рассмотрены основные закономерности развития наиболее характерных видов лучевого поражения. Это острая лучевая болезнь от внешнего облучения и особенности ее развития при неравномерном распределении поглощенной дозы, хроническая лучевая болезнь, местные радиационные поражения, поражения при внутреннем радиоактивном заражении, комбинированные и сочетанные радиационные поражения.

## 5.1. Острая лучевая болезнь от внешнего равномерного облучения

Согласно определению А.К. Гуськовой (2001), острая лучевая болезнь (ОЛБ) представляет собой нозологическую форму, характеризующуюся совокупностью поражений ряда органов и тканей, в результате чего формируются основные клинические синдромы заболевания – костномозговой, кишечный или церебральный, а также переходные формы или их сочетания.

ОЛБ от внешнего облучения возникает в результате кратковременного (мгновенного или в течение нескольких часов, суток) воздействия на все органы и ткани организма или большую их часть  $\gamma$ - и/или нейтронного излучения в дозе, превышающей 1 Гр. Если какое-либо из перечисленных условий не соблюдается, возникающее лучевое поражение будет иметь характер, не укладывающийся в понятие ОЛБ. Так, если продолжительность периода, в течение которого набирается большая часть дозы, превышает, ориентировочно, полторы недели, процесс приобретает подострое течение. Если доза, приводящая к развитию поражения, накапливается в течение нескольких месяцев и более, можно ожидать хронического течения процесса (хроническая лучевая болезнь). При экранировании во время облучения значительных по объему областей тела или при локальном облучении клиническая картина определяется, по преимуществу, местным поражением облученных участков.

В настоящем разделе будут рассмотрены материалы, характеризующие, прежде всего, острую лучевую болезнь, вызванную кратковременным общим относительно равномерным внешним  $\gamma$ -облучением или  $\gamma$ -нейтронным облучением. В основном такие же закономерности отмечаются и при ОЛБ, вызванной преимущественным воздействием нейтронов, однако в последнем случае имеются некоторые особенности, которые будут описаны ниже.

Как уже отмечалось выше, в зависимости от дозы облучения в клинике ОЛБ преобладают проявления костномозгового, кишечного или церебрального синдромов. В соответствии с этим выделяют различные клинические формы острой лучевой болезни (табл. 2).

Наблюдающиеся после облучения в дозе ниже 1 Гр незначительные клинические и гематологические проявления обозначают как *острую лучевую реакцию*. В частности, у лиц, облученных в дозах 0,50–0,75 Гр, в ранний период могут наблюдаться слабость, преходящие проявления нейроциркуляторной дистонии, иногда тошнота, а при длительном и тщательном наблюдении через 6–7 нед после острого облучения может быть обнаружено небольшое (до нижней границы нормы) снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов.

При облучении в дозах от 1 до 10 Гр формируется *костномозговая форма ОЛБ*. Эту форму называют также «типичной», поскольку именно при ней

наиболее ярко проявляются особенности патогенеза и течения ОЛБ, характеризующая ее клиническая симптоматика, чему в значительной мере способствует достаточно большая продолжительность жизни при костномозговой форме, даже если болезнь заканчивается смертельным исходом. Как очевидно из самого названия, развивающийся патологический процесс в данном случае определяется, прежде всего, поражением кроветворной ткани, проявляющимся инфекционными осложнениями, кровоточивостью, анемией.

**Таблица 2**

Клинические формы и степени тяжести острой лучевой болезни, вызванной общим внешним относительно равномерным облучением

Доза, Гр	Клиническая форма	Степень тяжести	Прогноз для жизни	Смертность, %	Сроки гибели, сут
1–2	Костномозговая	I (легкая)	Абсолютно благоприятный	0	–
2–4	– " –	II (средняя)	Относительно благоприятный	5	40–60
4–6	– " –	III (тяжелая)	Сомнительный	50	30–40
6–10	– " –	IV (крайне тяжелая)	Неблагоприятный	95	11–20
10–20	Кишечная	– " –	Абсолютно неблагоприятный	100	8–16
20–50	Токсемическая (сосудистая)	– " –	– " –	100	4–7
Более 50	Церебральная	– " –	– " –	100	1–3

При облучении в дозах от 10 до 20 Гр клиническую симптоматику и исходы поражения будут определять процессы, протекающие в эпителии тонкой кишки (*кишечная форма ОЛБ*). Радиационное воздействие в дозах от 20 до 50 Гр приводит к формированию *токсемической формы ОЛБ*, характеризующейся массивным поражением практически всех паренхиматозных органов и развивающейся вследствие этого токсемией. При облучении организма в дозах свыше 50 Гр на первый план выходит поражение центральной нервной системы, что и послужило основанием для того, чтобы назвать данный вариант лучевой патологии *церебральной формой ОЛБ*.

### **5.1.1. Костномозговая форма острой лучевой болезни**

**Краткая характеристика основных периодов костномозговой формы острой лучевой болезни.** В течении ОЛБ может быть выделено несколько периодов. При костномозговой форме они прослеживаются особенно четко: начальный период или период первичной реакции на облучение, скрытый период (период мнимого благополучия), период разгара и период восстановления.

Основное клиническое проявление *начального периода ОЛБ* – синдром первичной реакции на облучение (ПРО). Синдром ПРО относится, как и следует из названия, к числу наиболее ранних клинических синдромов радиационного поражения организма. Он имеет достаточно четко очерченную картину, которая характеризуется комплексом диспепсических (анорексия, тошнота, рвота, диарея, дискинезия кишечника), нейромоторных (быстрая утомляемость, апатия, общая слабость) и нейрососудистых (потливость, гипертермия, гипотензия, головокружение, головная боль) проявлений, а также местными реакциями кожи и слизистых оболочек (гиперемия, зуд, жжение и т.д.).

Следует отметить, что весь перечисленный выше симптомокомплекс ПРО наблюдается только при облучении в дозах, близких к абсолютно смертельным (порядка 8–10 Гр). Наиболее низок дозовый порог (0,5–1,0 Гр) для возникновения анорексии, тошноты и рвоты, слабость и повышенная утомляемость типичны при облучении в дозах 1–2 Гр, головная боль и диарея – при 4–6 Гр, головокружение – при 6–8 Гр, а гипертермия появляется при облучении в дозе свыше 8–10 Гр. По мере возрастания дозы радиационного воздействия не только обогащается симптоматология ПРО, но и увеличивается выраженность и продолжительность ее проявлений, отмечается более раннее их возникновение (табл. 3).

**Таблица 3**

Проявления первичной реакции при облучении в различных дозах

Показатель	Степень тяжести ОЛБ (доза, Гр)			
	I (1–2)	II (2–4)	III (4–6)	IV (более 6)
Рвота (начало и интенсивность)	Через 2 ч и более, однократная	Через 1–2 ч, повторная	Через 0,5–1 ч, многократная	Через 5–20 мин, неукротимая
Диарея	Как правило, нет	Как правило, нет	Как правило, нет	Может быть
Состояние организма	Кратковременная головная боль, сознание ясное	Головная боль, сознание ясное	Головная боль, сознание ясное	Сильная головная боль, сознание может быть спутанным
Температура тела	Нормальная	Субфебрильная	Субфебрильная	38–39 °С
Состояние кожи и видимых слизистых оболочек	Нормальное	Слабая преходящая гиперемия	Умеренная преходящая гиперемия	Выраженная гиперемия
Продолжительность первичной реакции	Отсутствует или длится несколько часов	До 1 сут	До 2 сут	Более 2–3 сут
Двигательная активность	Нормальная	Закономерных изменений не отмечается		Адинамия

При объективном исследовании в этот период обычно обнаруживаются гиперемия кожи, гипергидроз, лабильность вазомоторных реакций, тремор пальцев рук, тахикардия, при больших дозах – повышенная температура тела.

В костном мозге обнаруживают клетки с признаками пикноза ядер, апоптоза, цитолиза, снижение митотического индекса. После восстановления митотической активности увеличивается доля клеток с хромосомными aberrациями. К концу начального периода может развиваться довольно выраженное снижение числа кариоцитов в костном мозге, особенно наиболее молодых стадий их созревания. В крови наблюдают прогрессирующее снижение числа лимфоцитов. В течение первых 12–24 ч отмечается перераспределительный нейтрофильный лейкоцитоз.

Патогенез ПРО достаточно сложен. Установлено, в частности, что тошнота и рвота при облучении индуцируются раздражением хеморецепторной триггерной зоны рвотного центра биологически активными веществами, в избытке появляющимися в крови после радиационного воздействия (биогенные амины, регуляторные пептиды, простагландины и другие эндогенные биорегуляторы).

Следует напомнить, что в рвотном центре и других центральных структурах, участвующих в реализации рвотного рефлекса (хеморецепторная триггерная зона, чувствительное и двигательное ядра блуждающего и языкоглоточного нервов, вестибулярные ядра), находятся катехоламин-, гистамин- и серотонинсодержащие нейроны, а также пептидергические нейроны. В хеморецепторной триггерной зоне обнаружены рецепторы, чувствительные к дофамину, катехоламинам, гистамину, серотонину, опиоидным пептидам, простагландинам, в ядре солитарного тракта и вестибулярных ядрах – М-холинореактивные структуры.

Кроме того, рвотный центр возбуждается за счет патологической афферентной импульсации с interoцепторов желудочно-кишечного тракта, возникающей, в свою очередь, вследствие гастростаза, обусловленного постлучевыми расстройствами периферической дофамин- и серотонинергической медиации.

Спазмы и боли в области живота, тенезмы и диарея связаны с усилением моторной и секреторной функции кишечника, а также угнетением процессов реабсорбции жидкости из его просвета в кровь. Механизм этих нарушений также напрямую связан с расстройствами нейрогуморальной регуляции функций желудочно-кишечного тракта – гиперпродукцией биогенных аминов (прежде всего, серотонина и гистамина), простагландинов и кишечных пептидов (мотилин и др.).

Ранние нейромоторные и нейрососудистые эффекты облучения в значительной мере связаны с расстройствами центральной катехоламинергической регуляции корковых и подкорково-стволовых функций ЦНС, нарушениями гемо- и ликворообращения в головном мозге, общей интоксика-

цией организма продуктами свободно-радикального окисления и распада радиочувствительных тканей.

К концу начального периода находящиеся в тканях и циркулирующие в крови токсические продукты в значительной мере разрушаются или выводятся, уровень патологической импульсации в нервную систему снижается, высокие компенсаторные возможности нервной системы обеспечивают восстановление ее функций и, тем самым, устраняются причины проявления симптомов первичной реакции. Изменения же в костном мозге к этому времени не достигают еще крайней степени выраженности и скомпенсированы за счет сохранившихся резервов. Поэтому клинических проявлений, связанных с повреждением гемопоэза, еще нет, и в развитии лучевой болезни наступает **скрытый период**.

Жалобы на состояние здоровья в скрытом периоде отсутствуют или слабо выражены. Могут отмечаться симптомы астенизации и вегетососудистой неустойчивости (повышенная утомляемость, потливость, периодическая головная боль, расстройства сна и т.д.), продолжается постепенное опустошение костного мозга, начиная со снижения числа наименее зрелых и завершаясь исчезновением клеток, уже закончивших процесс созревания, а затем и уменьшение содержания функциональных клеток в крови.

Прогрессирует нейтропения, снижается количество тромбоцитов, продолжают развиваться морфологические изменения в нейтрофилах (гиперсегментация ядер, вакуолизация ядра и цитоплазмы, хроматолиз, токсическая зернистость в цитоплазме) и лимфоцитах (полиморфизм ядер).

Выраженность и характер гематологических сдвигов, а также продолжительность скрытого периода зависят от степени тяжести лучевого поражения: чем выше доза облучения, тем он короче, а при крайне тяжелых формах ОЛБ начальный период может непосредственно перейти в **период разгара заболевания**.

Наступление этого периода совпадает, как правило, со снижением числа функциональных клеток (гранулоцитов и тромбоцитов) ниже критического значения (менее  $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$  для гранулоцитов и ниже  $30 \cdot 10^9/\text{л}$  – для тромбоцитов). Клинически период разгара характеризуется развитием инфекционного и геморрагического синдромов, обусловленных агранулоцитарным иммунодефицитом и тромбоцитарной недостаточностью гемостаза.

Источником инфекционных осложнений при лучевых поражениях чаще всего является собственная микрофлора, вегетирующая в просвете желудочно-кишечного тракта, в дыхательных путях, на коже и слизистых оболочках: стафилококки, кишечная палочка, реже – протей, синегнойная палочка и др. В облученном организме оказывается сниженной сопротивляемость и к экзогенной инфекции. Серьезную опасность представляет внутригоспитальное заражение штаммами стафилококков, как правило, чрезвычайно устойчивых к антибиотикам.

Инфекционный синдром ОЛБ начинается с резкого ухудшения самочувствия, появляются общая слабость, головокружения, головная боль. Повышается температура тела, появляются ознобы и проливные поты, учащается пульс, нарушаются сон и аппетит. К наиболее частым типам инфекционных осложнений ОЛБ относятся: язвенно-некротический тонзиллит, бронхит, очаговая пневмония, язвенно-некротические поражения кожи и слизистых оболочек.

В тяжелых случаях могут присоединиться вирусная инфекция и грибковые поражения. Тяжелыми проявлениями инфекционного синдрома костномозговой формы ОЛБ являются поражения слизистой оболочки ротоносоглотки – так называемый орофарингеальный синдром. Отметим лишь, что отдельные его проявления (гиперемия, отечность слизистой полости рта, изъязвления и эрозии на слизистой оболочки щек, мягкого неба и подъязычной области, часто осложняющиеся вторичной инфекцией, региональный лимфоаденит и др.) могут наблюдаться уже при облучении в дозах порядка 3–5 Гр и существенно отягощать состояние больных вследствие болевого синдрома, затруднения приема воды и пищи.

Ведущая роль в патогенезе синдрома инфекционных осложнений принадлежит пострадиационному угнетению иммунитета (иммунный статус организма в этот период определяют как вторичный общий иммунодефицит панцитопенического типа). Снижение антимикробной резистентности является следствием повреждения ряда специфических и неспецифических иммунных механизмов.

Это, во-первых, гибель высокорadiочувствительных лимфоцитов, в результате чего оказываются нарушенными все связанные с этими клетками иммунологические функции, в частности, реакции формирования гуморального и клеточного иммунного ответа.

Во-вторых, нарушаются функции макрофагов, которые сами по себе не отличаются высокой радиочувствительностью, но могут быть блокированы избытком антигенов (продуктов тканевого распада). В результате не только ограничиваются захват и деградация микроорганизмов, но и нарушается обработка антигена, необходимая для его восприятия Т-лимфоцитом, искажается порядок взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, изменяется секреция ряда компонентов системы комплемента, лизоцима, интерферона, некоторых гемопоэтических ростовых факторов, необходимых для пролиферации и дифференцировки предшественников гранулоцитов и Т-лимфоцитов.

В-третьих, в период разгара максимально проявляется гранулоцитопения. В облученном организме, несмотря на подавление практически всех звеньев специфического иммунитета, сохраняется способность предотвратить генерализацию инфекционного процесса, пока содержание гранулоцитов в крови держится на уровне не менее  $0,8-1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . Более глубокое падение, как правило, совпадает с началом бурного развития инфекцион-

ного процесса. Возвращение к этому уровню в результате регенерации кроветворения – необходимое условие обратного развития проявлений вторичной инфекции.

С развитием вторичной инфекции и, частично, геморрагических проявлений костномозгового синдрома ОЛБ связано и еще одно грозное осложнение – некротическая энтеропатия. Она возникает в результате нарушения механизмов иммунологической защиты и связанных с этим количественных и качественных изменений микрофлоры кишки. В тысячи и даже десятки тысяч раз увеличивается общее число микробных тел в просвете кишки. Микрофлора поступает в верхние отделы кишечника, где ее обычно не бывает. Меняется соотношение между отдельными видами микробов. Появляются много штаммов, обладающих гемолитическими, протеолитическими, индол- и сероводород образующими свойствами. Увеличивается число микробных тел кишечной палочки, протей, стафилококков, энтерококков, анаэробов, тогда как количество молочно-кислых бактерий резко снижается.

В условиях, когда нарушена барьерная функция кишки, резкое увеличение числа микробов в ее просвете ведет к постоянному их поступлению во внутреннюю среду, обсеменению внутренних органов и тканей, развитию интоксикации продуктами распада собственной микрофлоры.

Как и при других аутоинфекционных осложнениях лучевой болезни в генезе дисбактериоза ведущая роль принадлежит агранулоцитозу, вследствие которого в просвете кишки резко снижается число фагоцитирующих лейкоцитов. Имеют значение также угнетение секреции бактерицидных веществ, очаговое отторжение эпителиальной выстилки, атония кишечника.

Некротическая энтеропатия клинически проявляется болями в животе, вздутием живота, частым жидким стулом, лихорадкой. В отдельных случаях могут развиваться непроходимость кишечника (вследствие инвагинации кишки), прободение кишки и перитонит. При патологоанатомическом исследовании обнаруживаются атрофия слизистой оболочки кишечника, отек, кровоизлияния, участки некроза.

При общем внешнем облучении проявления некротической энтеропатии могут развиваться, если доза облучения достигает 5 Гр и более. Иногда описанные осложнения называют проявлениями кишечного синдрома. Следует избегать употребления этого термина в данной ситуации, поскольку очевидны существенные отличия сроков развития, патогенеза и клинических проявлений некротической агранулоцитарной энтеропатии от изменений, развивающихся после облучения в дозах, превышающих 10 Гр.

Термин «геморрагический синдром» применяют для обозначения клинических проявлений повышенной кровоточивости, наблюдающихся в разгар ОЛБ. Это и кровоточивость десен, и более выраженные носовые кровотечения, и обильные кровотечения – кишечные, желудочные, маточные, из почечных лоханок. Это и геморрагии различных размеров в кожу, подкожную клетчатку, слизистые оболочки, в паренхиму внутренних ор-

ганов. Больше всего кровоизлияний при вскрытии обнаруживается обычно в сердце (по ходу венечных сосудов, под эндокард, в ушки предсердий), а также в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта.

Геморрагические проявления чаще всего начинаются с появления кровоизлияний в слизистые оболочки полости рта, а затем и на коже. Появляются носовые кровотечения, кровь в кале, иногда гематурия. Резко удлиняются время кровотечения и свертывания крови, нарушается ретракция кровяного сгустка, увеличивается фибринолитическая активность крови.

Кровоточивость в облученном организме развивается в результате нарушения всех трех факторов, ответственных за сохранение крови в пределах сосудистого русла: количественного содержания и функциональных свойств тромбоцитов, состояния сосудистой стенки, свертывающей и противосвертывающей систем.

Причины постлучевой тромбоцитопении были рассмотрены. Повышение ломкости (снижение резистентности) сосудистой стенки после облучения связано с изменениями как эндотелиальных клеток, так и волокнистых соединительнотканых структур. Петехиальные кровоизлияния возникают вследствие трансэндотелиального выхода эритроцитов.

Следует отметить, что пока содержание тромбоцитов в крови не окажется ниже  $30 \cdot 10^9/\text{л}$  («критический» уровень), обширных геморрагий обычно не возникает. Более глубокое снижение чревато появлением тяжелых кровотечений и кровоизлияний.

Инфекционный и геморрагический синдромы являются ведущими в клинике периода разгара костномозговой формы ОЛБ. Вместе с тем, существенное значение для судьбы облученного организма имеют и некоторые другие синдромы – прежде всего, синдром общей интоксикации или «лучевой эндотоксикоз», а также неврологические проявления ОЛБ – синдром радиационно-индуцированной энцефалопатии.

Лучевой эндотоксикоз при костномозговой форме ОЛБ обусловлен различными продуктами распада клеток и тканей (продуктами перекисного окисления липидов и клеточного распада, аномальными метаболитами, эндотоксинами кишечной микрофлоры), а также освобождающимися после облучения биологически активными веществами типа гистамина, серотонина, различными олигопептидами и др.

Предполагается, что основной причиной постлучевого эндотоксикоза является избыточное поступление в кровь, лимфу, органы и ткани токсичных продуктов бактериального происхождения из кишечника.

Особенно существенную роль в отягощении состояния облученного организма играет эндотоксин – липополисахаридный компонент мембран грамотрицательных бактериальных клеток, который является мощным индуктором провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, факторов некроза опухолей и др.), играющих центральную роль в патогенезе сепсиса.

В соответствии с современными воззрениями, эндотоксикоз представляет собой аутокаталитический процесс, в ходе которого попадающие в крово- и лимфоток токсины микробного происхождения (липополисахариды и другие компоненты клеточных оболочек микроорганизмов, протеолитические ферменты, неспецифические продукты обмена и распада бактерий и т.д.) индуцируют реакции, приводящие, в конечном итоге, к «самоотравлению» организма. Именно эндотоксикоз является основной причиной развивающихся в период разгара ОЛБ (особенно при крайне тяжелых ее формах или комбинированных радиационных поражениях) нарушений микроциркуляции, дыхания и кровообращения, описываемых как респираторный дистресс-синдром, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), гепаторенальный синдром.

В условиях агранулоцитоза поступление в кровь эндотоксинов, высвобождающихся в процессе эффективной бактерицидной терапии (особенно при грамотрицательной микрофлоре) может вызвать токсический шок, приводящий к летальному исходу.

В развитии *ДВС-синдрома* при лучевых поражениях иногда наблюдается стадия гиперкоагуляции и внутрисосудистой агрегации клеток крови, проявляющаяся, главным образом, местными расстройствами микроциркуляции и микротромбозами. Часто эта стадия протекает скрытно. Повышение потребления фибриногена, многих плазменных факторов свертывания крови, активация фибринолитической системы приводят к гипокоагуляции, вносящей свой вклад в патогенез геморрагического синдрома.

На возможность развития ДВС-синдрома может указывать появление кровоизлияний при достаточно высоком (выше критического) содержании тромбоцитов, образование сгустков в игле при попытках взятия крови из вены. Окончательный диагноз устанавливается по результатам лабораторного исследования показателей системы гемостаза.

Токсемия играет также существенную роль в развитии постлучевых церебральных нарушений, усугубляет тяжесть поражения в критических системах, замедляет процессы репарации повреждений, ухудшает общее состояние организма.

Как уже отмечалось выше, *неврологические проявления*, возникающие в период разгара костномозговой формы ОЛБ, обусловлены, главным образом, функциональными нарушениями различных структурных элементов ЦНС. Причиной этих нарушений являются, в свою очередь, патологическая афферентная импульсация с облученных рецепторных полей радиочувствительных структур, воздействие эндотоксинов, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, нарушение гемо- и ликвородинамики головного мозга с последующим его отеком и набуханием и т.д.

Выраженность церебральных расстройств при костномозговой форме ОЛБ может колебаться от астеновегетативных проявлений (общая слабость, потливость, головная боль, изменения артериального давления

обычно в сторону снижения, лабильность пульса с тенденцией к брадикардии, усиленные вазомоторные реакции) при легких формах до угрожающих жизни симптомов радиационно-индуцированной энцефалопатии при тяжелых и крайне тяжелых вариантах лучевого поражения.

Вся совокупность неврологических нарушений периода разгара тяжелой и крайне тяжелой ОЛБ в настоящее время определяется как *паренхиматозно-оболочечный синдром*, характеризующийся нарушениями черепной иннервации (нистагм, патологические рефлексy, снижение мышечного тонуса, расстройства статики и координации и т.д.) и расстройствами вегетативной регуляции и т.д. Наиболее тяжелым клиническим проявлением этого синдрома являются различные варианты радиационно-индуцированной энцефалопатии, которая может протекать в четырех формах:

- ликвородинамический тип с преобладанием общемозговых явлений (головная боль, головокружение, общая слабость, гиподинамия, оглушенность, впоследствии сопор и кома) и рассеянной, преимущественно стволовой симптоматики;

- гипертензионный тип, проявляющийся нарастающей головной болью, рвотой, менингеальными знаками, гипорефлексией, психомоторным возбуждением;

- эпилептиформный тип в виде генерализованных клонико-тонических судорог с развитием опистотонуса;

- психотический тип, который может выражаться дезориентацией в месте и времени, неадекватным поведением, зрительными либо слуховыми галлюцинациями.

Практически во всех случаях радиационно-токсическая энцефалопатия завершается развитием отека мозга, комой и гибелью больных на фоне острой недостаточности витальных функций центральной нервной системы.

При менее тяжелых вариантах течения ОЛБ период разгара переходит в **период восстановления**.

Начало этого периода характеризуется улучшением состояния здоровья: появляется аппетит, нормализуются температура тела и функция желудочно-кишечного тракта, повышается масса тела, исчезают симптомы кровоточивости. Отмечаются признаки регенерации гемопоэза: в крови появляются ретикулоциты, юные и палочкоядерные нейтрофилы. Однако в это же время продолжает прогрессировать (до 5–6 мес после облучения) анемия: число эритроцитов, как и большинство биохимических показателей крови, восстанавливается лишь спустя 8–10 мес после радиационного воздействия.

Длительное время (иногда в течение нескольких лет) у больных сохраняются психические, вегетативные и сосудистые расстройства неврастенического, ипохондрического и астенодепрессивного характера (эмоциональная лабильность, напряженность, тревожность, различные формы патологии черепно-мозговых нервов, тремор пальцев рук и т.д.). Возможно развитие гастрита, эзофагита, гепатита. При лучевом поражении кожи пе-

риод выздоровления протекает волнообразно, с рецидивами эритемы кожи, отеком подкожной клетчатки. После облучения в дозах свыше 3 Гр в период восстановления могут формироваться катаракты, возможно поражение сетчатки глаз, снижение остроты зрения.

Средняя длительность периода восстановления составляет от 3 до 6 мес.

У больных, перенесших острую лучевую болезнь, в течение длительного времени, иногда всю жизнь, могут сохраняться остаточные явления и развиваться отдаленные последствия.

**Остаточные явления** представляют собой последствия неполного восстановления повреждений, лежавших в основе острого поражения: лейкопения, анемия, стерильность и др.

**Отдаленные последствия** – новые патологические процессы, которые в силу достаточно длительного скрытого периода для своего развития в период разгара ОЛБ не проявлялись: катаракты, склеротические изменения, дистрофические процессы, новообразования, сокращение продолжительности жизни. Практически остаточные явления и отдаленные последствия не всегда легко различить.

Здесь следует упомянуть также и генетические последствия, проявляющиеся у потомства облученных родителей в результате мутагенного действия радиации на герминативные клетки.

**Краткая характеристика степеней тяжести костномозговой формы острой лучевой болезни.** Выраженность различных синдромов ОЛБ, сроки начала и продолжительность различных периодов ее течения зависят от степени тяжести заболевания (табл. 4).

При *ОЛБ I (легкой) степени* первичная реакция может отсутствовать или проявляться в виде умеренно выраженной тошноты, головной боли, общей слабости, однократной рвоты. Латентный период длится 4–5 нед, число лейкоцитов в период разгара (если он регистрируется клинически) снижается до  $1,5\text{--}2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов – до  $40\text{--}50 \cdot 10^9/\text{л}$ . Клинические признаки разгара носят характер астеновегетативного синдрома (общая слабость, нарушения нейровисцеральной регуляции). В период восстановления возможны снижение тонуса мозговых сосудов, эмоциональная лабильность, акрогипергидроз.

*ОЛБ II (средней) степени* характеризуется достаточно выраженной первичной реакцией продолжительностью от 6 до 10 ч (тошнота, повторная или неоднократная рвота). Время появления рвоты – около 1–2 ч. Изредка регистрируются общемозговые явления, нарушения черепно-мозговой иннервации, умеренные вегетативно-сосудистые расстройства. В период разгара (в случае развития агранулоцитоза) повышается температура тела, возможны инфекционные осложнения, кровоточивость (при снижении числа тромбоцитов в крови до  $20\text{--}40 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Наблюдаются симптомы астеновегетативного характера (общая слабость, головная боль).

Таблица 4

Общая характеристика костномозговой формы острой лучевой болезни различной степени тяжести (по Гуськовой А.К. и др., 1999)

Показатель	Степень тяжести ОЛБ / дозы облучения			
	I (легкая) / 1–2 Гр	II (средняя) / 2–4 Гр	III (тяжелая) / 4–6 Гр	IV (крайне тяжелая) / более 6 Гр
Выраженность и продолжительность периода первичной реакции на облучение	Может отсутствовать	Легкая, от 4–6 ч до 1 сут	Тяжелая, от 0,5 до 2 сут	Крайне тяжелая, более 2 сут
Латентный период	Неотчетливый (3–5 нед)	До 2 нед	1–2 нед	До 1 нед, может отсутствовать
Период разгара	2–3 нед при удовлетворительном состоянии	2–3 нед при средней тяжести	3–4 нед при тяжелом состоянии	1–2 нед при крайне тяжелом состоянии
Летальный исход (при лечении в стационаре), %	–	–	50	100
Начало цитопении	На 4–5-й нед	На 3–4-й нед	На 2–3-й нед	С 1–2-й нед
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,5–3,0	0,5–2,0	< 0,1–0,5	Единичные в препарате
Лимфоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	1	0,5–1	0,3	0,1
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	50–200	20–50	10–20	0–10
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	4–5	2–3	1–2	1–2
Гемоглобин, %	70–80	50–60	30–40	20–30
СОЭ, мм/ч	15–20	20–40	40–60	50–70
Кровоизлияния	–	Малочисленные	Множественные, могут быть кровотечения	Множественные, кровотечения
Бактериемия	–	–	+	++
Сознание	Ясное	Ясное	Временами спутанное	Спутанное, потеря
Температура тела, $^{\circ}\text{C}$	Нормальная	37–38	39–40	40–41
Нервная система	Без видимых нарушений	Нарушение рефлексов	Мышечная слабость, менингеальные симптомы	Резкие нарушения, патологические рефлексы
Аппетит	Понижен	Понижен	Отсутствует	Отказ от пищи
Сердечно-сосудистая система	Вегетативная дистония	Гипотония, тахикардия	Сердечно-сосудистая недостаточность	Острая сердечно-сосудистая недостаточность
Масса тела	Без изменений	Снижение	Истощение	Истощение

Продолжительность периода разгара составляет около 2 нед. В фазе восстановления у некоторых пострадавших сохраняются психические и вегетативно-сосудистые нарушения в рамках неврастенического, ипохондрического, астенодепрессивного или вегетативно-дистонического синдромов.

При *ОЛБ III (тяжелой) степени* синдром ПРО развивается спустя  $1/2$ –1 ч (чаще через  $1\frac{1}{2}$ –2 ч) после облучения и длится более 1 сут. Рвота, как правило, обильная, многократная, отмечается выраженная общая слабость, головная боль, субфебрильная температура тела. Реже наблюдаются головокружение, гиперемия кожных покровов, диарея. Скрытый период продолжается 1–2 нед. Период разгара характеризуется инфекционно-токсическими проявлениями, возможны симптомы печеночно-почечной недостаточности и радиационно-токсической энцефалопатии (оглушенность, мозговая кома, острый психоз и др.).

Агранулоцитоз развивается в 100 % случаев, сопровождается выраженной лихорадкой, уровень СОЭ достигает 40–80 мм/ч, у 30 % пострадавших возможно развитие герпетической инфекции с угрозой поражения легких. При критическом падении уровня тромбоцитов  $10$ – $20 \cdot 10^9$ /л развивается геморрагический синдром с множественными кровоизлияниями в кожу, слизистые оболочки, мозг, сердце, легкие, желудочно-кишечный тракт. Велика опасность внутренних кровотечений.

У больных, перенесших острый период ОЛБ, длительное время сохраняются астеноневротические расстройства в сочетании с вегетативно-сосудистой и эмоциональной лабильностью, депрессивным фоном настроения, стойкая микроочаговая симптоматика (признаки нарушения функции черепно-мозговых нервов, гипер- и анизорефлексия, нистагм, патологические рефлексии и др.). При реоэнцефалографическом исследовании обнаруживаются признаки повышения тонуса мозговых сосудов, снижение кровенаполнения с признаками затруднения венозного оттока.

*ОЛБ IV (крайне тяжелой) степени* характеризуется ранней и чрезвычайно выраженной ПРО (тошнота, многократная рвота, головная боль, общая слабость, гиперемия, диарея, анизо- и гипорефлексия, нистагм), переходящей (часто без латентного периода) в разгар заболевания. На фоне быстро развивающегося агранулоцитоза отмечаются все «классические» признаки инфекционно-токсического синдрома ОЛБ – лихорадка, бактериемия, септицемия, радиационно-токсическая энцефалопатия, мозговая, печеночная и почечная кома.

Прогноз для жизни при ОЛБ легкой степени благоприятный. При ОЛБ средней степени адекватное лечение в большинстве случаев гарантирует выздоровление. При ОЛБ тяжелой степени прогноз сомнительный: выживание возможно при отсутствии местных поражений и использовании интенсивной комплексной терапии. При облучении в дозах 6–10 Гр (крайне тяжелая степень ОЛБ) прогноз неблагоприятный, хотя и не безнадежный.

Более высокие дозы облучения, как правило, приводят к летальному исходу, несмотря на проводимую терапию.

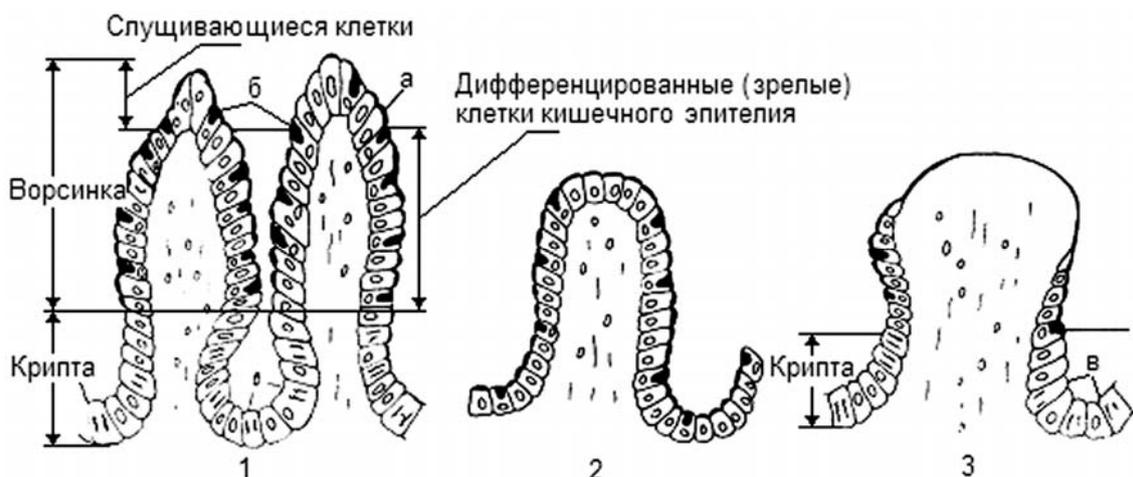
### 5.1.2. Кишечная форма острой лучевой болезни

После общего облучения в дозах 10–20 Гр развивается кишечная форма ОЛБ. После общего облучения в дозах 10–20 Гр развивается кишечная форма ОЛБ. В основе ее патогенеза лежит лучевое поражение слизистой оболочки тонкого кишечника, приводящее к развитию *кишечного синдрома*.

Эпителий слизистой оболочки тонкой кишки является принципиально такой же системой клеточного самообновления, как и костный мозг. Но если в костном мозге клетки разной степени созревания располагаются без видимого порядка, в слизистой оболочке кишечника взаимное расположение клеток, относящихся к разным пулам, четко разграничено.

На дне крипт находятся стволовые клетки. По мере деления стволовых клеток и последующего их созревания клетки продвигаются по направлению к устью крипт и далее по стенке ворсинки к ее верхушке, откуда слущиваются в просвет кишки. Утрата клеток с ворсинок сбалансирована притоком вновь образованных клеток из крипт. Продвижение клетки от дна крипты до верхушки ворсинки занимает около 4–5 сут.

Как и в других системах клеточного самообновления, в эпителии тонкой кишки после облучения погибают, прежде всего, стволовые и другие делящиеся клетки. Созревающие и функциональные клетки, будучи относительно радиорезистентными, после облучения продолжают продвижение к верхушкам ворсинок и слущиваются. Вследствие этого эпителиальная выстилка тонкой кишки при отсутствии пополнения за счет клеточного деления быстро исчезает, ворсинки «оголяются» и уплощаются (рис. 1).



**Рис. 2.** Влияние облучения на ворсинку слизистой оболочки тонкой кишки (по Владимирову В.Г., 1991). 1 – нормальная ворсинка; 2 – постлучевая аплазия ворсинки (отсутствуют клетки крипты); 3 – оголение ворсинки, появление клеток крипт и регенерация кишечного эпителия; а – эпителиальная клетка; б – бокаловидная клетка; в – клетка крипты.

В течении кишечной формы ОЛБ обычно также можно выделить отдельные периоды, соответствующие тем, которые описывались при костномозговой форме.

**Начальный период** отличается большей тяжестью проявлений и большей длительностью тех симптомов, которые преобладают и при костномозговой форме: тошноты, рвоты, анорексии, прогрессирующей общей слабости, которую иногда характеризуют как нарастающую летаргию, гиподинамии. Кроме того, при кишечной форме уже с первых дней часто присоединяется диарея, снижается артериальное давление (иногда развивается коллаптоидное состояние). Весьма выражена и длительно сохраняется ранняя эритема, проявляющаяся гиперемией кожи и слизистых оболочек. Температура тела в начальном периоде повышается до фебрильных цифр. Больные жалуются на боли в животе, миалгии, артралгии, головные боли. Продолжительность первичной реакции при кишечной форме ОЛБ составляет 2–3 сут. Затем может наступить кратковременное, не более 2–3 сут, улучшение общего состояния (*эквивалент скрытого периода* ОЛБ), однако проявления заболевания в этом случае полностью не исчезают.

Наступление **периода разгара** кишечной формы ОЛБ проявляется резким ухудшением общего состояния, развитием диареи, повышением температуры тела до 39–40 °С. Снова резко снижается аппетит. В результате атонии желудка пищевые массы могут надолго задерживаться в нем. Нарушаются процессы всасывания в кишечнике, масса тела начинает быстро снижаться. Количество лейкоцитов в крови катастрофически падает. Развиваются тяжелые проявления орофарингеального синдрома, обезвоживания, интоксикации и эндогенной инфекции, которой способствует раннее наступление агранулоцитоза. Появляющиеся в слизистой оболочке кишечника геморрагии и инфекционные осложнения еще в большей степени отягощают состояние пораженных людей.

При условии лечения лица с кишечной формой ОЛБ от внешнего равномерного облучения могут прожить до 2 или даже 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> нед. Связанная с лечением сравнительно большая продолжительность жизни человека при этой форме ОЛБ объясняет развитие у него выраженных проявлений вторичной инфекции и кровоточивости, возникающих, прежде всего, вследствие подавления кроветворной функции. Гибель пострадавших наступает при явлениях энтерита, пареза и непроходимости кишечника, нарушений водно-электролитного обмена, нарастания сердечно-сосудистой недостаточности.

Смертельному исходу обычно предшествует развитие сопора и комы.

### **5.1.3. Токсемическая (сосудистая) форма острой лучевой болезни**

Токсемическая форма развивается после облучения в диапазоне 20–50 Гр. Для этой формы характерны тяжелые гемодинамические расстройства, связанные с парезом и повышением проницаемости сосудов, проявления общей интоксикации, как следствие проникновения во внутреннюю среду продуктов распада тканей, первичных и вторичных радиотоксинов, эндотоксинов кишечной микрофлоры. Более поздние проявления сходны с симптомами церебральной формы, но по сравнению с последней они несколько отодвинуты во времени: если при церебральной форме продолжительность жизни не превышает, чаще всего, 48 ч, то при токсемической смертельные исходы наступают в течение 4–7 сут.

Нарушения функций нервных центров при токсемической форме в значительной мере обусловлены, соответственно, токсемией, а также снижением питания и снабжения кислородом нервных клеток вследствие расстройства гемо- и ликвородинамики в головном мозге, повышения проницаемости сосудов гематоэнцефалического барьера и проникновения в межклеточные пространства богатой белком жидкости, механически сдавливающей, помимо всего прочего, нервные клетки. В связи со значимостью расстройств циркуляции в развитии токсемической формы ОЛБ ее называют еще сосудистой.

### **5.1.4. Церебральная форма острой лучевой болезни**

В основе церебральной формы ОЛБ, развивающейся у человека после облучения в дозах 50 Гр и выше, лежит синдром поражения центральной нервной системы. При таком уровне доз даже в высокорезистентных нервных клетках количество повреждений становится несовместимым с их нормальным функционированием. Очень важное значение для развития церебрального синдрома имеет прогрессирующий дефицит макроэргов в нервных клетках, связанный с повышенным потреблением НАД в интересах репарации молекулярных повреждений ДНК.

Повреждение нервных клеток и кровеносных сосудов приводят к тому, что почти сразу же после облучения развивается тяжелое общее состояние, характеризующееся обильной рвотой, поносом, прострацией, а в ряде случаев временной, на 20–40 мин, потерей сознания (**синдром ранней переходящей недееспособности**). В дальнейшем сознание может восстановиться, но развиваются прогрессирующие признаки отека мозга, психомоторное возбуждение, атаксия, дезориентация, гиперкинезы, клонические и тонические судороги, расстройства дыхания, сосудистого тонуса, кома.

В связи с небольшой продолжительностью жизни пораженных с церебральной формой ОЛБ в периферической крови успевают обнаружиться лишь самые начальные проявления костномозгового синдрома: нейтро-

фильный лейкоцитоз, достигающий уровня  $20-30 \cdot 10^9/\text{л}$  уже в первые часы после облучения, и глубокая лимфопения.

Смерть пострадавших обычно наступает в течение не более чем 48 ч после облучения от паралича дыхательного центра.

### Вопросы для самоконтроля

1. Как можно классифицировать радиационные поражения в зависимости от вида излучения и условий радиационного воздействия?
2. Дайте определение острой лучевой болезни. Какие условия необходимы для формирования ОЛБ?
3. Какие клинические формы ОБЛ могут развиваться при внешнем относительно равномерном облучении? При каких дозах облучения следует ожидать их развития?
4. При каких дозах  $\gamma$ -облучения следует ожидать развития ОЛБ легкой, средней, тяжелой и крайне тяжелой степени?
5. Какие периоды можно выделить в клиническом течении костномозговой формы ОЛБ?
6. Назовите основные синдромы периода первичной реакции на облучение.
7. Почему в период разгара ОЛБ у пострадавших развиваются инфекционные осложнения?
8. Какие процессы лежат в основе геморрагического синдрома, развивающегося в период разгара ОЛБ?
9. При каких дозах облучения развивается кишечная форма ОЛБ? В чем сущность патогенеза кишечного синдрома?
10. Какая клиническая форма ОЛБ развивается при облучении в дозах от 20 до 50 Гр? Какие клинические проявления наблюдаются у облученных?
11. При каких дозах облучения развивается церебральная форма ОЛБ?
12. Какие процессы лежат в основе патогенеза синдрома ранней переходящей недееспособности?

## 5.2. Особенности радиационных поражений при неравномерном облучении

В зависимости от вида излучения, расстояния до его источника, других геометрических и физических параметров радиационного воздействия величины перепада дозы по телу человека могут варьировать от крайне малых (например относительно равномерное  $\gamma$ -облучение на следе радиоактивного облака) до весьма высоких. Для характеристики перепада дозы по телу используется так называемый *коэффициент неравномерности* ( $K_n$ ) – отношение максимальной и минимальной величин доз, измеренных на поверхности тела. Если различия в распределении поглощенных по телу не превышают 10 %, т.е.  $K_n$  близок к 1, облучение считается равномерным. Все остальные виды внешнего радиационного воздействия представляют собой варианты неравномерного облучения, однако практически особен-

ности клиники, диагностики и лечения поражений при неравномерном облучении проявляются при  $K_n$  более 3–4 и дозе максимального воздействия более 10 Гр.

Анализ дозиметрических характеристик облучения людей при ядерных взрывах, радиационных авариях, космических полетах, при работе с источниками длинноволнового рентгеновского излучения и т.д. показывает, что в этих ситуациях человек, как правило, подвергается общему неравномерному облучению с перепадом дозы вдоль продольной или поперечной осей тела и близким к экспоненциальному характером распределения (уменьшения) дозы в глубине тела.

Различают *общее неравномерное внешнее облучение* (в поле действия радиации находится все тело), *субтотальное* (облучение порядка 50 % площади тела), *парциальное* (облучение отдельных частей тела, например, головы, области живота и т.д.) и *местное* (отдельных органов или их частей, а также отдельных анатомических образований) неравномерное облучение. В свою очередь, общее неравномерное воздействие может быть *многосторонним* (перепад дозы от поверхности тела к центру) и *односторонним* (перепад дозы вдоль поперечной или продольной осей тела). Среди последних различают *латеральные, дорзовентральные и вентродорзальные* воздействия (перепад доз вдоль поперечной оси тела), *краниокаудальные и каудокраниальные* (перепад доз вдоль продольной оси тела) варианты неравномерного облучения.

Характер клинических проявлений радиационного поражения при неравномерных воздействиях зависит от геометрии облучения, степени его неравномерности и дозовых нагрузок на радиочувствительные органы и ткани.

При общем и субтотальном неравномерном облучении с небольшими перепадами дозы картина лучевого поражения мало отличается от «классической» ОЛБ от внешнего равномерного радиационного воздействия. С ростом  $K_n$  и приближением к вариантам крайне неравномерных или парциальных облучений все в большей мере проявляются особенности этого вида радиационных поражений. К наиболее общим особенностям неравномерного облучения относятся:

- снижение (в сравнении с равномерным воздействием) эффективности биологического действия излучений на критические системы организма. Это проявляется в более легком течении ОЛБ, чем этого следовало бы ожидать, исходя из значения дозы в наиболее облученной части тела (в частности, костномозговой и кишечный синдромы развиваются при облучении в более высоких дозах);
- нарушение характерной для «классической» формы ОЛБ периодичности и временной зависимости основных ее проявлений. В частности, сроки возникновения симптомов болезни будут определяться (при прочих рав-

ных условиях) тем, какая область тела и какие органы подверглись наиболее сильному поражающему воздействию ионизирующих излучений;

- преобладание в клинической картине заболевания симптомов, отражающих нарушение функций органов и тканей, подвергшихся облучению в наибольшей степени. При этом, в качестве критических органов и систем (наряду с характерными для «классической» ОЛБ гемопоэтической, желудочно-кишечной и центральной нервной систем) могут выступать кожные покровы и слизистые оболочки ротоносоглотки, поражения которых будут проявляться в виде лучевого радиодерматита и орофарингеального синдрома. Поражение этих систем нередко определяют не только клиническую картину ОЛБ при неравномерном облучении, но и ее тяжесть и исход;

- возможность развития у одного и того же пораженного нескольких радиационных синдромов. Например, при поражении кожи и мягких тканей конечностей и слизистой оболочки кишечника будут проявляться признаки местного лучевого поражения и кишечного синдрома, при краниокаудальном воздействии – кроветворного и орофарингеального синдромов, каудокраниальном – кроветворного и кишечного синдромов и т.д.;

- уменьшение с ростом  $K_n$  вклада кроветворного синдрома в суммарное поражение и, соответственно, возрастание роли в тяжести и исходе ОЛБ орофарингеального и кишечного синдромов и признаков лучевого поражения кожных покровов. Так, при краниокаудальных воздействиях с перепадом дозы более 5 ведущим синдромом является орофарингеальный синдром, при облучении области живота или каудокраниальных воздействиях – кишечный синдром. При дальнейшем увеличении степени неравномерности вдоль поперечной оси тела ( $K_n > 10$ ), особенно при сочетанных  $\gamma$ - $\beta$ -поражениях в качестве, ведущих поражений будут выступать лучевые ожоги обширных участков кожи;

- модификация клинического течения костномозгового и кишечного синдромов. В условиях неравномерного облучения депрессия кроветворения менее значительна, а темпы восстановления гемопоэза более высоки, чем при равномерном воздействии. Это происходит за счет включения в процесс регенерации костномозгового резерва из малооблученных участков гемопоэтической ткани. Течение кишечного синдрома в сравнении с общим равномерным облучением в сопоставимых дозах также более благоприятно как в связи с неравномерным характером поражения слизистой оболочки кишечника, так и за счет сохранившегося резерва стволовых кроветворных клеток;

- нарушение зависимости (особенно при  $K_n > 10$ ) между числом лейкоцитов в крови и клеточностью костного мозга, с одной стороны, и тяжестью лучевого поражения (исходом болезни), а также снижение диагностической значимости отдельных симптомов первичной реакции на облучение.

Наиболее типичными вариантами общего или субтотального неравномерного облучения являются:

- $\gamma$ - или  $\gamma$ -нейтронное преимущественное облучение верхней (голова, грудь) или нижней части тела (живот), верхних или нижних конечностей;
- многостороннее, преимущественно нейтронное облучение;
- многостороннее  $\gamma$ - $\beta$ -облучение с преимущественным воздействием на кожные покровы.

Для облучения *верхней половины тела* в дозах свыше 8–10 Гр характерны преимущественные поражения слизистых оболочек верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, глаз, сердца, легких, центральной нервной системы.

Первичная реакция на облучение при этом варианте неравномерного воздействия развивается чаще и раньше, чем при соответствующей по тяжести костномозговой форме ОЛБ от равномерного облучения. Проявляется она в виде первичной эритемы лица и шеи, инъекции склер, чувства боли и жжения в глазах, адинамии, головных болей. Диспепсические симптомы наблюдаются реже. Для этого варианта неравномерного облучения весьма типичны паротит и раннее (до 3 сут) развитие гиперемии слизистой оболочки рта. Латентный период в развитии ОЛБ практически отсутствует, поскольку первичная эритема ротоносоглотки практически сразу переходит в орофарингеальный синдром. Клинические проявления этого синдрома подробно изложены в разд. 5.4 «Местные радиационные поражения кожи и слизистых оболочек». Здесь отметим лишь, что признаки орофарингеального синдрома (гиперемия, отек и белесоватый налет) сначала появляются на слизистой оболочке щек, мягкого неба и подъязычной области, затем – на деснах, твердом небе, слизистой оболочке носа и задней стенке глотки, позднее – на остальных участках, включая гортань. У пострадавших затруднены прием пищи и дыхание, нарушается речь. Такие больные требуют тщательного ухода, им необходимо парентеральное питание. В период агранулоцитоза очень велика вероятность развития инфекционных поражений ротоносоглотки, верхних дыхательных путей, возможно присоединение пневмонии.

Почти у всех больных этой группы наблюдается лучевое поражение глаз. Причем поражается не только собственно орган зрения – глазное яблоко, но и кожа век и слизистые оболочки конъюнктивы (табл. 5). В первые две недели развиваются блефарит, конъюнктивит, позже – кератит, сосудистые и дистрофические изменения сетчатки, в отдаленные сроки (спустя несколько лет) формируются лучевые катаракты, а при высоких дозах – слепота.

**Таблица 5**  
Сроки развития некоторых признаков острых лучевых поражений глаз в зависимости от локальной поглощенной дозы  $\gamma$ -излучения

Ткань глаза	Локальная поглощенная доза, Гр	Признак поражения	Срок проявлений	
			начало	продолжительность
Кожные покровы век	1,2-2,0	Гиперемия (ранняя эритема)	1 сут	Несколько часов
	2-4	Гиперемия	12-15 ч	3-5 сут
		Слабая преходящая гиперпигментация, шелушение кожи, незначительное выпадение бровей	15-18 сут	3-5 сут
	4-6	Гиперемия	6-8 ч	5-7 сут
		Отек, единичные кровоизлияния	2 сут	5-7 сут
	6-10	Вторичная эритема	2-3 нед	3-5 сут
		Выраженная гиперпигментация, шелушение кожи, частичная эпиляция бровей и ресниц	3-4 нед	3-4 мес
		Гиперемия	3-4 ч	6-8 сут
		Боль, отек, множественные кровоизлияния	1-2 сут	6-8 сут
	Более 10	Выраженная гиперпигментация (бурая окраска), шелушение кожи	5-7 сут	3-5 сут
Вторичная эритема, отек, мацерация, интенсивное выпадение бровей и ресниц		8-10 сут	4-5 мес	
Частичная алопеция бровей и ресниц, атрофия и гиперпигментация кожи		5-6 мес	1-2 года и более	
Телеангиоэктазии, рубцовые изменения		2-3 года	Постоянно	
Гиперемия, отек, множественные кровоизлияния, боль		1-2 ч	7-10 сут	
Конъюнктивита	2-3	Влажный и язвенный дерматит, некрозы кожи	3-5 сут	5-6 мес
		Гиперемия, инъекция сосудов	1 сут	Несколько часов
	3-6	Гиперемия, инъекция сосудов, мелкие кровоизлияния	5-12 ч	3-5 сут
Более 6		Отек, чувство жара и рези в глазах, слезотечение, светобоязнь, гиперемия, инъекция сосудов, единичные крупные или множественные мелкие кровоизлияния	3-5 ч	7-10 сут

**Таблица 5**  
(продолжение)

Ткань глаза	Локальная поглощенная доза, Гр	Признак поражения	Срок проявлений	
			начало	продолжительность
Роговая оболочка	4–6	Легкое понижение тактильной чувствительности	1 сут	До 1 мес
	6–10	Очаговая десквамация эпителия (поверхностный кератит)	40–45 сут	До 1 мес
	15–20	Понижение тактильной чувствительности	1 сут	1–1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> мес
		Десквамация эпителия (поверхностный кератит)	25–30 сут	1–1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> мес
Более 20		Сильная боль, слезотечение, блефароспазм, выраженное понижение тактильной чувствительности	1 сут	3–4 мес
		Обширная десквамация эпителия, буллезная эпителиопатия, эрозия роговицы	1–3 нед	3–4 мес
		Выраженный поверхностный кератит	1–2 нед	До 6 мес
		Глубокий кератит, проявляющийся отеком и инфильтрацией стромы роговицы, образование язв, в том числе перфорирующих, при инфицировании – энофтальмит и панфтальмит, после заживления неинфицированных ран – рубцовое помутнение роговицы (бельмо)	От 1 нед до нескольких месяцев и даже лет	Месяцы–годы
Сетчатка	До 1	Расширение и полнокровие вен сетчатки, периваскулярный отек, снижение давления в центральной артерии сетчатки	1 сут	1 нед
	1–5	Мелкоочаговые кровоизлияния и единичные очаги плазморрагий на фоне отека сетчатки	20–40 сут	2–3 мес
	5–10	Очаговые кровоизлияния и выраженные очаги плазморрагий на фоне отека сетчатки	15–30 сут	4–6 мес
	10–20 и более	Кровоизлияния в радужную оболочку, переднюю камеру, стекловидное тело, осложняющиеся иритом, иридоциклитом или увеитом с развитием передних и задних синехий, облитерацией зрачка или угла передней камеры	10–20 сут	2–5 лет
		Вторичная глаукома, локальная атрофия радужной оболочки, множественные кровоизлияния и плазморрагии, склерозирование артерий, образование микроаневризм, атрофические очаги сетчатки, частичная или полная атрофия зрительного нерва с исходом в слепоту		

Весьма типичны для облучения верхней части тела нарушения функции ЦНС, проявляющиеся в виде головных болей, головокружения, атаксии, дискоординации движений, кратковременной потери сознания и т.д. За исключением облучения головы в крайне высоких дозах (50 Гр и более), когда развивается постлучевой ЦНС-синдром, обусловленный прямым поражением жизненно важных структур головного мозга, перечисленные выше симптомы связаны, как правило, с нарушениями мозгового кровообращения (венозный застой, сужение или дилатация мозговых сосудов и др.), вызываемыми, в свою очередь, периваскулярный и перипеллюлярный отек, полнокровие, микрокровоизлияния и т.д.

При облучении области шеи в дозах 12 Гр и выше возможны проявления гипофункции щитовидной железы (через 3–4 мес после радиационного воздействия). Однако наиболее серьезные нарушения отмечаются в случае преимущественного облучения органов грудной клетки – сердца и легких.

Дозовая нагрузка порядка 8–10 Гр и выше на область сердца может вызывать повреждения миокарда, иннервационного аппарата сердца (спустя 3–4 мес после облучения), а в более отдаленные сроки – приводить к летальному исходу, обусловленному прогрессирующей недостаточностью сердечной деятельности.

Характерным последствием облучения области легких (8–10 Гр и выше), помимо пневмонии (инфекционного осложнения, обусловленного снижением резистентности к эндогенной и экзогенной микрофлоре), является интерстициальный лучевой пневмонит (поражение трахеобронхиального дерева, легочных ацинусов и межальвеолярных пространств, деструкция эпителия альвеол, фиброз), развивающийся спустя 2–3 мес после радиационного воздействия. Клинически пневмонит проявляется в виде дыхательной недостаточности, обусловленной альвеолярно-капиллярным блоком и шунтированием кровотока через неентилируемые участки легочной ткани. Нарастают инспираторная одышка, гипоксемия, выявляются признаки интерстициального отека легочной ткани. На этом фоне развивается острый респираторный дистресс-синдром взрослых, приводящий обычно к летальному исходу, обусловленному неконтролируемой дыхательной недостаточностью.

Верхняя половина человеческого тела (включая кости верхних конечностей) содержит не более 40 % от общей массы костномозговой ткани, поэтому даже при многостороннем  $\gamma$ - или  $\gamma$ -нейтронном облучении головы, груди и верхних конечностей поражения костномозговой ткани не будут определять тяжесть и исход болезни в целом. В определенной степени модифицирующее влияние на течение ОЛБ в этом случае будут оказывать местные поражения кожи, особенно если их площадь превышает 10 % поверхности тела. Однако, в целом, наиболее тяжелыми клиническими проявлениями неравномерного облучения с преимущественным воздействием на верхнюю часть тела является орофарингеальный синдром и его ослож-

нения (некротическая ангина), а также поражения легочной ткани (пневмония, лучевой пневмонит и респираторный дистресс-синдром).

Неравномерные воздействия с преимущественным облучением *области живота* характеризуются различными вариантами сочетания кишечного синдрома (пороговая доза поражения эпителия тонкой кишки составляет 8–10 Гр, а толстой – около 15–20 Гр), костномозгового синдрома (в костях таза и бедренных костях сосредоточено до 40 % костного мозга человека) и местных радиационных поражений кожи (пороговые дозы поражения эпителия кожи и тонкой кишки довольно близки). Первичная реакция (особенно рвота) протекает тяжелее, чем при равномерном облучении в равноэффективных дозах. В ее клинической картине отмечаются диарея и выраженная первичная эритема, наиболее характерная для  $\gamma$ -нейтронного облучения. Латентный период краткий или отсутствует. В период разгара преобладают симптомы поражения кишечника (тошнота, рвота, чувство дискомфорта и боли в животе, диарея), которые могут длиться несколько недель, осложняясь нарушениями водно-электролитного баланса и инфекцией.

При облучении области живота в дозах свыше 30 Гр повреждаются все слои кишечной стенки, поэтому в отдаленные сроки (спустя 2–3 мес после воздействия) возможно возникновение перфораций, каловых свищей, развитие перитонита. Массивное облучение кишечника (более половины) в дозах такого порядка может закончиться летальным исходом, если объем поражения меньше – резекция облученного участка кишки может оказаться спасительной.

Существенный вклад в клиническую картину поражения могут внести (как и при других видах неравномерного воздействия) радиационные ожоги кожи и связанная с ними эндогенная интоксикация, обусловленная деструкцией тканей в зонах максимального облучения и проявляющаяся длительной лихорадкой, анемией, потерей массы тела, астенизацией, диспротеинемией и другими симптомами, характерными для ожоговой болезни.

Важно отметить, что по глубине поражения кожи можно получить представление о тяжести поражения кишечника: сухой дерматит указывает на повреждение слизистой оболочки, влажный и тем более язвенно-некротический радиодерматит – на безусловное глубокое поражение кишечной стенки, при котором единственным спасительным выходом для больного становится хирургическое вмешательство.

Наконец, одним из осложнений кишечного синдрома при неравномерном облучении органов живота может явиться гепатит (спустя 2–5 мес после воздействия), обусловленный лучевым поражением печени и характеризующийся большой длительностью процесса и волнообразностью течения с частными рецидивами.

При преимущественном  $\gamma$ - или  $\gamma$ -нейтронном *облучении конечностей* наибольший вклад в динамику и исходы ОЛБ вносит местное лучевое по-

ражение кожи и подлежащих тканей со всеми сопутствующими ему признаками эндогенной интоксикации, обусловленной деструкцией поврежденных тканей и поступлением в кровь продуктов клеточного распада, а также инфекционными осложнениями. «Классическая» клиническая картина первичной реакции на облучение с ее характерными диспепсическими симптомами практически отсутствует и проявляется лишь ранними признаками радиодерматита.

Тяжесть клинических проявлений подобной формы ОЛБ зависит не только от поглощенной дозы и площади поражения, но и от характера излучения: по сравнению с чистым  $\gamma$ -излучением  $\gamma$ -нейтронное воздействие в сопоставимых дозах вызывает более выраженный отек, ранний и тяжелый болевой синдром, длительно текущую влажную десквамацию. Это объясняется тем, что коэффициент относительной биологической эффективности нейтронов для подкожной клетчатки колеблется от 2–3 до 10.

При воздействии на организм ионизирующих излучений с *преимущественным вкладом в дозу нейтронов* неравномерность облучения обусловлена как различиями в поглощенной дозе для разнородных по химическому составу тканей, расположенных на одинаковой глубине, так и существенным уменьшением дозовой нагрузки вдоль поперечной оси тела. В зависимости от энергии нейтронов коэффициент перепада тканевых доз может колебаться от 10 до 100. Это связано с тем, что мягкие ткани организма характеризуются весьма высокой способностью поглощать энергию нейтронного излучения.

Мозаичность клинической картины ОЛБ при облучении с *преимущественным вкладом в дозу нейтронов* объясняется тем, что, с одной стороны, неравномерность радиационного воздействия уменьшает суммарный поражающий эффект нейтронов (в сравнении с равномерным  $\gamma$ -облучением). С другой стороны – на молекулярном и клеточном уровне нейтроны, характеризующиеся высокой ЛПЭ, обладают большим повреждающим свойством по сравнению с  $\gamma$ -квантами: они вызывают более тяжелые повреждения ДНК, мукополисахаридов, гемопоэтических клеток и эпителиоцитов кишечника и т.д. В результате общее количество повреждений в единице объема ткани при воздействии нейтронов может быть более значительным, а нарушения структур биомолекул более существенными, чем при облучении редкоионизирующими ( $\gamma$ - или рентгеновскими) излучениями. На тканевом уровне коэффициент ОБЭ для нейтронов спектра деления в 10 раз превосходит стандартное рентгеновское излучение и в 2–4 раза (по воздействию на костный мозг и клетки эпителия желудочно-кишечного тракта) –  $\gamma$ -излучение.

Результатом такого сочетания поражающего действия нейтронов на тканевом и организменном уровне является клинически более тяжелое течение основных синдромов заболевания при более благоприятном прогнозе,

т.е. снижении общей тяжести поражения организма в сравнении с соответствующей по степени тяжести ОЛБ, вызванной  $\gamma$ -излучением.

Так, при преимущественно нейтронном облучении более выражены симптомы первичной реакции на облучение (возможны случаи возникновения повторной рвоты и ранней диареи), сокращается латентный период ОЛБ. В более короткие сроки может развиваться агранулоцитоз, что, в свою очередь, сопровождается более ранним появлением клинических признаков разгара заболевания – инфекционных осложнений и геморрагического синдрома.

Вместе с тем, вследствие сохранения участков неповрежденного костного мозга, восстановление гемопоэза при нейтронном облучении наступает значительно раньше, чем при относительно равномерном  $\gamma$ -облучении.

При нейтронном облучении более ярко выражены клинические проявления кишечного синдрома (рвота, диарея, боли в области живота), в тяжелых случаях – с обширными кровоизлияниями в брыжейку, нарушением барьерной функции кишечника и водно-электролитного баланса. Тем не менее, в отличие от «классического» кишечного синдрома наблюдаемая при нейтронном облучении симптоматика не всегда служит прогностически неблагоприятным признаком как из-за наличия резервов кроветворения в малооблученных участках костного мозга, так и вследствие неравномерного характера облучения самих петель тонкой кишки.

Характерной чертой нейтронных поражений является высокая вероятность развития местных поражений слизистых оболочек и кожных покровов (орофарингеальный синдром и радиационный дерматит). Эти поражения, особенно в случае возникновения язвенно-некротических изменений, в свою очередь могут существенно осложнять течение радиационного поражения и затягивать процесс выздоровления. И наконец, при нейтронных воздействиях чаще наблюдаются случаи тяжелых отдаленных последствий (катаракты, опухоли, генетические дефекты).

**ОЛБ от смешанного  $\gamma$ - $\beta$ -излучения** характеризуется преимущественным поражением кожи и слизистых оболочек ротоносоглотки в сочетании с признаками поражения костного мозга и кишечника. Неравномерность облучения в этом случае (по длине поперечной оси тела) обусловлена различной проникающей способностью  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучения, в силу чего дозы на поверхности тела могут в десятки раз превышать дозы на его глубине.

Как правило, ведущим фактором, определяющим течение сочетанного  $\beta$ - $\gamma$ -поражения (и соответственно вероятность развития костномозгового или кишечного синдромов), является поглощенная доза  $\beta$ -излучения. Однако и сопутствующие  $\beta$ -эпителииты и радиодерматиты вносят весьма существенный вклад в усугубление общего состояния облученного организма и значительно ухудшают перспективы лечения. Превалирование общих и местных проявлений сочетанного поражения зависит от соотношения  $\gamma$ - и  $\beta$ -излучения в поглощенной дозе, которое может колебаться от 1 : 10 до 1 : 30.

К числу наиболее существенных особенностей, отличающих ОЛБ при неравномерном  $\gamma$ - $\beta$ -облучении и ухудшающих ее течение, лечение и прогноз, относятся:

- выраженная первичная реакция на облучение, сопровождающаяся, наряду с диспепсическими и астеногиподинамическими проявлениями, появлением кожной эритемы (в тяжелых случаях – тотальной, с отеком мягких тканей), изменениями слизистой оболочки глаз, рта и глотки, явлениями лучевого паротита;

- укорочение или полное отсутствие латентного периода, обусловленное быстрым развитием орофарингеального синдрома, причиной которого является вдыхание (заглатывание) паров, газов или аэрозолей, содержащих  $\beta$ -излучающие радионуклиды;

- модифицированное течение костномозгового синдрома, проявляющееся в менее выраженной нейтропении и лимфопении, нарушении дозовой зависимости сроков и темпов развития агранулоцитоза, выраженной тромбоцитопении и анемии, замедлении динамики восстановления миелопоэза;

- наличие в клинической картине костномозговой формы ОЛБ выраженных проявлений кишечного синдрома, что обусловлено поражением слизистой оболочки кишечника  $\beta$ -излучающими радионуклидами, попавшими в пищеварительный тракт из верхних дыхательных путей;

- повышенная склонность к развитию пневмоний и других инфекционных заболеваний органов дыхания за счет облучения легочной ткани ингалированными  $\beta$ -излучающими радионуклидами;

- наличие в клинической картине поражения ярких признаков эндогенной интоксикации (длительная лихорадка, обезвоживание и потеря массы тела, нарушения белкового обмена, функций печени и почек, соматогенная астенизация, вторичная токсическая энцефалопатия, склонность к геморрагиям и развитию ДВС-синдрома), обусловленной местными радиационными поражениями. Особенно неблагоприятным для течения этого варианта ОЛБ является развитие язвенно-некротических процессов в коже и слизистых оболочках в период агранулоцитоза.

ОЛБ также отягощает течение местных  $\beta$ -поражений, особенно если проявления периода разгара этих патологических процессов совпадают. В этом случае резко замедляются репаративно-регенеративные процессы в ожоговой ране, активизируется инфекция и местные геморрагические проявления. На фоне острого лучевого синдрома более тяжело протекают радиоэпителииты (язвенно-некротические процессы на слизистой оболочке рта и носоглотки чаще осложняются смешанной бактериально-грибковой и вирусной инфекцией, орофарингеальный синдром характеризуется длительным и рецидивирующим течением), возникающие при ингаляции мелкодисперсных радиоактивных аэрозолей, пульмониты чаще осложняются пневмониями и абсцессами.

### Вопросы для самоконтроля

1. Какие формы радиационных поражений могут развиваться при внешнем неравномерном облучении?
2. Назовите особенности клинической картины ОЛБ от внешнего неравномерного облучения.
3. Дайте характеристику радиационных поражений, формирующихся при острым воздействии нейтронов.
4. Как особенности биологического эффекта нейтронов влияют на патогенез и клиническую картину поражений?
5. В чем особенности патогенеза и клинической картины ОЛБ от воздействия смешанного  $\gamma$ - $\beta$ -излучения?

### 5.3. Хроническая лучевая болезнь

Хроническая лучевая болезнь (ХЛБ) – это форма лучевой патологии, которая развивается при длительном (месяцы, годы) воздействии на организм ионизирующего излучения в дозах, существенно (в 10 раз и более) превышающих уровни, допустимые для профессионалов. По мнению А.К. Гуськовой (2001), уровень доз, необходимый для развития ХЛБ, должен превышать 0,1 Гр/год и суммарно достигать величины не менее 0,7–1,5 Гр.

Сроки развития заболевания варьируют в пределах от 1–2 до 5–10 лет. Весьма характерной чертой ХЛБ является длительность и волнообразность течения, отражающие сочетание нарастающих эффектов лучевого повреждения с отчетливыми компенсаторно-приспособительными и восстановительными процессами. Выраженность возникающих при ХЛБ синдромов определяется мощностью, пространственным распределением и суммарной величиной дозы, сроками лучевого воздействия, радиочувствительностью облученных органов и тканей и соотношением процессов повреждения и восстановления в них.

В развитии ХЛБ при продолжающемся радиационном воздействии и после его прекращения или снижения интенсивности облучения можно выделить три основных периода:

- формирования заболевания;
- восстановления;
- последствий и исходов.

*Период формирования* или собственно хроническая лучевая болезнь соответствует срокам накопления основной (пороговой) доли суммарной дозы, т.е. времени облучения и/или ближайшим годам (1–3 года) после окончания радиационного воздействия или резкого снижения интенсивности радиационного воздействия. В этот период и формируются основные клинические синдромы ХЛБ, выраженность которых может достигать легкой (I), средней (II), тяжелой (III) или крайне тяжелой (IV) степени. Все эти степени тяжести по существу являются фазами в развитии единого патоло-

гического процесса и при продолжающемся облучении последовательно сменяют друг друга. При прекращении облучения или снижении его интенсивности до предельно допустимых уровней процесс может ограничиться той или иной степенью тяжести, чаще всего I или II, и дальше не развиваться. Однако при тяжелых и особенно крайне тяжелых формах поражения даже полная отмена радиационного воздействия часто уже не может предотвратить нарастания тяжести процесса, вплоть до развития летального исхода.

*Период восстановления* при ХЛБ обычно начинается через 1–3 года после полного прекращения радиационного воздействия или резкого снижения его интенсивности до предельно допустимых уровней. К этому времени, как правило, закачивается основной цикл первичных деструктивных изменений, и отчетливым становится преобладание репаративных процессов. Регистрируемые в этот период признаки недостаточности ряда органов и систем (нарушения трофики, расстройства нервно-эндокринной регуляции физиологических процессов и т.п.) отражают, прежде всего, развитие компенсаторно-приспособительных реакций к сформировавшемуся ранее дефекту. Таким образом, патогенетические механизмы наблюдающихся в этот период изменений принципиально другие, чем в период формирования ХЛБ, хотя отдельные клинические проявления могут быть внешне сходными.

В *период последствий и исходов* ХЛБ могут наблюдаться полное восстановление с последующим клиническим выздоровлением, частичное восстановление при наличии компенсированного остаточного дефекта, стабилизация образовавшихся нарушений гомеостаза, а также ухудшение состояния пострадавшего, связанное с возникновением в отдаленные сроки некоторых заболеваний (лейкозы, опухоли других органов и систем, анемия, ускоренная инволюция и др.). Эти заболевания по своей природе являются полиэтиологичными, т. е. могут вызываться действием целого ряда факторов (химические вещества, вирусы и т.п.), в том числе радиационной природы. Развитие этих заболеваний носит стохастический, т.е. вероятностный характер, и прямо не связано с полученной дозой облучения.

В зависимости от условий радиационного воздействия выделяют две основные формы ХЛБ, различающиеся по своей клинической картине:

1) вызванная преимущественно внешним  $\gamma$ -излучением или воздействием инкорпорированных радионуклидов, быстро и относительно равномерно распределяющихся во всех органах и системах организма ( $^3\text{H}$ ,  $^{24}\text{Na}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  и др.);

2) вызванная инкорпорацией радионуклидов с четко выраженной избирательностью депонирования ( $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{210}\text{Po}$  и др.) или местного облучения от внешних источников. Иногда в литературе эту форму патологии называют хронической лучевой болезнью от резко неравномерного облучения.

Значимость суммарной величины дозы и ее мощности в отношении тяжести поражения сохраняет свое значение для обоих вариантов течения ХЛБ – как от равномерного радиационного воздействия, так и от резко неравномерного облучения. Однако в клинической картине этих форм ХЛБ присутствуют и свои специфические черты.

Характерными особенностями *ХЛБ от общего относительно равномерного облучения* являются:

- сочетание несильно выраженных и медленно прогрессирующих изменений в органах и тканях с высокой активностью физиологических репаративных процессов (в первую очередь, система кроветворения) с сопутствующими реакциями нервно-эндокринной и сердечно-сосудистой систем;
- зависимость темпа развития тяжести клинических проявлений и стойкости этих изменений от суммарной дозы и интенсивности радиационного воздействия;
- длительность и волнообразность течения заболевания, связанные с варьирующим распределением дозы во времени и являющихся отражением сочетания эффектов поражения с восстановительными и компенсаторно-приспособительными реакциями.

Выраженным клиническим проявлением ХЛБ от общего равномерного облучения, как правило, предшествует начальный, преимущественно адаптивный по своей сути сдвиг регуляции, который наиболее отчетливо проявляется при длительном внешнем облучении в сравнительно низких дозах, близких к предельно допустимым. Проявляется это в виде нестойкой лейкопении, появлении признаков астенизации, вегетативно-сосудистой неустойчивости и других неспецифических симптомах, связанных не только с действием ионизирующих излучений, но и других экзо- и эндогенных факторов, что существенно затрудняет диагностику ХЛБ. Точному установлению диагноза ХЛБ в таких случаях может помочь лишь длительное динамическое наблюдение за больным после прекращения облучения хотя бы на 6–12 мес. При этом неспецифический адаптивный синдром может сгладиться, как это характерно для проявлений «ориентировочной реакции», не перерастая в типичные признаки ХЛБ. В противном случае диагностируют ХЛБ, критерием перехода к которой, помимо закономерного возрастания интенсивности или накопления определенной суммарной дозы облучения, является возникновение признаков некомпенсируемой альтерации в наиболее радиопоражаемых органах и системах и, прежде всего, системе кроветворения.

В связи с этим *в период формирования* ХЛБ ведущим синдромом, во многом определяющим тяжесть течения заболевания, является *костно-мозговой синдром*. Он проявляется, прежде всего, уменьшением общего количества лейкоцитов, абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитов, снижением количества тромбоцитов, а в ряде случаев (при высокой мощности дозы) – и числа эритроцитов в периферической крови. В костном

мозге уменьшается число молодых форм гранулоцитарного ростка, снижается количество мегакариоцитов, а при тяжелом поражении выявляется и падение уровня эритроноормобластов. Глубина изменений в периферической крови и костном мозге четко коррелирует с мощностью дозы и суммарной дозой облучения, а клиническая выраженность костномозгового синдрома определяет степень тяжести ХЛБ: от нестойкого снижения количества лейкоцитов и тромбоцитов (I степень) до развития апластического состояния кроветворения (IV степень).

Первичным (и ведущим) звеном последовательного изменения количества клеток крови и их функциональной активности является повреждение стволового пула кроветворения, а выявляемые в пулах пролиферации и созревания сдвиги являются лишь следствием недостаточной компенсации нарушений стволового и коммитированного пулов. Так, при длительном радиационном воздействии вследствие повреждения стволовых кроветворных клеток снижается их митотическая активность, а следовательно уменьшается выход коммитированных клеток в последующие пулы для деления и созревания. Снижение притока клеток-предшественников может вызвать укорочение митотического цикла миелоцитарных и эритропоэтических клеток в пролиферирующих пулах, а время прохождения соответствующих пулов клетками каждой стадии практически не меняется. В результате продукция клеток костным мозгом обеспечивается дополнительными делениями эритропоэтических и гранулоцитарных клеток, а скорость их созревания начинает отставать от интенсивности пролиферативных процессов, что в итоге приводит к срыву репаративных процессов и развитию апластического состояния кроветворения. Клиническим проявлением этих процессов у человека и является развитие цитопении преимущественно за счет снижения числа гранулоцитов и тромбоцитов, а в тяжелых случаях – и эритроцитов.

Наряду с нарушениями в системе кроветворения в период формирования ХЛБ, могут быть выявлены и сопутствующие им нервно-регуляторные расстройства, проявляющиеся в виде синдрома нарушения нервно-сосудистой регуляции, астенического синдрома и, в тяжелых случаях, синдрома органических изменений нервной системы.

Проявления **синдрома нарушения нервно-сосудистой регуляции** (вегетативно-сосудистой дисфункции) характерны для начального этапа периода формирования ХЛБ. Клиническая картина этого синдрома складывается из головной боли (преимущественно в височных областях, реже – диффузного характера), головокружения, нарушений сна, лабильности гемодинамических показателей (пульса, давления), гипергидроза, а в ряде случаев – повышения рефлексов или их нестойкая асимметрия. В патогенезе этого синдрома ведущую роль играет дисфункция и снижение тонуса высших отделов центральной нервной системы, причем изменения эти связаны не

только с влиянием радиации, но и с действием ряда сопутствующих факторов (стресс, переутомление).

В клинической картине *астенического синдрома* выявляются общая слабость, повышенная утомляемость и сонливость, тупые головные боли разлитого характера, частые головокружения. При исследовании неврологического статуса у пациентов определяется снижение мышечного тонуса, гипомимия, замедленность движений, тремор пальцев рук, повышение сухожильных и увеличение кожных рефлексов, а в ряде случаев – выраженные ваготонические реакции дисрегуляции. Весь перечисленный симптомокомплекс субъективных расстройств и неврологических нарушений свидетельствует о ведущей роли в патогенезе астенического синдрома ХЛБ соматогенной астенизации на фоне снижения тонуса центральной нервной системы.

При продолжающемся радиационном воздействии с высокой мощностью дозы (более 1,5–2,0 Гр/год) на фоне нарушений нервно-сосудистой регуляции и астенического синдрома в период формирования ХЛБ может развиваться *синдром органических изменений нервной системы*. Проявляется он в виде рассеянной органической симптоматики с рефлекторно-двигательными расстройствами по типу легкой пирамидной недостаточности. Морфологической основой этих проявлений являются изменения в миелиновых структурах головного мозга (радиационный энцефаломиелоз), причем демиелинизация имеет очаговый и часто переходящий характер. В патогенезе этого синдрома большое значение придается сосудистому фактору, а также развивающимся вследствие длительного облучения обменным нарушениям.

В период формирования ХЛБ могут выявляться и нарушения деятельности других органов и систем. В ряде случаев у пациентов определяются снижение секреторной функции желудка, легкая дисфункция щитовидной железы, нарушение обменных процессов в миокарде и другие проявления.

По выраженности клинических проявлений вышеперечисленных синдромов в период формирования устанавливают и степень тяжести ХЛБ. По мнению А.К. Гуськовой и Г.Д. Байсоголова (1971), для ХЛБ I (легкой) степени тяжести характерным является клинический синдром начальных нерезко выраженных, преимущественно нервно-регуляторных нарушений в деятельности различных органов и систем (особенно сердечно-сосудистой), а также наличие нестойкой умеренной лейкопении и реже тромбоцитопении.

ХЛБ II (средней) степени тяжести характеризуется дальнейшим углублением регуляторных нарушений, с появлением признаков отчетливой функциональной недостаточности, особенно нервной и сердечно-сосудистой систем, а иногда и пищеварительных желез. На фоне функциональных сдвигов выявляются и признаки анатомического повреждения отдельных наиболее радиочувствительных тканей и структур: несильно выраженное гипопластическое состояние кроветворения с наличием стойкой умерен-

ной лейкопении и тромбоцитопении, изменения в миелине проводящих путей центральной нервной системы, а также нарушения некоторых обменных процессов.

При ХЛБ III (тяжелой) степени возникают признаки существенного преобладания деструктивных процессов в кроветворной ткани, включая и эритробластический росток (анемия). Развиваются атрофические процессы в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и дистрофические микроструктурные изменения в относительно радиорезистентных органах: в сердечной мышце – миокардиодистрофия, в нервной системе – рассеянный энцефаломиелоз. При тяжелой степени поражения вследствие ослабления общего иммунитета возможны инфекционно-септические осложнения. Наблюдаются отчетливые клинические признаки геморрагического синдрома, циркуляторные расстройства. У наиболее тяжелобольных развиваются поносы, кахексия. Однако такого рода поражения в настоящее время мало реальны, поэтому выделение в классификации ХЛБ IV (крайне тяжелой) степени во многом является условным.

*Период восстановления* ХЛБ характеризуется сглаживанием деструктивных и отчетливым преобладанием репаративных процессов в наиболее радиопоражаемых тканях, быстро реагирующих на отмену или резкое уменьшение интенсивности облучения. Кроме того, в этот период происходит становление новых форм регуляторной деятельности органов и систем организма, иногда с той или иной степенью их функциональной недостаточности. Клинически это проявляется достаточно быстрым регрессом функциональных нарушений, выявляемых в период формирования ХЛБ, постепенным восстановлением показателей крови и уменьшением выраженности неврологической симптоматики. Темп восстановления и его полнота зависят от суммарной дозы облучения и ее интенсивности: чем меньше доза и мощность дозы, тем быстрее и качественнее протекает восстановление.

*Период последствий и исходов* ХЛБ, вызванной относительно равномерным облучением, в ранние сроки может характеризоваться полным клиническим выздоровлением или восстановлением с компенсированным дефектом, например, компенсированные парциальные или общие гипопластические состояния кроветворения. В более поздние сроки возможно развитие бластомогенных эффектов, а также ускорение инволюционных процессов.

В клинической картине ХЛБ, вызванной инкорпорацией радионуклидов с четко выраженной избирательностью депонирования или местным облучением от внешних источников, выделяют целый ряд особенностей, связанных, главным образом, с резко выраженной неравномерностью облучения. Характерными чертами данной формы ХЛБ являются:

- относительно раннее развитие нарушений деятельности отдельных структур или целых критических органов на фоне отсутствия или слабой

выраженности общих реакций организма и изменений в непораженных органах и системах на начальных этапах развития заболевания;

- преобладание местных изменений в органах и тканях над общими реакциями организма на всем протяжении заболевания;

- нечеткая клиническая очерченность отдельных периодов заболевания;

- определяющая значимость суммарной величины дозы облучения, ее пространственного распределения и мощности в отношении степени тяжести заболевания.

Так, при продолжающемся облучении от инкорпорированных радионуклидов радия, плутония, стронция *период формирования* заболевания длительное время протекает скрытно, отражая значительные возможности компенсации функций при ограниченном поражении критических структур органа (легкие, печень, костный мозг и кости). Клиническая манифестация ХЛБ свидетельствует, как правило, о далеко зашедшей несостоятельности органа. Следует помнить, что даже при снижении лучевой нагрузки на паренхиму «критического» органа полное клиническое восстановление возможно в весьма ограниченной степени, так как радионуклиды депонируются в соответствующих органах и тканях и добиться полного прекращения радиационного воздействия в таких случаях практически невозможно.

Как уже указывалось выше, клинические проявления как в период их формирования, так и по отдаленным последствиям, отличаются избирательным поражением органов основного депонирования или преимущественно локального облучения (например в случаях лучевой терапии).

Так, для ситуаций преимущественного облучения органов дыхания (ингаляция плутония или радона и его дочерних продуктов) характерны такие детерминированные эффекты, как бронхит, лучевой пульмонит с исходом в пневмофиброз, а при инкорпорации плутония возможно развитие и пневмосклероза. В отдаленные сроки могут также регистрироваться стохастические эффекты облучения, например бронхогенный рак легкого.

При поступлении в организм гепатотропных, особенно растворимых соединений, радионуклидов (полоний, торий, плутоний), могут наблюдаться признаки печеночной ферментопатии и хронического гепатита с исходом в цирроз, а в отдаленные сроки и такие опухолевые заболевания печени, как рак и гемангиосаркомы.

Хронические формы заболеваний от радиоактивного йода ограничиваются первичным избирательным поражением щитовидной железы. К детерминированным эффектам больших доз от изотопов йода относятся аплазия и гипоплазия щитовидной железы с признаками подавления ее функции. При меньших дозах наблюдается учащение узелковых образований в железе и, возможно, развитие рака. При этом, как и для всех стохастических эффектов, в формировании рака щитовидной железы большое

значение имеют другие экзогенные и эндогенные факторы (пол, возраст, йодная недостаточность в среде обитания и др.).

Возможности восстановления избирательно пораженного органа и компенсации его функциональной недостаточности при этом варианте ХЛБ весьма ограничены. Это связано с тем, что истинной репарации поврежденного участка органа чаще всего не происходит, а компенсация возникшего дефекта осуществляется, преимущественно, за счет усиленной деятельности менее поврежденных структур, по типу их гиперплазии или гиперфункции. В результате происходит не восстановление, а скорее неполный регресс несильно выраженных клинических проявлений, а при больших суммарных дозах и их высоких интенсивностях – совпадение периода формирования выраженных клинических проявлений с признаками их дальнейшего неуклонного прогрессирования со стабилизацией возникших изменений и даже с возможностью прогрессирования и неблагоприятного исхода заболевания. Поэтому в клинической картине данного варианта ХЛБ очень часто не представляется возможным четко выделить *период восстановления* с протекающими в нем репаративными и компенсаторно-приспособительными процессами от возникших в периоде формирования гипопластических и дистрофических изменений в пораженных органах.

Отличительной особенностью *периода последствий и исходов* этой формы ХЛБ будет являться преимущественная локализация поражений, а следовательно, и развития инволюционных и бластомогенных процессов в органах избирательного депонирования радионуклидов. Тем не менее, как и в случае ХЛБ от равномерного облучения, могут наблюдаться и такие формы отдаленных последствий, как гипопластическое состояние кроветворения, сокращение продолжительности жизни и т.п.

#### **Вопросы для самоконтроля**

1. Какие клинические формы хронической лучевой болезни существуют?
2. Какие периоды и синдромы выделяют в клинической картине хронической лучевой болезни от относительно равномерного облучения?
3. Каковы особенности клинического течения хронической лучевой болезни от неравномерного облучения?

#### **5.4. Местные радиационные поражения кожи и слизистых оболочек**

Лучевые поражения кожи и слизистых оболочек (местные радиационные поражения) являются одним из самых распространенных видов лучевой патологии при неравномерных и сочетанных вариантах облучения. Однако они имеют и самостоятельное клиническое значение при дальне- и короткодистанционной рентгенотерапии, дальнедистанционной  $\gamma$ -терапии опухолей и неопухолевых заболеваний, профессиональных поражениях у

рентгенологов, поражениях при аварийных ситуациях и т.д. Радиационные поражения кожи занимают одно из первых мест среди осложнений лучевой терапии у онкологических больных, составляя от 20 до 40 % от всех осложнений. При этом могут повреждаться не только кожа, но и подкожно-жировая клетчатка, мышцы, кости, сосудисто-нервные пучки и внутренние органы.

Различают ранние и поздние проявления местных лучевых поражений кожи. Ранние проявляются в виде так называемой первичной эритемы (в первые несколько суток после облучения), сменяющейся после латентного периода сухим, влажным (буллезным) или язвенно-некротическим дерматитом в зависимости от поглощенной дозы облучения. Поздние проявления развиваются спустя несколько месяцев после облучения как следствие поражения сосудов кожи и соединительной ткани. Для этих проявлений характерно нарушение трофики кожи, дермофиброз, язвенно-некротические процессы, симптомы атрофического или гипертрофического дерматита.

В соответствии с современной классификацией *лучевые ожоги* кожи подразделяются на 4 степени тяжести. Ожог I степени характеризуется легкой воспалительной реакцией кожи. При ожоге II степени происходит частичная гибель эпидермиса, который отслаивается с образованием тонкостенных пузырей, содержащих прозрачный желтоватый экссудат. Эпителизация происходит за счет регенерации сохранившихся жизнеспособных глубоких слоев эпидермиса. При ожоге IIIA степени погибает не только эпидермис, но, частично, и дерма. Эпителизация обеспечивается, главным образом, дериватами кожи (волосяные фолликулы, сальные и потовые железы), сохранившимися жизнеспособными в глубоких слоях дермы. На месте заживших ожогов могут сформироваться глубокие рубцы, в том числе – келоидные. Ожог IIIB степени приводит к гибели всех слоев кожи, а нередко и подкожно-жировой клетчатки. Возможно самостоятельное заживление лишь небольших ожогов за счет рубцевания и краевой эпителизации. Наконец, ожог IV степени вызывает омертвление не только кожи, но и анатомических образований, расположенных глубже собственной фасции – мышц, сухожилий, костей, суставов. Самостоятельное заживление таких ожогов невозможно.

Ожоги I, II и IIIA степени являются поверхностными и обычно заживают самостоятельно при консервативном лечении. Ожоги IIIB и IV степени относятся к глубоким и требуют оперативного восстановления кожного покрова.

В табл. 6 представлены данные, характеризующие основные клинические проявления лучевого поражения кожи при кратковременном  $\gamma$ -облучении высокой мощности дозы. Как видно из этой таблицы, в клиническом течении местных лучевых поражений прослеживается определенная фаза, позволяющая выделить следующие стадии поражения:

- первичная эритема;

**Таблица 6**

Зависимость клинических проявлений местных лучевых поражений кожи от уровней поглощенных доз кратковременного  $\gamma$ -облучения большой мощности дозы (по Барабановой А.В., Надежиной Н.М., 2001)

Фаза развития местной радиационной травмы («лучевого ожога»)	Степень тяжести и ориентировочная доза, Гр			
	I (легкая), 8–12	II (средняя), 12–30	III (тяжелая), 30–50	IV (крайне тяжелая), 50 и более
Первичная эритема	Продолжается несколько часов, может отсутствовать	От нескольких часов до 2–3 сут	Выражена у всех, длится от 2 до 4–6 сут	Выражена у всех, не ослабевает к разгару
Скрытый период	15–20 сут	10–15 сут	7–14 сут	Отсутствует
Период разгара	Вторичная эритема	Вторичная эритема, отек, пузыри	Вторичная эритема, отек, пузыри, первичные радиационные язвы, гнойная инфекция	Отек, болевой синдром, местные кровоизлияния, некроз
Разрешение процесса	Сухая десквамация к 25–30 сут	Влажная десквамация с появлением под отторгающимся слоем нового эпителия к концу 1–2-го месяца	Развитие и заживление язв замедленно, длится месяцами. Глубокие язвы не заживают без оперативного лечения (пересадка кожи)	Гангрена с общей интоксикацией и сепсисом на 3–6-й неделе. Спасти больного может лишь своевременная и радикальная операция
Последствия	Сухость кожи, пигментные нарушения	Возможны атрофия кожи, клетчатки, мышц, образование поздних радиационных язв	Рубцы и эпителий часто несовершенны, могут распадаться. Глубокие трофические, дегенеративные и склеротические изменения	Ампутационные дефекты, рецидивы язв, контрактуры

- скрытый период;
- период разгара;
- период разрешения процесса;
- период последствий ожога.

Острый лучевой дерматит I степени тяжести (эритематозный дерматит) развивается после  $\gamma$ -облучения в дозах 8–12 Гр. Первичная эритема длится несколько часов, выражена слабо. Латентный период составляет 2–3 нед. Острый период проявляется развитием вторичной эритемы, имеющей темно-красный или розово-лиловый цвет, отеком кожи, чувством жара, зуда, болевыми ощущениями в пораженной области. Эритема проходит через 1–2 нед, шелушение и депигментация кожи сохраняются довольно продолжительное время.

Облучение в дозах 12–30 Гр вызывает лучевой ожог II степени тяжести (экссудативная или буллезная форма дерматита, влажный эпидермит). Первичная эритема сохраняется от нескольких часов до 2–3 сут, скрытый период составляет 10–15 сут. Период разгара начинается с появления вторичной эритемы, отека кожи и подкожной клетчатки, чувства жжения, зуда, боли, признаков общей интоксикации, лихорадки.

В отечной коже появляются пузыри, после вскрытия которых образуются эрозии и поверхностные язвы, заживающие в течение 2–3 нед за счет сохранившихся клеток базального слоя. Продолжительность заболевания составляет 1–2 мес, обширные ожоги (более 20–40 % площади кожи), как правило, несовместимы с жизнью.

При воздействии ионизирующих излучений в дозах 30–50 Гр развивается местное лучевое поражение III степени тяжести (язвенный дерматит). Первичная эритема возникает в ближайшие часы после облучения и продолжается от 3 до 6 сут, сопровождается отеком кожи и подкожной клетчатки, чувством напряжения и онемения в пораженной области, признаками общей интоксикации (слабость, анорексия, сухость во рту, тошнота, головная боль). Скрытый период короткий (1–2 нед) или вовсе отсутствует. Период разгара начинается с гиперемии, вначале яркой, затем багрово-синюшной. Развивается отек пораженных участков кожи, образуются пузыри, затем эрозии и язвы, глубоко проникающие в подкожную клетчатку и быстро осложняющиеся гнойными процессами. Отмечаются лихорадка, регионарный лимфаденит, выраженный болевой синдром. Заживление затягивается на несколько месяцев, характеризуется рецидивирующим течением (вторичными изъязвлениями), трофическими дегенеративными и склеротическими изменениями кожи.

Наконец, при облучении в дозах 50 Гр и выше возникают лучевые ожоги крайне тяжелой (IV) степени с явлениями некроза. Ярко выраженная первичная эритема без скрытого периода переходит в разгар заболевания, проявляющийся отеком кожи, кровоизлияниями и очагами некроза в по-

раженных участках, развитием выраженного болевого синдрома, быстрым присоединением вторичной инфекции, нарастанием общей интоксикации организма. При очень тяжелых  $\gamma$ -поражениях кожи (50–100 Гр и выше) уже с конца 1-х суток развивается так называемая «парадоксальная ишемия»: кожа, подкожно-жировая клетчатка, мышцы образуют единый плотный конгломерат, обескровленная кожа становится белой. Через 3–4 сут кожа над очагом поражения становится черной – развивается сухой коагуляционный некроз.

Во всех случаях тяжелых и крайне тяжелых местных поражений отмечаются сопутствующие симптомы ожоговой болезни (интоксикация, плазморея, потеря белков и электролитов, дегидратация, тромбоцитопения и анемия, эндоперибронхит и другие инфекционные осложнения). Лихорадочно-токсический синдром часто осложняется почечно-печеночной недостаточностью и энцефалопатической комой, приводящими к гибели, и лишь своевременная радикальная операция может спасти пострадавшего. В более благоприятных ситуациях заживление ожога затягивается на длительный срок (более 6–8 мес), возникают деформация тканей, резкая атрофия, расстройства местного кровообращения, контрактуры суставов. Атрофические и склеротические изменения затрагивают не только кожу, но и подлежащие ткани, расстройства периферического крово- и лимфообращения часто приводят к индуративному отеку и образованию вторичных лучевых язв. Поздняя симптоматика включает также лучевой фиброз и (спустя 8–10 лет) образование различных опухолей.

Как уже отмечалось выше, выраженность местных лучевых поражений зависит от поглощенной дозы, ее мощности, вида, энергии и качества излучения, а также от величины площади поражения (табл. 7).

Наиболее тяжелые лучевые ожоги вызывает жесткое рентгеновское или  $\gamma$ -излучение, а также  $\gamma$ -нейтронное облучение. В-излучение характеризуется существенно меньшей (в сравнении с жестким рентгеновским,  $\gamma$ - и  $\gamma$ -нейтронным излучением) проникающей способностью и, соответственно, вызывает более легкие (как правило, поверхностные) местные поражения. Кроме того,  $\beta$ -поражения кожи характеризуются весьма пестрой топографией, обусловленной неравномерностью загрязнения поверхности тела радионуклидами. На участках кожи, где доза  $\beta$ -облучения составила 12–30 Гр, к концу 3-й недели возникает застойная гиперемия, сменяющаяся сухой десквамацией, нарушением пигментации. Заживление наступает спустя 1,5–2 мес. Дозы  $\beta$ -облучения свыше 30 Гр вызывают развитие первичной эритемы, проходящей обычно через 2–3 дня. Вторичная эритема появляется в зависимости от дозы воздействия через 1–3 нед (чем выше доза, тем быстрее). На ее фоне вскоре развивается отек кожи, образуются мелкие, быстро разрушающиеся пузыри, единичные очаги язвенно-некротических изменений (на участках, где дозы  $\beta$ -облучения достигали 100–150 Гр). Клинические проявления поражения сохраняются 2–3 мес, а

нарушения пигментации и слущивание эпидермиса могут наблюдаться и более длительное время. На месте язв остаются мелкие рубцы, напоминающие оспенные дефекты кожи.

**Таблица 7**

Сроки выявления основных клинических проявлений местных лучевых поражений кожи в зависимости от вида радиационного воздействия, площади поражения и величины локальной поглощенной дозы (по Селидовкину Г.Д., Барабановой А.В., 2001)

Вид облучения	Локальная поглощенная доза, Гр	Латентный период, сут	Клиника разгара (сроки максимальных проявлений, сут)	Исход
γ-облучение	10–15*	20–22	Эритема, сухое шелушение (36–40)	Восстановление в 100 % случаев
	12–18*	18–20	Пузыри, влажная десквамация (30–36)	Восстановление с явлениями атрофии
	15–20*	18–20	Эрозии, язвы, некроз (24–30)	Восстановление редко и только при малой площади поражения
	18–30**	15–18		
	20–30*	15–18		
	30–0**	10–15		
	Более 50***	5–10	Ранний некроз (15–24)	Отсутствие восстановления
γ-нейтронное облучение	6–10*	18–22	Эритема, сухая десквамация (40–44)	Восстановление в 70–80 % случаев
	8–12**	15–20	Пузыри, «влажное» шелушение (32–40)	Восстановление с выраженными дефектами
	10–15*	15–18	Эрозии, язвы (26–32)	Восстановления нет
	12–18**	10–15		
	15–25*	10–15		
	18–30**	7–10		
	Более 30***	5–7	Ранний некроз (ранее 8)	

\* Площадь поражения более 150 см<sup>2</sup> (более «одной ладони»).

\*\* Площадь поражения до 150 см<sup>2</sup> (менее «одной ладони»).

\*\*\* Размеры поражения на клинические проявления не влияют.

У ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, подвергшихся воздействию β-излучения в дозах на уровне базального слоя эпидермиса порядка 9–12 Гр (кожи лица) и 12–30 Гр (другие участки тела), наблюдались только эритема и сухая десквамация, не требующие специального лечения. В-облучение в дозах 30–60 Гр вызывало образование мелких пузырей, слущивание эпидермиса, а при воздействии более высоких доз отмечалась влажная десквамация. Эти проявления требовали соответствующего лечения, особенно при локализации ожогов на лице и областях кожных складок. Данные о непосредственных исходах и отдаленных последствиях местных β-, γ-лучевых поражений у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС представлены в табл. 8.

Одновременно с лучевыми реакциями кожи могут наблюдаться и радиационные поражения слизистых оболочек (мукозиты, лучевые эпителииты). Наибольшей радиочувствительностью отличаются неороговевающий эпителий мягкого неба и небных дужек. Лучевой **орофарингеальный синдром** проявляется в виде гиперемии, отека, очагового и сливного эпителиита, нарушений слюноотделения (ксеростомия), болей при глотании и прохождении пищи по пищеводу. При облучении гортани развиваются явления ларингита.

**Таблица 8**

Исходы и последствия местных  $\beta$ -,  $\gamma$ -лучевых поражений у лиц, пострадавших при ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (по Барабановой А.В., Надежиной Н.М., 2001)

Степень тяжести радиодерматита	Латентный период, сут		Исход острого периода	Отдаленные последствия
	начало	продолжительность		
I (легкая)	12–34	20–24	Эпителизация – 80 % Очаговая атрофия – 20 %	Нет
II (средняя)	6–18	10–15	Атрофия – 80 % Телеангиоэктазии и нарушения пигментации – 20 %	Поздние лучевые язвы – 10 %
III (тяжелая)	0–12	5–7	Рубцово-атрофические изменения, телеангиоэктазии, нарушения пигментации – 100 %	Поздние лучевые язвы – 80 %
IV (крайне тяжелая)	0–1	0–1	Первичное заживление – 60 % Первичное заживление отсутствует	Поздние лучевые язвы – 100 %

Сосудистая реакция слизистых оболочек в виде покраснения, отека, опалесценции, появления отпечатков зубов появляется спустя 4–8 ч после облучения в зависимости от его дозы (пороговой для развития этой фазы орофарингеального синдрома считается доза свыше 5–7 Гр). При облучении в более высоких дозах (порядка 10 Гр и выше) после латентного периода развиваются поражения слизистых оболочек ротоносоглотки различной степени тяжести.

Период разгара при орофарингеальном синдроме I степени тяжести наступает спустя 2 нед после облучения и проявляется в виде застойной гиперемии с синевато-синюшным оттенком, отека и мелких единичных эрозий на слизистой оболочке мягкого неба и небных дужек. Процесс завершается нормализацией состояния слизистых оболочек в течение 2 нед.

Проявления орофарингеального синдрома II степени тяжести возникают через 1–2 нед, когда появляются многочисленные, иногда с геморрагиями, эрозии слизистой оболочки щек, мягкого неба, подъязычной области, ос-

ложняющиеся, как правило, вторичной инфекцией и региональным лимфоаденитом. Длительность процесса около 3 нед, завершается он полным восстановлением слизистых оболочек, хотя эрозии могут возникать и повторно с последующей полной репарацией.

При орофарингеальном синдроме III степени тяжести латентный период составляет около 1 нед. На всех участках слизистой оболочки полости рта возникают довольно крупные множественные язвы и эрозии, покрытые некротическим налетом. Весьма выражен болевой синдром. Эрозивно-язвенный процесс имеет рецидивирующий характер и, как правило, осложняется бактериально-грибковой и вирусной (чаще всего герпетической) инфекцией. Длительность его более 1 мес. После регенерации слизистых оболочек на местах бывших глубоких язв остаются рубцы.

При крайне тяжелой (IV) степени орофарингеального синдрома после некоторого ослабления первичной гиперемии на 4–6 сут она вновь рецидивирует: слизистая оболочка становится синюшной, с белыми налетами, отекает. Вскоре развиваются обширные язвенно-некротические поражения, распространяющиеся на подслизистый слой и глубже, язвы инфицируются, отмечается выраженный болевой синдром, возникают местные геморрагии. Течение процесса длительное (до 1,5 мес), рецидивирующее, с неполной и часто дефектной репарацией слизистой оболочки, которая остается истонченной, сухой, с множественными, легко ранимыми рубцами.

Предполагается, что после облучения области ротоносоглотки в дозах более 15 Гр орофарингеальный синдром может явиться причиной летального исхода не менее чем в 50 % случаев.

### **Вопросы для самоконтроля**

1. Как можно классифицировать местные лучевые поражения (МЛП)?
2. Какие виды ионизирующих излучений могут вызвать МЛП кожи?
3. Почему при одной и той же поглощенной в коже дозе при воздействии  $\gamma$ -излучения возникает более тяжелое поражение, чем при  $\beta$ -облучении?
4. Как зависит степень тяжести лучевого дерматита от поглощенной кожей дозы?
5. Назовите клинические проявления МЛП кожи и сроки их развития в зависимости от поглощенной дозы  $\gamma$ -излучения.
6. Чем отличаются клинические проявления лучевого дерматита, вызванного наружным заражением кожных покровов продуктами ядерного деления, от местных поражений кожи, развившихся вследствие  $\gamma$ -нейтронного облучения, при одинаковых поглощенных кожей дозах?
7. Какие формы МЛП слизистых оболочек могут возникнуть при воздействии радиации? Все ли виды ионизирующих излучений способны вызывать лучевой эпителиит (лучевой мукозит)?
8. При каких дозах  $\gamma$ -облучения можно ожидать развития лучевого орофарингеального синдрома? Какие области тела человека должны подвергнуться преимущественному облучению?

## 5.5. Радиационные поражения при радиоактивном заражении

В предыдущих разделах шла речь о последствиях воздействия на организм преимущественно внешнего облучения. Важное значение имеют и поражения, возникающие при непосредственном контакте с радиоактивными веществами (РВ) – при наружном и внутреннем радиоактивном заражении.

Внутреннее радиоактивное заражение возможно в результате поступления в организм продуктов ядерного взрыва, продуктов выбросов при авариях ядерных энергетических установок, при несоблюдении правил работы с радиоактивными источниками и норм радиационной безопасности в условиях профессионального контакта с РВ. Опасны случаи поражения при разгерметизации похищенных радиоактивных источников, случайном или незаконном проникновении людей в места захоронения радиоактивных отходов, при приеме радиоактивных веществ внутрь с суицидной целью.

При заражении местности и приземного слоя воздуха продуктами ядерного взрыва даже во время выпадения РВ из облака относительное значение ингаляционного заражения значительно меньше, чем внешнего облучения. При алиментарном поступлении продуктов ядерного взрыва (также как и аварийных выбросов) возможно возникновение поражений от внутреннего заражения различной степени тяжести.

Внутреннее заражение продуктами аварийных выбросов может представлять значительно большую опасность, чем при воздействии продуктов ядерного взрыва. При прохождении факела выброса велика доля газообразной составляющей, в том числе радиоактивных благородных газов, а также мелкодисперсного аэрозоля твердых компонентов. По этой причине ингаляционным путем в легкие может попасть существенно больше радиоактивных продуктов, чем если бы они были в составе более крупных частиц (как, например, в случае ингаляции продуктов наземного ядерного взрыва). Кроме того, продукты аварийных выбросов значительно легче проникают через респираторы и противогазы.

При сочетании внешнего облучения и внутреннего радиоактивного заражения обычно преобладает действие внешнего облучения. Особенно это касается острых эффектов. Однако следует учитывать, что воздействие внутреннего облучения может быть длительным, в течение всего времени, пока радионуклид сохраняется в организме, тогда как действие внешнего облучения прекращается с выходом человека из зоны заражения.

**Факторы, определяющие дозу облучения, поглощенную при радиоактивном заражении.** Радионуклиды отличаются друг от друга видом распада, энергией освобождающихся частиц, удельной активностью, периодом полураспада.

Поражающее действие РВ при непосредственном контакте с организмом практически полностью определяется испускаемым при их распаде излу-

чением:  $\alpha$ ,  $\beta$  или  $\gamma$ . Лишь при поступлении в организм урана вредные эффекты возможны, в основном за счет токсического воздействия этого элемента, как тяжелого металла, на почки. Радиационная опасность урана, в том числе и способность к индукции радиогенного рака, невысока. Тем более это относится к так называемому обедненному урану. В его составе, по сравнению с природным ураном, на 70 % меньше изотопа  $^{235}\text{U}$  и на 80 % меньше  $^{234}\text{U}$ , которые характеризуются наибольшей удельной активностью.

Как и в случае внешнего воздействия радиации, основным фактором, определяющим величину биологического эффекта при радиоактивном заражении, является количество энергии излучения, поглощенное в единице массы облучаемого объекта – поглощенная доза. Однако в случае радиоактивного заражения поглощенная доза не может быть измерена непосредственно. Она будет нарастать в течение всего времени контакта с радиоактивным веществом. Поэтому величину радиоактивного заражения характеризуют, прежде всего, таким показателем, как активность. Этим термином называют меру количества радиоактивного вещества, выражаемую числом радиоактивных превращений в единицу времени, иными словами, числом атомов, распадающихся в единицу времени. Напомним, что единица радиоактивности беккерель (Бк) соответствует количеству радиоактивного вещества, в котором за 1 с происходит 1 распад. Внесистемная единица радиоактивности – кюри (Ки) равна  $3,7 \cdot 10^{10}$  Бк. Это активность 1 г радия.

Накопление дозы облучения при радиоактивном заражении происходит в результате поглощения излучения веществом. При каждом событии распада какого-то атома испускается ионизирующая частица, а часто и  $\gamma$ -квант. Чем выше активность, тем мощнее поток испускаемой энергии, тем сильнее ионизация, тем выше поглощенная за определенный промежуток времени доза. Эти величины взаимно пропорциональны. Следовательно, для каждого отдельно взятого радионуклида во сколько раз выше его активность, во столько же раз выше поглощенная при контакте с ним при прочих одинаковых условиях доза.

Величина поглощенной при контакте с РВ дозы зависит также от вида излучения и энергии испускаемых частиц или квантов. Чем выше энергия частиц или квантов, тем больше актов ионизации может быть ими вызвано. Однако здесь нет прямо пропорциональной зависимости. При каждом распаде частица (квант) реализует только часть своей энергии в пределах облучаемого объекта, и именно эта часть формирует поглощенную дозу. Другая часть, а ее относительная доля тем больше, чем выше энергия, уходит за пределы облучаемого объема.

Доза облучения, реализуемая в результате попадания в организм радиоактивного вещества, определяется не только поступившей активностью, видом и энергией испускаемого при распаде РВ излучения. Важной характеристикой РВ является период его полураспада, который у разных изото-

пов может колебаться от ничтожных долей секунды до сотен тысяч лет. При поступлении в организм короткоживущего изотопа его активность, а с нею и мощность дозы испускаемого излучения быстро снижаются; при поступлении долгоживущего – эти показатели уменьшаются гораздо медленнее. Если исходные активности одинаковы, поглощенная доза во втором случае оказывается гораздо выше. При заражении осколками ядерного деления с увеличением их возраста возрастает относительное содержание в смеси долгоживущих изотопов. Поэтому в случае поступления в организм одинаковых активностей «молодых» и «старых» продуктов ядерного взрыва при прочих равных условиях во втором случае поглощенная доза, а следовательно, и вредное действие окажутся выше. По тем же причинам (хотя и не только по ним) продукты выбросов при авариях ядерных реакторов, содержащие большее количество «старых» продуктов деления, опаснее продуктов ядерных взрывов при одной и той же активности.

На дозу, поглощенную вследствие заражения радиоактивными продуктами, существенное влияние оказывают скорость их выведения из организма и скорость освобождения от них кожных покровов.

Реализация возможности вызвать облучение тканей и органов и тем самым оказать повреждающее действие на биосубстрат в значительной степени определяется путями поступления радионуклида в организм. На биодоступность влияют физико-химические свойства радионуклида, в частности, степень дисперсности, растворимость в средах организма, а отсюда и всасываемость. Продукты наземного или подземного ядерных взрывов в силу условий их образования оказываются связанными с частицами грунта, песка, шлака, и вредное их действие при поступлении в организм существенно ограничивается прочностью этой связи. Особенно прочно связаны продукты ядерного деления, оказавшиеся в составе стекловидных частиц после взрывов на силикатных грунтах (преобладающих на территории нашей страны). Вымываемость радионуклидов из таких частиц не превышает 3 %. При взрывах на карбонатных грунтах значительную долю среди образовавшихся продуктов составляют карбонаты щелочно-земельных элементов, в основном хорошо растворимые в биосредах организма. Прочность связи радионуклидов с носителями, размеры частиц определяют и количество РВ, проникших во внутреннюю среду организма. При ингаляционном поступлении эти факторы определяют долю РВ, оседающих на стенках дыхательной трубки, а затем отхаркивающихся, при алиментарном пути заражения – долю РВ, проходящую «транзитом».

**Факторы, влияющие на биологический эффект поглощенной при радиоактивном заражении дозы облучения.** Пока перечислялись факторы, непосредственно влияющие на величину самой поглощенной при поступлении радионуклидов в организм дозы. Подобно тому, как это рассматривалось при характеристике эффектов внешнего облучения, биологический эффект одной и той же поглощенной организмом в результате

заражения РВ дозы может существенно зависеть от ряда условий, главные из которых продолжительность облучения, свойства излучения и распределение РВ в организме.

Продолжительность облучения, зависящая от длительности поступления, периода полураспада и интенсивности выведения радионуклида, проявляется особенностями, характеризующими кратковременное, подострое или хроническое облучение. Поскольку облучение при внутреннем радиоактивном заражении чаще всего растянуто во времени, большое значение для развития поражения, как и при внешнем продолжительном облучении, имеет мощность дозы. Чем она выше, тем раньше появляются и быстрее прогрессируют патологические проявления, тем на более глубоком уровне поражения происходят компенсация и стабилизация состояния. В поздние сроки от мощности дозы зависит степень угнетения восстановительных процессов. Динамика формирования дозы в отдельном органе и в организме в целом зависит, конечно, и от путей поступления радионуклида в организм, и от продолжительности и ритма поступления.

Так же как и для внешнего облучения опасность радиоактивного заражения сильно зависит от свойств излучения и, прежде всего, его относительной биологической эффективности. В частности, при поступлении внутрь организма особенно опасны  $\alpha$ -излучатели, а при заражении кожных покровов –  $\beta$ -излучатели.

«Тропность» отдельных радионуклидов к определенным органам и тканям и свойства химических соединений, в состав которых входят радионуклиды, определяют неравномерность облучения, которая в силу особенностей распределения РВ и малой проникающей способности  $\beta$ - и особенно  $\alpha$ -частиц может достигать нескольких порядков. В условиях внутреннего облучения существенным фактором, определяющим эффект, являются значение для организма преимущественно облучаемого органа и степень его радиочувствительности.

Биологическое действие радионуклидов может зависеть от их вхождения в состав химических соединений, избирательно связывающихся определенными биологически важными микроструктурами клеток. Так, при одной и той же активности тритий ( $^3\text{H}$ ) в составе молекулы воды в 30 раз менее опасен, чем тот же тритий, входящий в молекулу тимидина, способную включаться в ядерную ДНК.

Некоторое значение в биологическом действии отдельных радионуклидов может иметь их способность замещать в биологических субстратах стабильные атомы. Распад может превратить эти изотопы в элементы соседних групп периодической системы Д.И. Менделеева, что изменит химическую структуру и свойства молекулы. Однако чаще в результате распада, вошедшего в структуру молекулы изотопа, и радиоактивной отдачи происходит разрушение всей молекулы.

Изложенный материал показывает многообразие и сложность факторов, которые необходимо учитывать при оценке последствий радиоактивного заражения организма.

**Радиоактивное заражение кожных покровов.** Опасность радиоактивного заражения кожных покровов связана как с возможностью развития поражения самой кожи (лучевого дерматита, рака кожи), так и с возможностью попадания РВ внутрь организма (через рот, ингаляционно, путем всасывания через микротравмы и даже неповрежденную кожу).

Попавшие на кожу радиоактивные продукты наземных и подземных ядерных взрывов прочно связаны с достаточно крупными нерадиоактивными частицами и сравнительно легко удаляются с загрязненной поверхности. Радионуклиды, применяемые в промышленности, в научных исследованиях попадают на кожу обычно в чистом виде, без носителей, часто в жидкой фазе, что служит причиной их значительно более прочной связи с кожей и трудностей при дезактивации.

Уже через 10 мин после попадания на кожу радионуклиды могут быть обнаружены во всей ее толще. Значительную роль в проникновении РВ в дерму и последующей их резорбции играют волосяные фолликулы. Прочность фиксации радионуклидов кожей зависит от свойств элемента, рН раствора, состояния водно-жировой пленки на поверхности кожи. Капельное заражение кожи радионуклидами значительно прочнее сухого контактного заражения.

Попавшие на кожу РВ распределяются на 3 фракции или слоя:

- верхний «рыхлый» слой (около 90 % попавших на кожу РВ) формируется вследствие механического осаждения радионуклидов на поверхности кожных покровов. Верхний слой легко удаляется при любой жидкостной обработке;

- средний слой (около 10 % от общего числа попавших на кожу радионуклидов) формируется в результате сорбции РВ поверхностными структурами кожи. Их удаление сопряжено с определенными трудностями. Эффективность специальных средств очистки определяется, главным образом, их способностью удалять РВ, находящиеся в составе этого второго слоя;

- третий (глубокий) слой образуется в результате ионного обмена между структурами поверхности кожи и радионуклидами. Эти процессы протекают очень быстро, и мощность образующегося слоя со временем увеличивается, если РВ до этого не удаляются. Ориентировочно этот слой составляет всего около 1 % от попавшего на кожу радиоактивного заражения. Однако третий слой мало доступен для очистки, особенно при длительном контакте.

Прочно связанные с кожей радионуклиды оказывают на нее длительное радиационное воздействие, что может привести к возникновению злокачественной опухоли кожных покровов.

Тяжесть поражения кожи при наружном заражении РВ определяется плотностью поверхностного заражения и продолжительностью контакта. При одной и той же плотности загрязнения кожи продуктами ядерного деления более молодые продукты представляют меньшую опасность, так как в их составе относительно меньше долгоживущих изотопов, которые способны оказывать повреждающее воздействие в течение длительного времени.

Активность радиоактивных продуктов со временем спадает вследствие их естественного распада. Поэтому наиболее быстро доза в коже накапливается в ближайшие сроки после радиоактивного заражения, и эффективность санитарной обработки тем выше, чем раньше после заражения она производится. Особенно это относится к продуктам ядерного взрыва при первичном заражении ими в ранние сроки после их образования. На поздних сроках после заражения продуктами ядерного деления санитарная обработка малоэффективна.

При наружном радиоактивном заражении кожных покровов основная роль в возникновении поражения (лучевого дерматита) принадлежит  $\beta$ -излучению, обладающему сравнительно малой проникающей способностью и практически полностью поглощающемуся именно структурами кожи.  $\gamma$ -излучение лишь в незначительной мере реализует свою энергию в пределах кожи, а  $\alpha$ -излучение (если оно присутствует) поглощается роговым слоем эпидермиса и не повреждает более глубоко расположенные слои.

**Внутреннее радиоактивное заражение.** У многих радионуклидов существенная в биологическом отношении активность содержится в очень малом количестве вещества. Так, масса 50 мкКи  $^{210}\text{Po}$  (доза, при поступлении которой в организм человека можно ожидать развития глубоких нарушений функций печени и почек) составляет всего  $12 \cdot 10^{-9}$  г, а 1 мКи  $^{90}\text{Sr}$  (СД<sub>50/30</sub> для крыс) содержится в 8 мкг этого изотопа. Даже труднорастворимые соединения радионуклидов в столь малых количествах часто оказываются в растворе в виде ионов, что значительно облегчает их проникновение через биологические барьеры, всасывание и распространение по организму.

Во внутреннюю среду РВ могут попасть ингаляционно, через стенки желудочно-кишечного тракта, травматические и ожоговые повреждения, через неповрежденную кожу. Всосавшиеся РВ через лимфу и кровь могут попасть в ткани и органы, фиксироваться в них, проникнуть внутрь клеток и связаться с внутриклеточными структурами.

Знание пути поступления радионуклида в организм весьма важно в практическом отношении. У ряда РВ характер всасывания, распределение по органам и тканям, выведение и биологическое действие существенно зависят от пути поступления.

**Ингаляционное поступление радиоактивных веществ.** Общая поверхность альвеол составляет около  $100 \text{ м}^2$ , что приблизительно в 50 раз превышает поверхность кожи, и при контакте, особенно профессиональ-

ном, с аэрозолями РВ, радиоактивными газами и парами ингаляционный путь заражения, является основным.

Радионуклиды, попавшие в органы дыхания, в различной степени могут задерживаться в легких и верхних дыхательных путях. На количество РВ, остающееся в органах дыхания после выдоха, влияют, прежде всего, аэродинамические свойства аэрозоля, зависящие от размера, плотности, формы частиц, их влажности, гигроскопичности, растворимости и химической природы. Откладываются в легких, преимущественно, частицы диаметром от 0,01 до 1 мкм. Имеют значение и анатомо-физиологические особенности дыхательной системы, в частности, соотношение размеров альвеолярных и бронхиальных поверхностей, минутный объем легких, частота дыхания, скорость движения воздуха по дыхательным путям.

Метаболизм радионуклидов, оставшихся после выдоха в органах дыхания, определяется следующими основными процессами:

- ретроградным выносом частиц со слизью в результате деятельности мерцательного эпителия в глотку с последующим их заглатыванием (отчасти, отхаркиванием);

- резорбцией РВ в кровь через альвеолярные мембраны с последующим отложением в органах или выведением. Резорбции подвергаются преимущественно растворимые частицы. В зависимости от их растворимости время резорбции может составлять от нескольких десятков минут до нескольких дней и даже более. Степень резорбции одного и того же радионуклида сильно зависит от химической формулы соединения, в состав которого он входит;

- фагоцитозом макрофагами нерастворимых частиц и коллоидных форм радионуклидов. Часть захвативших радионуклиды фагоцитов ретроградно удаляются в глотку и заглатываются или отхаркиваются. Другая часть транспортируются лимфой и откладываются в бронхолегочных узлах. Наибольшее практическое значение этот вид отложения имеет при ингаляционном поступлении нерастворимых или слабо растворимых соединений плутония, тория, цезия.

Для расчета дозовых нагрузок на органы дыхания при ингаляции РВ, если отсутствуют данные прямых определений, может быть использована модель, разработанная МКРЗ. Принимается, что 25 % попавших в органы дыхания частиц выдыхаются. Если оставшиеся после выдоха РВ принять за 100 %, то ретроградному выносу подвергаются 50 % из них: эффективный период полувыведения по этому пути ( $T_{1/2}$  эфф.) составляет 20 сут. На долю резорбции растворимых частиц приходится 25 % ( $T_{1/2}$  эфф. = 1 ч). Радионуклиды, захваченные макрофагами и ретроградно вынесенные в глотку, составляют 15 % ( $T_{1/2}$  эфф. = 6 мес). Около 10 % радионуклидов, захваченных фагоцитами, перемещаются через альвеолярную мембрану с периодом полувыведения около нескольких дней. Небольшая часть РВ задерживается в паренхиме легких, эпителиальных клетках: период полувы-

ведения из них составляет около 600 сут. Еще прочнее фиксация РВ в бронхолегочных лимфатических узлах, куда они попадают с фагоцитами.

Приведенные данные относятся к радионуклидам в чистом виде, а также к РВ, находящимся в составе определенных соединений. Если иметь в виду продукты наземных или подземных ядерных взрывов, в основном прочно связанные с крупными частицами носителей, доля радионуклидов, удаляемых из органов дыхания и поступающих в желудочно-кишечный тракт, выше. По некоторым данным, до 80–90 % таких РВ при ингаляционном поступлении уже через несколько часов оказываются в желудке.

При оценке опасности ингаляционного поступления РВ учитывают лучевую нагрузку на легкие, эпителий бронхов, регионарные лимфатические узлы, на стенку желудочно-кишечного тракта, последствия резорбции, а в случае ингаляции  $\gamma$ -излучающих радионуклидов определенное значение может иметь и облучение других органов грудной полости.

При нормировании ингаляционного поступления РВ числовые значения допустимых уровней – предел годового поступления (ПГП), допустимая объемная активность (ДОА), определены таким образом, чтобы величина дозы, накопленной за год, равнялась величине соответствующего годового предела дозы, указанного в НРБ-99/2009.

Значения допустимых уровней определены для стандартных условий, которые характеризуются величиной объема воздуха ( $V$ ), с которым радионуклид поступает в организм на протяжении календарного года. Для лиц из персонала ( $V_{\text{перс.}}$ ) он составляет  $2,5 \cdot 10^6$  л/год, для лиц из населения ( $V_{\text{нас.}}$ ) –  $7,3 \cdot 10^6$  л/год.

При поступлении радионуклидов через органы дыхания их химические соединения подразделяются на три ингаляционных класса в зависимости от длительности эффективного периода полувыведения ( $T_{\text{эфф}}$ ) из легких. К классу «М» (медленный) отнесены соединения с  $T_{\text{эфф}}$  более 100 сут, к классу «П» (промежуточный) – с  $T_{\text{эфф}}$  от 10 до 100 сут и к классу «Б» (быстрый) – с  $T_{\text{эфф}}$  менее 10 сут. Распределение соединений элементов по классам при ингаляции приведено в приложении П-3 к НРБ-99/2009 [6].

В приложении П-1 к НРБ-99/2009 для лиц из персонала на случай поступления радионуклидов с вдыхаемым воздухом приведены значения дозового коэффициента, предела годового поступления (ПГП<sub>перс.</sub>), допустимой среднегодовой объемной активности (ДОА<sub>перс.</sub>). В приложении П-2 соответствующие данные приведены для лиц из населения [6].

***Заражение радиоактивными веществами через желудочно-кишечный тракт.*** Желудочно-кишечный тракт – второй основной путь поступления РВ в организм. Оно может произойти с радионуклидами как непосредственно после их попадания во внешнюю среду, так и после прохождения по биологическим цепочкам. Поражающее действие при алиментарном поступлении РВ связано как с лучевой нагрузкой на стенку пищеварительного тракта, так и с всасыванием РВ в кровь и лимфу.

Продвижение радионуклидов по желудочно-кишечному тракту не имеет каких-то особенностей по сравнению с нерадиоактивными веществами, содержащимися в пище. Резорбция РВ зависит от химических свойств вещества (главным образом, растворимости), физиологического состояния желудочно-кишечного тракта (рН среды, моторная функция), состава пищевого рациона. Молоко, например, способствует усилению всасывания радиоактивного стронция. Резорбция радионуклидов снижается при увеличении содержания в пище стабильных изотопов этих же элементов и наоборот.

Всасывание хорошо растворимых радионуклидов происходит в основном в тонкой кишке. Значительно меньше РВ всасывается в желудке. Всасывание в толстой кишке практического значения не имеет. Наиболее интенсивно и полно резорбируются растворимые радионуклиды, находящиеся в ионной форме. Радионуклиды щелочных металлов и галоидов после попадания в желудочно-кишечный тракт практически полностью всасываются в кровь. Изотопы редкоземельных элементов, плутония, трансурановых элементов вследствие склонности их солей к гидролизу и образованию труднорастворимых и нерастворимых соединений всасываются в кишке в пределах нескольких сотых–десятичных долей процента от поступившего количества. Величины коэффициентов резорбции РВ в желудочно-кишечном тракте имеются в справочных таблицах.

Всосавшиеся радионуклиды могут повторно и неоднократно (с желчью, кишечными соками) поступать в желудочно-кишечный тракт и дополнительно облучать его слизистую оболочку.

Все сказанное относится и к радиоактивным продуктам, вторично попавшим в желудочно-кишечный тракт после ингаляционного поступления.

Нерастворимые и малорастворимые  $\gamma$ -излучатели облучают кишечник и другие органы брюшной полости, а  $\beta$ -излучатели – только слизистую оболочку кишки, в основном до выведения их с калом, в течение, примерно, 30 ч. Однако в криптах кишечника РВ могут задерживаться в течение длительного времени, формируя высокие локальные дозы.

При нормировании поступления радионуклидов в организм с водой и пищей, так же как и при нормировании ингаляционного поступления, исходят из той предпосылки, чтобы при достижении допустимого уровня (ПГП) величина дозы, накопленной за год, равнялась величине соответствующего годового предела дозы. Соответствующие величины имеются в приложении П-2 к НРБ-99/2009 [6].

***Поступление радиоактивных веществ через неповрежденные кожные покровы, раневые и ожоговые поверхности.*** Большинство радиоактивных веществ практически не проникают через неповрежденную кожу. Исключения составляют окись трития, йод, нитрат и фторид уранила, а также полоний. Коэффициенты резорбции в этих случаях составляют сотые и тысячные доли единицы.

Проникновение РВ через кожу зависит от площади загрязненного участка, физико-химических свойств соединения, в состав которого они входят, растворимости в воде и липидах, рН среды, физиологического состояния кожи. Всасывание радионуклидов повышается при повышении температуры среды вследствие расширения кровеносных и лимфатических сосудов, раскрытия сальных и потовых желез.

Большое практическое значение имеет радиоактивное загрязнение ран в производственных и лабораторных условиях. Основную опасность в случае производственного заражения представляет резорбция высокотоксичных радионуклидов (таких как, например, полоний), которая у растворимых РВ может достигать десятков процентов от общего количества, поступившего в рану. Опасные количества РВ могут поступить не только через колотые или резаные раны, но и через небольшие царапины и ссадины. Всасывание через них щелочных, щелочно-земельных элементов и галоидов в 100–200 раз превышает резорбцию через неповрежденную кожу.

Всасывание с поверхности раны трудно растворимых РВ (это чаще всего относится и к продуктам ядерного взрыва) происходит медленнее и в значительно меньшем количестве, но все же в сотни раз интенсивнее, чем через интактную кожу. С поверхности ожогов I–II степеней продукты ядерного взрыва всасываются всего в 2–10 раз быстрее. Проявление общего действия резорбированных с раневых и ожоговых поверхностей продуктов ядерного взрыва маловероятно. Лишь в редких случаях возможно поступление через раны значительных количеств редкоземельных элементов.

Резорбция плохо растворимых соединений РВ происходит в основном по лимфатическим путям, в результате чего радионуклиды накапливаются в лимфатических узлах. Некоторая часть радионуклидов из лимфатических узлов поступает с фагоцитами в органы ретикулоэндотелиальной системы. Последствия резорбции чаще всего связаны с избирательной тропностью тех или иных изотопов к отдельным органам (новообразования, лейкозы, другие системные заболевания крови).

В месте нахождения радионуклида в плохо растворимой форме могут возникнуть опухоли (чаще остеогенные саркомы). Имеет значение и воздействие ионизирующего излучения на течение раневого процесса. При поступлении в рану большого количества плохо резорбирующихся радионуклидов под влиянием облучения в клетках тканей раневой поверхности развиваются дегенеративные и некротические процессы, снижается способность клеток к размножению. В ранах часто развиваются гнойные, иногда анаэробные процессы. Медленно отторгаются некротизированные ткани, замедляется регенерация.

**Метаболизм радиоактивных веществ, всосавшихся в кровь.** В крови радионуклиды могут находиться в свободном состоянии или в составе различного рода химических соединений и комплексов. Значительная часть радионуклидов связываются протеинами. Часть радионуклидов, попавших

в кровь, выводятся из организма, другая часть проникают в органы и депонируются в них. Знание характера распределения, особенностей обмена и депонирования РВ, возможного их перераспределения со временем необходимо для предсказания преимущественного поражения того или другого органа, дозы облучения этого критического органа, предсказания клинических проявлений и исхода поражения.

Понятия «концентрация» и «содержание» радионуклида в органе не являются синонимами. Под концентрацией понимают удельную активность радионуклида, выражаемую в Бк/г, а содержание – это абсолютное значение активности в целом органе.

Концентрация РВ в органе после однократного поступления постепенно снижается, что зависит от радиоактивного распада изотопа и его биологического выведения. Эти процессы независимы, но однонаправлены, и могут быть описаны экспоненциальной функцией:

$$C_t = C_0 e^{-\lambda t},$$

где  $\lambda$  – константа уменьшения;

$C_0$  – начальная концентрация РВ в органе;

$t$  – время после поступления РВ в орган;

$C_t$  – концентрация РВ на время  $t$ .

Суммарная константа уменьшения концентрации изотопа в органе ( $\lambda_{\text{эфф.}}$ ) представляет собой сумму констант радиоактивного распада и биологического выведения:  $\lambda_{\text{эфф.}} = \lambda_{\text{расп.}} + \lambda_{\text{биол.}}$

При расчетах чаще пользуются понятием эффективного периода полувыведения  $T_{\text{эфф.}}$ . Он связан с периодом полураспада и периодом биологического полувыведения соотношением:

$$T_{\text{эфф.}} = T_{\text{физ.}} \times T_{\text{биол.}} / (T_{\text{физ.}} + T_{\text{биол.}}).$$

Следует иметь в виду, что представление биологического периода полувыведения в виде простой экспоненциальной функции является упрощением, не учитывающим того, что каждый орган не изолирован от других, а связан с ними обменом веществ, и распределение радионуклидов в теле комплексно и взаимно обусловлено. Реальные функции выведения радионуклидов из организма или отдельных органов довольно сложные и иногда могут быть разложены на несколько экспоненциальных компонент.

При длительном поступлении РВ в организме или в отдельном органе ежедневно накапливается определенная доля поступившего за эти сутки количества. Показателем этого накопления служит величина, называемая «кратностью накопления». Эта величина показывает, во сколько раз содержание радионуклида превышает величину его ежедневного поступления. Так, если к концу поступления РВ в организме содержится 150 % от величины суточного поступления, кратность накопления составит 1,5.

Бывает, что после одноразового сравнительно массивного радиоактивного заражения поступление РВ в организм не прекращается полностью, а продолжается длительное время, но в меньших количествах. В этих случаях могут преобладать (в зависимости от уровня поступления) либо процессы депонирования в органе, либо процессы выведения из него.

**Выведение радиоактивных веществ из организма.** Попавшие в организм РВ могут выводиться через почки, желудочно-кишечный тракт (в том числе с желчью), легкие, а также со слюной, молоком, потом. В большинстве случаев основные количества радиоактивных веществ экскретируются с калом и мочой.

С калом преимущественно выводятся РВ, поступившие алиментарным путем, а также и при ингаляционном заражении и вторичном заглатывании частиц, вынесенных ретроградно в глотку. Некоторые растворимые радионуклиды могут выделяться с желчью и другими пищеварительными соками и также выводиться с калом. В желудочно-кишечном тракте процессы экскреции РВ постоянно сопровождаются процессами их реабсорбции.

При выведении радионуклидов преимущественно с мочой высокая доза облучения может быть получена почками.

Выведение с выдыхаемым воздухом имеет существенное значение для трития, паров окиси трития, радона и торона, образующихся при распаде поступивших в организм радия и тория.

Динамика выведения РВ из организма описывается теми же формулами, которые приводились в предыдущем разделе при характеристике скорости уменьшения концентрации радионуклидов в отдельных органах. По содержанию РВ в выделениях можно судить о количестве их в организме как на момент определения, так и на момент поступления.

Таким образом, в обмене поступивших в организм радионуклидов можно выделить четыре основные стадии:

- образование на месте поступления первичного депо (кожа, раны, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей);
- всасывание с мест поступления в кровь или лимфу;
- депонирование в критическом органе (образование вторичных депо);
- выведение различными путями, в том числе и с явлениями рециркуляции.

Продолжительность названных стадий существенно различается для различных радионуклидов и их соединений, а также для разных путей поступления РВ в организм.

Указанные положения должны учитываться при оценке клинической картины поражения и планировании лечебно-профилактических мероприятий. Особенности пространственного и временного распределения дозы определяют характер течения поражения отдельными радионуклидами, различающийся как по особенностям проявления, так и по срокам формирования эффектов. В зависимости от этого меняются и конкретные диагно-

стические и лечебные мероприятия в различные сроки с момента заражения, и прогностическая оценка данных радиометрических определений.

**Биологическое действие радиоактивных веществ.** При внутреннем радиоактивном заражении количество поступивших в организм радионуклидов чаще всего не может создать в течение короткого времени дозы, достаточно высокой для развития острого лучевого поражения. В этих случаях более характерно развитие хронической лучевой болезни.

Специфика биологического действия отдельных радионуклидов (отличительные черты поражения, основные патогенетические механизмы его развития, причины смерти) определяется, в первую очередь, поражением одного или нескольких органов, нарушения жизнедеятельности которых могут проявиться относительно рано, когда общие реакции и изменения в других системах выражены значительно слабее или могут вовсе отсутствовать. Преимущественно поражаемые при внутреннем заражении органы принято называть критическими.

При внутреннем радиоактивном заражении концепция критического органа представляется сложнее, чем при общем внешнем облучении. В этом случае имеют значение, прежде всего, особенности распределения радионуклидов по органам и тканям (тропность радионуклидов). Важным фактором являются значения пороговых повреждающих доз для разных тканей. Весьма существенно значение функционирования органа, по отношению к которому имеется повышенная тропность радионуклида, для жизнедеятельности организма.

По способности преимущественно накапливаться в тех или иных органах выделяют следующие основные группы радиоактивных элементов:

■ радионуклиды, избирательно откладывающиеся в костях («остеотропные»). Это щелочно-земельные элементы: радий, стронций, барий, кальций. Остеотропность проявляют некоторые соединения плутония и тория. Поражения, развивающиеся при поступлении в организм остеотропных радионуклидов, характеризуются изменениями, прежде всего, в кровеносной и костной системах. В начальные сроки после массивных поступлений патологический процесс может напоминать острую лучевую болезнь от внешнего облучения. На более поздние сроки, в том числе и после инкорпорации сравнительно небольших активностей, обнаруживаются костные опухоли, лейкозы;

■ радионуклиды, избирательно накапливающиеся в органах, богатых элементами ретикулоэндотелиальной системы («гепатотропные»). Это изотопы редкоземельных элементов (лантан, церий, прометий, празеодим), а также актиний, торий и некоторые соединения плутония. При их поступлении наблюдаются поражения печени, проксимальных отделов кишки (эти элементы, выделяясь с желчью, реабсорбируются в кишечнике и поэтому могут неоднократно контактировать со слизистой оболочкой тонкой кишки). В более поздние сроки наблюдаются циррозы, опухоли печени.

Могут проявиться также опухоли скелета, желез внутренней секреции и опухоли другой локализации;

- радионуклиды, равномерно распределяющиеся по организму. Это изотопы щелочных металлов (цезия, калия, натрия, рубидия), водорода, углерода, азота, а также изотопы некоторых других элементов, в частности, полония. При их поступлении поражения носят диффузный характер: развивается атрофия лимфоидной ткани, в том числе селезенки, атрофия семенников, нарушения функции мышц (при поступлении радиоактивного цезия). В поздние сроки наблюдаются опухоли мягких тканей: молочных желез, кишечника, почек и т.п.;

- в отдельную группу выделяют радиоактивные изотопы йода, избирательно накапливающиеся в щитовидной железе. При их поступлении в большом количестве вначале наблюдается стимуляция, а позже угнетение функции щитовидной железы. В поздние сроки развиваются опухоли этого органа;

- плохо резорбирующиеся радионуклиды, которые являются причиной возникновения местных процессов, локализующихся в зависимости от путей поступления РВ.

В зависимости от физико-химической формы соединения, в состав которого входит радионуклид, особенно от его растворимости, в роли критических могут выступать различные органы. Так, при ингаляционном поступлении нерастворимых соединений элементов из группы остеотропных или равномерно распределяющихся по телу критическим органом оказываются легкие. В разные сроки после поступления радионуклида в организм распределение его по органам может быть различным, т.е. роль критических могут выполнять различные органы.

При оценке биологического действия радионуклидов следует учитывать, что быстро обновляющиеся клетки подвергаются при инкорпорации РВ кратковременному облучению, тогда как необновляющиеся облучаются в течение всего периода нахождения РВ в организме.

При поступлении радионуклидов в организм в количествах, обеспечивающих накопление в течение короткого срока (несколько дней) среднетканевой дозы, эквивалентной 1 Гр  $\gamma$ -облучения и выше, развивается острое лучевое поражение. При этом в значительной степени утрачивается специфичность действия различных радионуклидов, и поражение во многих чертах напоминает острую лучевую болезнь от внешнего облучения.

Довольно обширны данные о возникновении злокачественных новообразований после внутреннего заражения отдельными радионуклидами. Так, отмечено возрастание частоты злокачественных новообразований у больных, которым в течение нескольких лет назначали внутрь небольшие количества радия. Хорошо известно профессиональное возникновение костных сарком у работниц, занимавшихся нанесением светосостава, содер-

жащего радий, на циферблаты (во время работы женщины прикасались к губам кисточкой со светосоставом).

Ранее в рентгенодиагностике широко применяли как контрастное средство торотраст. Оказалось, что входящий в его состав торий не полностью выводится с мочой, а частично фагоцитируется и откладывается в клетках ретикулоэндотелиальной системы в лимфатических узлах, селезенке, печени. Альфа-излучение тория явилось в ряде случаев причиной возникновения сарком, карцином, лейкемий. Следует также упомянуть высокую частоту возникновения рака легких у шахтеров урановых рудников.

Экспериментальные данные показывают, что зависимость между количеством инкорпорированного радионуклида и числом возникших злокачественных новообразований имеет максимум, после которого выход опухолей на единицу активности снижается. Обычно этот факт объясняют гибелью части злокачественно трансформированных клеток при воздействии высоких доз излучения.

Среди отдаленных последствий внутреннего радиоактивного заражения не менее важное место, чем при внешнем облучении занимают генетические последствия.

**Особенности действия отдельных биологически значимых радионуклидов (йод, цезий, стронций, плутоний, полоний, радон).** Из изложенных ранее материалов видно, что в случае поступления в организм различных РВ влияние свойств радионуклидов и химических соединений, в состав которых они входят, путей и режима их поступления предопределяет многообразие форм, возникающих в результате поражений. Среди продуктов ядерного взрыва и продуктов ядерного деления, формирующихся при авариях на ядерных энергетических установках и радиохимических производствах, основную опасность в качестве источников внутреннего облучения представляют радиоизотопы йода, цезия и стронция. При авариях с ядерными боеприпасами и перевозке радиоактивных веществ в случае диспергирования делящегося материала (механическое разрушение, пожар) основным фактором радиационного воздействия, преимущественно ингаляционного, являются соединения плутония.

В качестве примера в табл. 9 представлен радиоизотопный состав выброса из аварийного реактора Чернобыльской АЭС.

В настоящем подразделе будут приведены примеры, показывающие многообразие форм поражений, возникновение которых возможно при поступлении разных радионуклидов. Будет рассмотрено действие радиоактивных йода, цезия, стронция – наиболее значимых в биологическом отношении изотопов, загрязняющих среду при ядерных взрывах и авариях ядерных реакторов. Будут рассмотрены биологические эффекты, вызываемые плутонием и полонием, поражения которыми довольно актуальны в производственных условиях, а плутоний, кроме того, представляет опасность как возможный источник загрязнения при разрушениях ядерных бое-

припасов и радиационных авариях. Кроме того, будет дана характеристика биологического действия радона – главной составляющей естественного радиационного фона.

**Таблица 9**

Содержание в выбросе основных радионуклидов при аварии на ЧАЭС, отнесенное к их расчетному количеству в активной зоне на момент аварии (по Ю.П. Бузулукову, Ю.Л. Добрынину, 1993; Sich A.R. и др., 1994)

Радионуклид	Период полураспада	Количество в активной зоне, РБк	Содержание в выбросе %
$^{85}\text{Kr}$	10,72 сут	28	Около 100
$^{133}\text{Xe}$	5,25 лет	6510	Около 100
$^{131}\text{I}$	8,04 сут	3 080	54
$^{132}\text{Te}$	3,26 сут	4 480	9,1
$^{137}\text{Cs}$	30,0 лет	260	31,7
$^{134}\text{Cs}$	2,06 лет	170	25,9
$^{89}\text{Sr}$	50,5 сут	3 960	2
$^{90}\text{Sr}$	29,12 лет	230	3,5
$^{95}\text{Zr}$	64,0 сут	5 850	2,8
$^{103}\text{Ru}$	39,3 сут	3 770	4,5
$^{106}\text{Ru}$	368 сут	860	3,5
$^{140}\text{Ba}$	12,7 сут	6070	2,8
$^{141}\text{Ce}$	32,5 сут	5 550	3,5
$^{144}\text{Ce}$	284 сут	3 920	3,5
$^{239}\text{Np}$	2,36 сут	58 100	2,9
$^{238}\text{Pu}$	87,74 лет	1,3	2,3
$^{239}\text{Pu}$	24 065 лет	0,95	3,2
$^{240}\text{Pu}$	6537 лет	1,5	2,9
$^{241}\text{Pu}$	14,4 лет	180	3,3
$^{242}\text{Cm}$	163 сут	43	2,2

**Радиоактивный йод ( $^{131}\text{I}$  и другие изотопы)** –  $^{131}\text{I}$  представляет собой  $\beta$ -,  $\gamma$ -излучатель с периодом полураспада 8,05 сут. Энергия  $\beta$ -частиц составляет 0,25–0,82 МэВ, энергия  $\gamma$ -квантов – от 0,08 до 0,72 МэВ. Гамма-постоянная изотопа равна  $2,156 \text{ Р} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{мКи}^{-1}$ . Физические характеристики других радиоизотопов йода представлены в табл. 10.

Соединения йода хорошо растворимы и при алиментарном поступлении практически полностью всасываются в кровь. Большая часть йода всасывается и при ингаляционном поступлении.

Около 30 % поступившего в кровь йода откладывается в щитовидной железе и выводится из нее с биологическим периодом полувыведения 120 сут. Эффективный период полувыведения из щитовидной железы равен 7,5 сут. Остальные 70 % всосавшегося йода равномерно распределяются по различным органам и тканям. Биологический период полувыведения этой фракции составляет 12 сут, а эффективный – 4,8 сут. Около 10 % от этой фракции радиоактивного йода выводится с калом, а основная часть – с мо-

чай. Некоторое количество изотопов йода выводятся через легкие, а также с потом, слюной, молоком.

**Таблица 10**

Физические характеристики радиоизотопов йода (по Василенко И.Я., 1987)

Характеристика радиоизотопа	Радиоизотопы йода				
	<sup>131</sup> I	<sup>132</sup> I	<sup>133</sup> I	<sup>134</sup> I	<sup>135</sup> I
Период полураспада	8,04 сут	2,3 ч	20,8 ч	0,87 ч	6,61 ч
Максимальная энергия β-частиц, МэВ	0,61	1,61	1,3	0,75	1,4
Энергия γ-квантов, МэВ	0,36 – 0,64	0,76 – 1,41	0,53 – 0,58	0,85 – 0,88	1,28 – 1,69

У взрослого человека при алиментарном поступлении 1 мкКи <sup>131</sup>I ожидаемая эквивалентная доза облучения щитовидной железы составляет 0,018 Зв ( $4,8 \cdot 10^{-7}$  Зв/Бк), а при ингаляционном поступлении –  $2,9 \cdot 10^{-7}$  Зв/Бк.

Доза облучения щитовидной железы у детей и подростков при поступлении такого же количества радиоактивного йода больше из-за меньшей массы щитовидной железы. Тем не менее, для оценки дозы облучения щитовидной железы у детей при поступлении <sup>131</sup>I можно использовать дозовые коэффициенты для взрослого, перемножив их на отношение массы щитовидной железы взрослого человека и ребенка данной возрастной группы.

Если содержание <sup>131</sup>I в щитовидной железе измерено с помощью приборов типа СРП, то доза облучения этого органа может быть рассчитана с помощью следующих дозовых коэффициентов: 6,5 бэр/мкКи ( $1,8 \cdot 10^{-6}$  Зв/Бк) для взрослого человека с массой щитовидной железы 20 г и 65 бэр/мкКи ( $1,8 \cdot 10^{-5}$  Зв/Бк) для ребенка 1 года.

После однократного поступления <sup>131</sup>I доза облучения щитовидной железы накапливается очень быстро. Расчетные сроки накопления определенной доли ожидаемой эквивалентной дозы в щитовидной железе и других органах и тканях за счет инкорпорированного <sup>131</sup>I представлены в табл. 11.

**Таблица 11**

Время накопления определенной доли ожидаемой эквивалентной дозы за счет инкорпорированного <sup>131</sup>I (сут)

Орган	Доза, %					
	5	10	25	50	80	90
Щитовидная железа	0,6	1,0	3,0	7,5	17,5	25,0
Другие органы	0,4	0,7	2,0	5,0	11,0	16,0

Большинство других радиоактивных изотопов йода имеют более короткий период полураспада и характеризуются меньшей радиотоксичностью. Поэтому при определении содержания радиоактивного йода по мощности

дозы от щитовидной железы необходимо вносить поправку на вклад излучения от других изотопов.

Токсичность  $^{131}\text{I}$  может быть охарактеризована следующими данными.

У крыс при однократном введении в желудок  $\text{СД}_{50/120}$  для  $^{131}\text{I}$  составила 88,8 Бк/г. При введении изотопа в дозе, в 10 раз меньшей, у животных наблюдали развитие деструктивных процессов в щитовидной и паращитовидной железах, а также реактивные изменения в гипофизе. Кроме того, у животных развивалось расстройство функций половых желез, нарушался эстральный цикл, снижалась плодовитость, вплоть до полной стерильности.

При длительном введении животным радиоактивного йода развивались изменения в передней доле гипофиза, нарушались функции всех желез внутренней секреции. В поздней стадии хронического поражения развивался нефросклероз.

Пороговой дозой для развития гипотиреоза у человека называют дозу в 45 Гр. Из приводившихся ранее соотношений, эта доза соответствует результату поступления в организм примерно 3 мКи  $^{131}\text{I}$ .

В отдаленные сроки после введения радиоактивного йода у животных развивались опухоли щитовидной, паращитовидной и молочной желез. У человека коэффициент риска развития злокачественной опухоли щитовидной железы после радиационного воздействия составляет  $5 \cdot 10^{-4} \text{Зв}^{-1}$ .

Качественная и количественная оценки заражения  $^{131}\text{I}$  может быть проведена путем определения  $\gamma$ -излучения от щитовидной железы или  $\beta$ -,  $\gamma$ -излучения от мочи.

Одно из следствий воздействия на щитовидную железу радиоактивного йода – возникновение аутоиммунного тиреоидита. Последний обнаруживался с помощью выявления аутоантител к микросомальному антигену щитовидной железы (тиреопероксидазе). Полагают, что фиксирующие комплемент противомикросомальные антитела, реагируя с микросомальным антигеном, оказывают токсическое действие на тиреоциты.

Имеются данные, показывающие, что наличие аутоиммунного тиреоидита в 75 раз повышает риск возникновения лимфопролиферативных заболеваний и довольно существенно – миелолифферативных.

При обследовании детей и подростков, проживающих в районах, загрязненных радиоактивными продуктами после Чернобыльской аварии, антитела к микросомальному антигену щитовидной железы были обнаружены в 1,2–4,8 % случаев, что достоверно выше контрольного уровня. Однако корреляции между титром антимикросомальных антител и дозой облучения щитовидной железы не обнаружено. Весьма вероятно, что причиной возникновения аутоиммунного тиреоидита в ряде случаев явилось не само радиационное воздействие, а неадекватная и несвоевременная йодная профилактика. Дело в том, что поступление значительного количества йода в щитовидную железу, особенно у детей, а также в щитовидную железу,

подвергшуюся разным воздействиям, в том числе лучевому, может привести к развитию аутоиммунного тиреоидита. Это связано с тем, что при окислении йода в щитовидной железе образуется большое число различных радикалов, оказывающих радиомиметическое действие.

Возможно, причины неожиданно раннего и высокого выхода иммунных тиреоидитов и рака щитовидной железы у детского населения Беларуси и Украины (опухолевые заболевания щитовидной железы у жителей Гомельской области обнаружены на уровне 80 на 1 млн/год по сравнению с мировым уровнем 1 случай на 1 млн) связаны с особенностями проведения йодной профилактики. Она в отдельных случаях не проводилась совсем или проводилась очень поздно и с большими нарушениями, которые заключались, помимо позднего начала, в чрезвычайно большом неконтролируемом количестве йода, который получали дети.

Рак щитовидной железы возникал у детей, получавших в основном не более 2 Зв на щитовидную железу. Вряд ли это непосредственная причина рака через 4 года после аварии. Среди причин неожиданно высокого появления рака щитовидной железы у лиц, пострадавших при аварии в Чернобыле следует также рассмотреть возможную неточность дозиметрии и повышенную тщательность диагностики.

Обнаружение у пациента аутоиммунного тиреоидита является основанием для включения пострадавшего в группу риска, в которой значительно повышена вероятность возникновения системных заболеваний крови.

**Радиоактивный цезий ( $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{134}\text{Cs}$ ).**  $^{137}\text{Cs}$  – смешанный  $\beta$ -,  $\gamma$ -излучатель с периодом полураспада около 30 лет. Максимальная энергия  $\beta$ -частиц составляет 0,51 МэВ, энергия  $\gamma$ -квантов – 0,662 МэВ,  $\gamma$ -постоянная –  $3,2 \text{ Р} \cdot \text{м}^2 \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{мКи}^{-1}$

Предельно допустимое содержание  $^{137}\text{Cs}$  в организме человека составляет 33 мКи. Чаще всего основное количество  $^{137}\text{Cs}$  поступает в организм человека с пищей, до 25 % – через органы дыхания.

Большинство солей цезия хорошо растворимы, и поэтому всасывание радиоактивного цезия из легких и желудочно-кишечного тракта осуществляется быстро и практически полностью. Распределение в организме этого радионуклида сравнительно равномерное. До 50 %  $^{137}\text{Cs}$  концентрируется в мышечной ткани, причем, чем интенсивнее работает мышца, тем больше в ней откладывается радиоактивного цезия. Наибольшее содержание  $^{137}\text{Cs}$  обнаруживается в миокарде. В более поздние сроки после поступления довольно большое количество  $^{137}\text{Cs}$  содержится в печени и почках. В скелете задерживается не более 5 % поступившего в организм изотопа.

Выведение цезия, независимо от пути его поступления, на  $\frac{3}{5}$  происходит с мочой и на  $\frac{2}{5}$  – с калом. Выводимый через кишку цезий в значительной мере подвергается реабсорбции. Эффективный период полувыведения  $^{137}\text{Cs}$  у человека составляет от 50 до 150 сут (в среднем – 110 сут).

При длительном поступлении  $^{137}\text{Cs}$  в организм происходит его накопление. При этом кратность накопления (отношение содержания изотопа в организме к его суточному поступлению) может составлять от 3 (мыши) до 30 (собаки).

Через плаценту радиоактивный цезий легко проникает в организм плода. У лактирующих животных около 10 %  $^{137}\text{Cs}$  поступает в молоко.

Характер распределения радиоактивного цезия в организме во многом определяет клиническую симптоматику при его поступлении. При достижении определенной дозы вначале обнаруживаются общие реакции со стороны системы крови, нервной системы. Позже присоединяются проявления нарушений функций критических органов: мышц, печени (изменения ЭКГ, электромиограммы, нарушения некоторых ферментных систем мышц, печени).

При одновременном поступлении в организм цезия и калия калий накапливается в 3 раза быстрее и может вытеснять цезий.

Радиоактивный цезий принадлежит к числу наиболее сильно загрязняющих среду продуктов ядерного деления. Уже, примерно, через 6 нед после аварии в Чернобыле, когда содержание  $^{131}\text{I}$  на загрязненных территориях и в организме человека вследствие естественного распада значительно снизилось,  $^{137}\text{Cs}$  вышел по значимости на первое место среди радиоактивных продуктов, выпавших на местности. Отчасти это объясняется высокой летучестью цезия, который кипит при  $637\text{ }^{\circ}\text{C}$ , и даже при сравнительно невысокой температуре, характерной для условий аварии ядерного реактора, значительное количество радиоактивного цезия возгоняется. По некоторым оценкам, общий выброс продуктов ядерного деления, накопившихся в реакторе перед Чернобыльской катастрофой, составил около 3,5 %, а количество выброшенного в окружающую среду радиоактивного цезия достигло 45 %.

При ядерных взрывах для только что образовавшихся продуктов деления при той температуре, которая в это время создается, разница в точках кипения цезия и стронция значения не имеет. Поэтому в загрязнениях на следе облака, да и среди глобальных выпадений, преобладает  $^{90}\text{Sr}$ , которого образуется относительно больше, чем цезия (при взрыве боеприпаса мощностью 1 Мт образуется около 150 кКи  $^{90}\text{Sr}$  и около 100 кКи  $^{137}\text{Cs}$ ).

$^{137}\text{Cs}$  с выбросами атомных электростанций поступает не только в воздух, но и в воду (особенно с атомных подводных лодок и других судов, оснащенных ядерными энергетическими установками). Аварии на таких судах представляют серьезную опасность в плане возможного загрязнения воды. Кроме того, изотопы цезия применяются в химических исследованиях, при лучевой терапии, проведении дефектоскопии, в радиобиологических экспериментах.

Изотопы цезия легко включаются в биологический круговорот и свободно мигрируют по биологическим цепочкам. Сейчас  $^{137}\text{Cs}$  повсеместно

обнаруживают в организмах разных животных и у человека. Количество радиоактивного цезия в организме человека хорошо отражает содержание его во внешней среде (обнаруживается четкая корреляция в нарастании того и другого показателя при испытаниях ядерного оружия, при радиационных авариях).

Радиационные поражения, вызванные контактом с радиоактивным цезием, могут возникнуть и вне крупных радиационных катастроф. Так, в 1987 г. в Бразилии была закрыта клиника, в которой остался без присмотра терапевтический цезиевый облучатель. Цилиндр из нержавеющей стали, в котором содержался радиоактивный цезий, украли и продали в утиль. На свалке мальчишки разобрали цилиндр и вскрыли находившуюся в нем платиновую капсулу, заполненную порошком чрезвычайно красивого голубого цвета. Это был хлористый цезий, с общей активностью 1370 Ки  $^{137}\text{Cs}$ . Многим участникам события порошок так понравился, что они натерли им кожу, положили себе в карманы и разнесли по жилищам во всем городе. В результате на наиболее зараженных участках территории мощность дозы  $\gamma$ -излучения на высоте 1 м достигала 1 Гр/ч. Различными путями наружному и внутреннему радиоактивному заражению подверглись 244 человека, а 24 человека были облучены в дозах 1–8 Гр. У пяти была диагностирована острая лучевая болезнь III степени тяжести, четверо из них погибли.

Содержание  $^{137}\text{Cs}$  в организме может быть измерено как прямыми (измерение мощности дозы  $\gamma$ -излучения от тела), так и косвенными (измерение  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучений от выделений) методами. С помощью стационарных счетчиков излучений человека (СИЧ) с защитной камерой удастся зарегистрировать присутствие в организме 1,0 нКи  $^{137}\text{Cs}$  (40 Бк). В пробах мочи определяются концентрации порядка 15 пКи/л (0,6 Бк/л).

Изотоп  $^{134}\text{Cs}$  имеет период полураспада около 2 лет, что и определяет его меньшую опасность по сравнению с  $^{137}\text{Cs}$ . Мощность дозы на зараженной  $^{134}\text{Cs}$  территории снижается значительно быстрее. Качественно же по биологическому действию оба изотопа существенно не различаются.

**Радиоактивный стронций ( $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ).**  $^{90}\text{Sr}$  является  $\beta$ -излучателем с периодом полураспада 28,6 лет. Энергия испускаемых при его распаде  $\beta$ -частиц составляет 0,54 МэВ. В результате распада  $^{90}\text{Sr}$  образуется  $^{90}\text{Y}$ , тоже  $\beta$ -излучатель с максимальной энергией частиц 2,18 МэВ. Период полураспада  $^{90}\text{Y}$  составляет 64,2 ч.

Предельно допустимое содержание  $^{90}\text{Sr}$  в организме – 2 мкКи.

Выпадающие на поверхность Земли изотопы стронция мигрируют по биологическим цепочкам и, в конце концов, могут поступить в организм человека. Степень и скорость всасывания радиоактивного стронция из желудочно-кишечного тракта зависят от того, в состав какого химического соединения входит этот радионуклид, возраста человека и функционального состояния организма, состава пищевого рациона. Так, у молодых особей

стронций всасывается быстрее и полнее. Увеличение содержания в диете солей кальция снижает всасываемость соединений стронция, особенно в молодом возрасте. В присутствии в рационе молока всасываемость стронция повышается. В разных условиях всасываемость стронция из желудочно-кишечного тракта человека колеблется от 11 до 99 %.

Всосавшийся стронций активно включается в минеральный обмен. Являясь аналогом кальция, радиоактивный стронций депонируется преимущественно в костях и костном мозге, которые и оказываются критическими органами.

При ингаляционном поступлении малорастворимых соединений стронция (например из светосостава постоянного действия) изотоп может достаточно прочно фиксироваться в легких, которые в этих случаях вместе с дыхательными путями являются критическими органами. Однако в отдаленные сроки и после ингаляционного поступления критическими органами становятся кости и костный мозг, в которых депонируется до 90 % всей активности стронция.

Выводится стронций с калом и мочой, а у лактирующих самок и с молоком. Эффективный период полувыведения составляет ~ 17,5 лет.

Поступление 400 мкКи  $^{90}\text{Sr}$  создает за 2 мес в костном мозге дозу в 1 Зв. В ранние сроки после поступления этого радионуклида в большом количестве наблюдаются изменения в органах, через которые он поступает или выводится: слизистые оболочки рта, верхних дыхательных путей, кишечник. Позднее нарушаются функции печени.

В процессе реакции кроветворной ткани на радиоактивный стронций в течение длительного времени морфологический состав крови меняется мало. Лишь при поступлении больших количеств развивается и прогрессирует цитопения. Тяжелых случаев интоксикации с острым или подострым течением у человека не наблюдали. По аналогии с данными, полученными на животных, можно полагать, что такие случаи будут напоминать клинику острой лучевой болезни после внешнего облучения в дозах, при которых преимущественно поражается костный мозг.

При длительном поступлении радиоактивного стронция и подостром течении лучевой болезни постепенно развивается анемия, наблюдается сокращение продолжительности жизни. Если количество радиоактивного стронция в условиях длительного поступления сравнительно невелико, существенного укорочения продолжительности жизни не происходит, однако наблюдается угнетение спермато- и овогенеза, нарушения иммунитета, функции печени и почек, нейроэндокринной системы.

В отдаленные сроки развиваются гипер- или гипопластические процессы в костном мозге, лейкозы, саркомы кости. Реже наблюдаются новообразования в гипофизе и других эндокринных органах, яичниках, молочной железе.

Большой период полураспада  $^{90}\text{Sr}$  определяет длительное сохранение высоких уровней загрязнения территорий и объектов среды после загрязнения этим радионуклидом.

Среди продуктов ядерного деления присутствует и  $^{89}\text{Sr}$ , который также является  $\beta$ -излучателем. Энергия  $\beta$ -частиц у него составляет 1,5 МэВ. Однако период полураспада  $^{89}\text{Sr}$  составляет всего 53 сут, поэтому он менее опасен при поступлении внутрь организма, и степень радиоактивного загрязнения объектов  $^{89}\text{Sr}$  снижается гораздо быстрее.

**Плутоний ( $^{239}\text{Pu}$ ).** Среди продуктов, участвующих в формировании зон радиоактивного заражения после ядерных взрывов или аварий ядерных энергетических установок, присутствует часть нераспавшегося ядерного горючего или заряда, в частности, плутоний. Обычно его количества малы, однако в случаях механического разрушения ядерных боеприпасов заражение плутонием может быть достаточно существенно, как это, например, имело место при аварии в 1966 г. американского бомбардировщика, когда в результате разрушения двух из находившихся на борту ядерных боеприпасов произошло диспергирование  $^{239}\text{Pu}$ .

Плутоний – трансурановый элемент, обладающий высокой радиотоксичностью. Это смешанный  $\alpha$ - и  $\gamma$ -излучатель. Энергия  $\alpha$ -частиц составляет 5,5 МэВ, а  $\gamma$ -квантов – около 0,01–0,4 МэВ. Период полураспада  $^{239}\text{Pu}$  составляет 24 360 лет. Гамма-постоянная у  $^{239}\text{Pu}$  равна  $0,1 \text{ Р} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{мКи}^{-1}$ .

Плутоний легко гидролизуется и склонен к комплексообразованию. Образующиеся в результате соединения в большинстве случаев очень плохо растворимы.

Внешнее облучение  $^{239}\text{Pu}$  не опасно для человека. Поступление же этого изотопа внутрь организма, которое может произойти алиментарным, ингаляционным путем или через поврежденную и даже неповрежденную кожу, требует проведения немедленных и весьма активных лечебных мероприятий.

Абсорбция плутония из желудочно-кишечного тракта в кровь очень мала. Для наиболее «хорошо растворимых» соединений (нитрат плутония) она составляет  $3 \cdot 10^{-5}$ , а для «сравнительно плохо растворимых», например,  $\text{PuO}_2$  –  $1 \cdot 10^{-6}$ . Иногда могут быть и более высокие значения резорбции. На абсорбцию существенно влияет состав пищевого рациона.

При ингаляционном поступлении значительное количество плутония надолго оседает в легких, позднее частично перемещается в бронхолегочные лимфатические узлы, а затем и в кровь. В последующем ведущим в воздействии на человека фактором является облучение костных поверхностей и печени.

Всасывание плутония через кожу зависит от ее состояния. Наличие ссадин и царапин, воздействие растворителей и кислот резко повышают резорбцию плутония через кожу. Если кожа не повреждена, плутоний поступает в основном через волосяные фолликулы.

Поступивший в кровь плутоний откладывается в печени (45 %), в скелете (45 %), остальное количество – в других органах и тканях и выводится с экскретами в ранние сроки после поступления.

Доля плутония, отложившегося в гонадах у мужчин, составляет, примерно,  $3,5 \cdot 10^{-4}$  у мужчин и  $1 \cdot 10^{-4}$  у женщин.

Время накопления дозы после поступления в организм плутония медленное: около 50 % дозы в скелете и печени реализуются в течение 27–100 лет.

Биологический период полувыведения плутония из скелета составляет 100 лет, а из печени – 40 лет. Эффективный период полувыведения для  $^{239}\text{Pu}$  практически равен биологическому.

После энтерального введения больших количеств плутония в клинической картине преобладали проявления поражения функций кроветворения и кровообращения. Животные погибали в течение 2–3 нед от апластической анемии и кровоизлияний. При подостром поражении нарушения кроветворной функции сопровождались развитием регенераторных процессов в системе крови. Происходило рассасывание костного вещества. Животные погибали от цирроза печени, проявлявшегося асцитом, желтухой, истощением.

После введения малых доз  $^{239}\text{Pu}$  крысам (менее  $4,6 \cdot 10^{-4}$  мг/кг) развивалась хроническая форма поражения, проявлявшаяся возникновением гипо- и гиперпластических процессов в системе крови, развитием цирроза печени, нефросклероза, злокачественными новообразованиями в различных органах, наиболее часто – в костях.

При ингаляционном поступлении плутония критическим органом оказываются легкие. Острые поражения плутонием при ингаляционных затравках характеризовались развитием фибринозной пневмонии с пневмосклерозом, от которой при введении высоких доз (порядка  $8,1 \cdot 10^4$  Бк/кг) собаки погибали через 4 мес. Наблюдалось истощение животных, постепенно развивались умеренные лимфопения и лейкопения. Развитие пневмосклероза наблюдалось при введении в легкие и меньших количеств плутония, однако в этих случаях процесс протекал медленнее. Для поздних сроков характерно возникновение опухолей легких.

Прижизненное определение плутония в организме возможно с помощью СИЧ или при измерении активности проб мочи.

**Полоний ( $^{210}\text{Po}$ )** – представляет собой  $\alpha$ -излучатель с периодом полураспада 138,3 дня. Энергия  $\alpha$ -частиц составляет 5,3 МэВ. Полоний широко применяется при изготовлении источников  $\alpha$ - и нейтронного излучения, в активационном анализе, при создании малогабаритных источников питания, в частности, в установках космического назначения (в частности, «Луноход-1»).

Небольшие количества полония содержатся в выхлопных газах, табачном дыме. Довольно значительное его количество (до 3,7 Бк) ежедневно поступает в организм эскимосов с мясом оленей, питающихся лишайниками, в которых накапливается этот элемент.

В организм человека полоний может проникнуть ингаляционно, алиментарным путем, через поврежденную и неповрежденную кожу. Через неповрежденную кожу человека в сутки резорбируется до 2 % полония. В связи с высокой удельной активностью (4500 Ки в 1 г) и токсичностью серьезную опасность представляет поступление (особенно непосредственно в кровь через поврежденную кожу) даже небольших по весу и объему количеств полония.

Распределение полония в организме сравнительно равномерное, однако преимущественно он накапливается в органах, богатых ретикулоэндотелиальной тканью.

В течение короткого срока после поступления  $^{210}\text{Po}$  в организм наибольшие поглощенные дозы накапливаются в почках, селезенке и печени, являющихся критическими органами. В крови в первые 2 мес после заражения содержится 10–20 % от общего количества  $^{210}\text{Po}$  в организме. При ингаляционном поступлении до 30 % полония задерживается в органах дыхания.

В ранние сроки после заражения полоний выводится преимущественно (до 90 %) с калом, позже – с мочой. Эффективный период полувыведения  $^{210}\text{Po}$  составляет 30–40 сут.

Тканевая доза в критических органах формируется очень быстро – до 80 % дозы за 100 дней. Поэтому клинические проявления (а они наблюдаются уже при превышении допустимой дозы всего в 10–50 раз) развиваются сравнительно рано. Это изменения в капиллярах, системе кровообращения в целом, в состоянии ферментных систем и желчеотделительной функции печени. У больных наблюдаются преходящая билирубинемия, увеличение содержания альдолаз в сыворотке, нарушения почечного плазмотока, сдвиги в показателях адсорбции  $^{131}\text{I}$ -бенгальского розового клетками печени.

В экспериментах на собаках введение  $^{210}\text{Po}$  в дозе  $5,5\text{--}6,6 \cdot 10^3$  Бк/кг вызывало развитие острой лучевой болезни. Скрытый период в этом случае продолжался около 1 нед. Первыми клиническими проявлениями были вялость, снижение пищевой возбудимости, понос, рвота, жажда, похудание. Появлялись геморрагии на коже и слизистых оболочках, кровотечения из прямой кишки и мочевыводящих путей. В периферической крови резко снижалось содержание лейкоцитов и тромбоцитов. Перед гибелью животные впадали в состояние прострации. Смерть наступала на 10–28-е сутки.

Подострая форма лучевой болезни развивалась после введения  $0,74\text{--}1,1 \cdot 10^3$  Бк/кг  $^{210}\text{Po}$ . Клинические проявления, в частности, геморрагический синдром в этих случаях был менее выражен. У части животных в ходе заболевания временно улучшались общее состояние и показатели периферической крови. Однако через несколько дней симптомы возвращались, и животные погибали.

Хроническая интоксикация с гибелью в течение  $1/2-1$  года наблюдалась после введения  $0,09 \cdot 10^3$  Бк/кг  $^{210}\text{Po}$ . Клиника хронической лучевой болезни была неспецифичной.

При хроническом поступлении полония в организм собак внутрь в дозе  $3,7 \cdot 10^{-2}$  Бк/г в течение полугода ежедневно не было отмечено признаков интоксикации. Однако часть самок погибали во время родов, часть потомства рождались мертвыми или были мало жизнеспособны.

У животных, не погибших в ранние сроки после введения полония, развивались атрофические и склеротические изменения в органах и тканях, дисгормональные расстройства, сокращалась продолжительность жизни. Из новообразований наиболее чаще всего встречались опухоли почек, печени, толстой кишки, надпочечников, гипофиза, молочных желез, щитовидной железы, яичников, простаты и матки. При ингаляционном поступлении в отдаленном периоде характерны опухоли легких. При подкожном введении полония наблюдали саркомы кожи и подкожной клетчатки в месте введения.

**Радон ( $^{222}\text{Rn}$  и другие изотопы).** Изотопы радона, образующиеся при распаде радия и тория – источник радиационного воздействия, относящийся к группе естественных. В среднем на долю радона и продуктов его распада приходится около половины всей дозы, получаемой за счет естественных источников радиации.

Радон – бесцветный газ, без вкуса и запаха. Он в 7,5 раза тяжелее воздуха. Есть три изотопа радона:  $^{222}\text{Rn}$ , с периодом полураспада 3,8 сут, образующийся в ряду продуктов распада  $^{238}\text{U}$ ,  $^{220}\text{Rn}$  с периодом полураспада 55 с (иначе он называется торон) – это продукт превращений  $^{232}\text{Th}$  и  $^{219}\text{Rn}$  (актинон) с периодом полураспада 3,9 с – продукт распада  $^{235}\text{U}$ . Около 95 % всего радона составляет  $^{222}\text{Rn}$ , около 5 % –  $^{220}\text{Rn}$ .  $^{219}\text{Rn}$  содержится в очень малой концентрации.

Энергия  $\alpha$ -излучения  $^{222}\text{Rn}$  составляет 5,48 МэВ. Испустив  $\alpha$ -частицу, радон превращается в  $^{218}\text{Po}$  – тоже  $\alpha$ -излучатель с  $T_{1/2}$  около 3 мин. Радиоактивный распад с образованием промежуточных короткоживущих изотопов, испускающих  $\alpha$ - и  $\beta$ -частицы, продолжается вплоть до образования стабильного изотопа свинца. В отличие от химически инертного радона, продукты его распада обладают электрическим зарядом и легко связываются с пылинками, постоянно имеющимися в воздухе. Образующийся тонкодисперсный аэрозоль при вдыхании оседает на стенках дыхательных путей и альвеол. Таким образом, радиационная нагрузка на легкие при вдыхании радона и продуктов его распада создается, главным образом, последними. Радон может поступать в организм и через неповрежденную кожу.

До 10 % заболеваний раком легкого связывают с воздействием на человека радона и продуктов его распада (это около 5000 случаев год среди населения России).

Основная часть дозы облучения от радона может быть получена в закрытых плохо вентилируемых помещениях, особенно в подвалах и нижних этажах домов, куда радон поступает из грунта, а также из материалов, использованных при постройке сооружений. Из естественных строительных материалов много радона выделяют гранит и пемза, а наибольшее количество радия и тория, из которых образуется радон, обнаружено в отходах урановых обогатительных предприятий, глиноземе и некоторых других материалах, используемых в строительстве.

Средняя активность  $^{222}\text{Rn}$  в домах США составляет около  $50 \text{ Бк/м}^3$ , но в довольно большом количестве домов она достигает  $700\text{--}800 \text{ Бк/м}^3$ . Описаны случаи, когда концентрация радона в воздухе жилых помещений в 5000 раз превышала его содержание в наружном воздухе.

Вдыхание воздуха, содержащего  $^{222}\text{Rn}$  в концентрации  $1 \text{ Бк/м}^3$ , создает эффективную дозу облучения верхних дыхательных путей около  $50 \text{ мкЗв/год}$ . По рекомендациям НКДАР предельно допустимое содержание радона в воздухе помещений составляет  $350 \text{ Бк/м}^3$ . Есть предложения снизить этот уровень вдвое.

В НРБ-99/2009 заложено требование, чтобы в проектируемых зданиях жилищного и общественного назначения среднегодовая эквивалентная объемная активность радона и торона в воздухе не превышала  $100 \text{ Бк/м}^3$ , а в эксплуатируемых зданиях – была не выше  $200 \text{ Бк/м}^3$ .

Заделка щелей в полах, стенах и другие не очень сложные меры уменьшают поступление радона в помещения, а частое проветривание способствует его удалению. В меньшей степени, но все же значительно поступление радона в дома с водой и природным газом.

Наиболее высок риск возникновения рака, связанного с радоном, у шахтеров урановых рудников. Чаше других встречаются мелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, чешуйчатоклеточный рак. У этих контингентов увеличивается число случаев и рака бронхов. По некоторым материалам повышается также риск возникновения рака желудка и рака кожи.

Кроме злокачественных новообразований, под влиянием радона и дочерних продуктов его распада у горнорабочих наблюдают развитие радиационного пневмосклероза. В этих случаях трудно дифференцировать действие радона и рудничной пыли, вызывающей силикоз. Вероятно, правильнее говорить о развитии смешанного процесса – силикорационного пневмосклероза.

Табачный дым образует в воздухе мелкодисперсный аэрозоль с большой сорбирующей поверхностью, способный захватывать радионуклиды и транспортировать их в легкие. Это одна из причин увеличения частоты рака легких у курильщиков. По эпидемиологическим данным, эффекты радонового облучения и курения взаимно потенцируются.

Известны и положительные эффекты радона. Эффективны в лечении артритов, артрозов и ряда других заболеваний радоновые ванны, а кратко-

временность курса радоновой терапии не дает проявиться отрицательным эффектам радона. Предполагают, что в малой дозе радон в «разумной» мере повышает уровень свободно-радикальных окислительных процессов в клетках, оказывая «тренирующее» воздействие на надежность антиоксидантных систем организма. Механизмы этого воздействия, как, впрочем, и других гормезисных эффектов, весьма мало изучены.

**Характеристика поражения при поступлении внутрь организма продуктов ядерного деления.** Представления о патогенезе и клинике поражений большими количествами продуктов ядерного деления (ПЯД) основываются на экспериментальных данных. Сложность проблемы и трудности экстраполяции усугубляются тем, что ПЯД характеризуются сложным составом, а различные компоненты отличаются различными свойствами (спектр и энергия излучения, скорость распада, особенности метаболизма, распределение по органам и т.п.).

Основные сведения о радионуклидах, вносящих наибольший вклад в облучение организма при радиационных авариях, приведены в табл. 13, а основные показатели, определяющие биологическое действие ПЯД, – в табл. 12.

**Таблица 12**

Радионуклиды, вносящие существенный вклад в облучение организма в целом и его отдельных органов при аварии на АЭС (МАГАТЭ, 1981)

Радионуклид, вносящий существенный вклад в облучение всего тела	Период полураспада, сут	Радионуклид, вносящий существенный вклад в облучение щитовидной железы	Период полураспада, сут	Радионуклид, вносящий существенный вклад в облучение легких и всего тела	Период полураспада, сут
Йод-131	8,04	Йод-131	8,04	Йод-131	8,04
Теллур-132	3,258	Йод-132	0,096	Йод-132	0,096
Ксенон-133	5,24	Йод-133	0,867	Йод-133	0,867
Йод-133	0,867	Йод-134	0,0365	Йод-134	0,0365
Ксенон-135	0,378	Йод-135	0,275	Йод-135	0,275
Йод-135	0,275	Теллур-132	3,258	Цезий-134	752,63
Цезий-134	752,63			Криптон-88	0,118
Криптон-88	0,118			Цезий-137	10950
Цезий-137	10950			Рубидий-106	368,2
				Теллур-132	3,258
				Церий-144	284,3

Собственно ПЯД могут оказаться смешанными в разных соотношениях с продуктами наведенной радиоактивности и нераспавшейся частью урана или плутония.

Радиоактивность поступивших в организм молодых ПЯД, к которым относятся, в частности, продукты ядерного взрыва (ПЯВ) в течение первых суток после их образования, вначале быстро снижается за счет распада короткоживущих изотопов, и интенсивность облучения организма со време-

нем падает. Во всех органах, кроме костей, 30–50 % всей накопленной дозы формируется в течение 1 сут после поступления ПЯД в организм, в течение недели – практически вся доза.

**Таблица 13**

Основные показатели, определяющие биологические действие продуктов ядерного распада (по Попову А.В., 1985)

Изотоп	T <sub>1/2</sub>	T <sub>биол.</sub>	T <sub>эфф.</sub>	Критический орган	Поступление в критический орган при заглатывании, %
Йод-135	66 ч	120 сут	6,6 ч	Щитовидная железа	20
Йод-134	52 мин	120 сут	52 мин		20
Йод-133	20,8 ч	120 сут	20,6 ч		20
Йод-132	2,4 ч	120 сут	2,4 ч		20
Йод-131	8,14 сут	120 сут	7,5 сут		20
Стронций-89	53 сут	11 лет	52 сут	Кости	25
Стронций-90	28 лет	10 лет	7 лет		25
Иттрий-90	28 лет	10 лет	7 лет		25
Ниобий-95	35 сут	50 сут	21 сут		13
Барий-140	12 сут	200 сут	12 сут		7
Лантан-140	12 сут	200 сут	12 сут		7
Церий-144	575 сут	500 сут	180 сут		0,04
Празеодим-144	575 сут	500 сут	180 сут		0,04
Цезий-137	30 лет	140 сут	138 сут	Мышцы	0,4

При распаде ПЯД испускают β-, а во многих случаях и γ-излучение. Характерна резкая неравномерность в распределении поглощенных доз (до 3 порядков) между различными органами и тканями, что зависит, прежде всего, от тропности отдельных радионуклидов к различным органам и низкой проникающей способности β-частиц. γ-излучение более равномерно поглощается различными участками тела. В экспериментальных исследованиях показано, что после введения собакам ПЯД в возрасте 36 ч соотношение поглощенных доз в щитовидной железе, кишечнике, печени и скелете составляло 1000 : 100 : 10 : 1 соответственно. Радионуклиды накапливаются неравномерно и в пределах одного органа.

Вначале наиболее интенсивно облучаются органы дыхания и пищеварения, через которые ПЯД поступают в организм. Далее следуют органы преимущественного депонирования: щитовидная железа, печень, почки. В этих органах основная часть дозы формируется в ближайшие дни после заражения. В костях доза формируется гораздо медленнее по причине накопления в них таких долгоживущих радионуклидов, как стронций.

О количестве ПЯД, приводящих к развитию острых проявлений поражения, можно судить на основании следующих экспериментальных данных. При введении собакам через рот 111 МБк (3 мКи) на 1 кг массы ПЯД

суточного возраста развивалась ОЛБ легкой степени, после 222 МБк/кг – средней степени, а большие дозы приводили к развитию лучевого поражения тяжелой степени. Дозы облучения кишечника при этом составили 10, 20 и более 20 Гр соответственно, дозы облучения щитовидной железы были примерно на порядок больше, а печени – на порядок меньше.

В клинике лучевой болезни при алиментарном поступлении больших количеств ПЯД доминируют проявления поражения кишечника, вызванные контактным  $\beta$ -облучением. Повреждения кишки часто имеют очаговый характер, особенно при поступлении плохо растворимых радионуклидов, длительно задерживающихся в криптах, регионарных лимфатических узлах, в результате чего местно формируются высокие дозы. Нарушается баланс жидкостей и электролитов, развиваются интоксикация, бактериемия, страдают секреция и ферментообразование в желудке, кишечнике.

Клинически для тяжелой степени поражения характерны рвота, понос, тенезмы, слизь и кровь в кале, обезвоживание организма, общее угнетение состояния животных, снижение количества поедаемого корма. Патологический процесс можно обозначить как острый геморрагический гастроэнтероколит. Состояние тонкой кишки при этом напоминает поражение при кишечной форме острой лучевой болезни от внешнего облучения. В связи с очаговым характером поражения, а также с большей длительностью облучения равноэффективные дозы для кишки при внутреннем заражении ПЯД оказываются в 2,0–2,5 раза выше.

Ингаляционное поступление ПЯД опаснее, чем алиментарное. Это связано, в первую очередь с облучением легких за счет продуктов, задержавшихся в них и попавших в лимфатические узлы. Это, по данным МКРЗ, составляет около 12,5 % от осевшей в органах дыхания полидисперсной пыли.

В результате высоких местных доз, формирующихся вокруг задержавшихся в легких радиоактивных частиц, развиваются очаги кровоизлияний, переходящие в фибринозно-геморрагическую пневмонию со слабо выраженной клеточной реакцией. Наблюдаются проявления радиационного ожога верхних дыхательных путей. Наряду с органами дыхания, при ингаляционном поступлении ПЯД поражается и кишечник. В острый период болезнь можно определить как бронхопневмонию с гастроэнтероколитом.

При внутреннем заражении ПЯД гематологические изменения зависят, прежде всего, от количества поступивших в организм РВ, их изотопного состава и растворимости. Если поступление невелико, а продукты мало-растворимы, обычно в ранние сроки наблюдают умеренный лейкоцитоз, моноцитоз, сдвиг в лейкоцитарной формуле влево, иногда лейкомоидную реакцию костного мозга. При поступлении больших количеств радионуклидов появляются признаки угнетения лейко- и эритропоэза. В числе причин изменений кроветворения, кроме прямого облучения гемопоэтических органов, могут быть названы и отраженные реакции. Так, начальный лейкоцитоз выражен сильнее, чем при общем облучении, что связано с  $\beta$ -пора-

жениями слизистых оболочек дыхательных путей и пищеварительного тракта. Значимость гематологических изменений для прогноза тяжести лучевой болезни в случае внутреннего поступления ПЯД значительно меньше, чем при внешнем облучении.

Из органов депонирования ПЯД на первом месте стоит щитовидная железа, в которой концентрируется до 30 % от всех всосавшихся молодых ПЯД. Помимо изотопов йода, входящих в состав самих ПЯД, в облучении щитовидной железы принимают также участие изотопы йода, образовавшиеся при распаде радиоактивного теллура и повторно поступающий в железу йод, освобождающийся при распаде гормонов.

В опытах на собаках было показано, что при дозах облучения щитовидной железы 100 Гр и выше уже в ранние сроки снижалась ее гормональная активность. В более поздние сроки отмечалось замещение паренхимы обызвествленной соединительной тканью. Облучение щитовидной железы в дозе 10 Гр вызывало начальное повышение ее активности, а в последующем – снижение функции. Даже после воздействия в дозе 1 Гр через 3–4 года регистрировались проявления гипотиреоза.

До 15 % всосавшихся ПЯД депонируются в печени ( $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{132}\text{Te}$ ,  $^{131-135}\text{I}$ ,  $^{140}\text{Ba}$  и др.). Выделяющиеся с желчью изотопы могут повторно всасываться в кишке и вновь служить причиной облучения печени. В ткани печени изотопы откладываются неравномерно, что служит причиной очагового характера дистрофических и некробиотических повреждений. Японские врачи связывают с повреждением печени нарушения обмена веществ, наблюдавшиеся у рыбаков судна «Фукуу Маро», подвергшихся воздействию радиоактивных выпадений в результате экспериментального взрыва на Маршалловых островах.

Так же, как и при острой лучевой болезни от внешнего облучения, при внутреннем заражении ПЯД развиваются существенные расстройства иммунологической реактивности: повышается чувствительность к инфекции, развиваются аутоиммунные реакции.

Поражения кишечника, печени, щитовидной железы при внутреннем заражении ПЯД обуславливают нарушения углеводного, липидного и белкового обмена, активности ферментов, накопление токсичных метаболитов.

Причиной смерти при острых поражениях ПЯД чаще всего являются повреждения желудочно-кишечного тракта и органов дыхания, развивающиеся на фоне глубоких нарушений кроветворной функции и приводящие к обезвоживанию, потере электролитов, интоксикации, генерализации инфекции.

Для восстановительных процессов при внутреннем заражении ПЯД характерно все то, что отмечают и при общем внешнем облучении: репарация молекулярных повреждений, клеточная регенерация, восстановление функций на органном и организменном уровнях. К этому следует добавить процессы, направленные на удаление ПЯД из организма. Мешает течению вос-

становительных процессов после внутреннего заражения продолжающееся облучение инкорпорированными радионуклидами, а также изменения гормональной регуляции, связанные, в первую очередь, с повреждением щитовидной железы радиоактивным йодом.

Течение ОЛБ от внутреннего поступления ПЯД отличаются слабая выраженность первичной реакции и гематологического синдрома, отсутствие четких границ между периодами течения, рано появляющиеся признаки поражения критических органов (кишечника, легких), замедление восстановительных процессов.

Длительное присутствие в организме радионуклидов, отличающихся низкими константами распада и выведения, такими как  $^{90}\text{Sr}$ , нередко обуславливает возникновение хронических форм заболевания, многообразных опухолевых и неопухолевых отдаленных последствий.

Экстраполяция с экспериментальных данных к человеку показывает, что острая лучевая болезнь от внутреннего облучения может развиваться после однократного поступления в организм более 15 мКи молодых (возраст 1 сут) ПЯД.

Следует иметь в виду, что уже после воздействия активностями порядка единиц мКи возможно развитие лучевых реакций в результате радиационного ожога слизистых оболочек. Реакции эти проявляются лейкоцитозом, переходящим в лейкопению, некоторыми нарушениями обмена веществ, иммунитета.

При поступлении молодых ПЯД в количествах, не приводящих к развитию острой лучевой болезни, наиболее значимым радионуклидом является радиоактивный йод. При поступлении в организм 1 мКи молодых ПЯД доза на щитовидную железу взрослых может достигнуть 0,4–1,0 Гр, а у детей – в 2–10 раз больших величин. После распада радиоактивного йода на первое место по биологической значимости перемещаются радионуклиды цезия и стронция, а при поражении ПЯД в возрасте от 1 мес до 1 года относительная доза в щитовидной железе оказывается значительно меньше, а в других органах, особенно в скелете, значительно больше.

Отдаленные последствия при внутреннем заражении ПЯД принципиально такие же, как и при внешнем облучении, однако существенно большая доля приходится на опухоли желез внутренней секреции, в возникновении которых ведущее значение принадлежит повреждению щитовидной железы. Некоторые авторы рассматривают ее как критический орган в формировании отдаленной патологии при поступлении в организм ПЯД.

Основные клинические проявления, обусловленные инкорпорацией актуальных радионуклидов, и подходы к их лечению приведены в табл. 14.

**Таблица 14**

Основные клинические проявления, обусловленные острым однократным поступлением некоторых радионуклидов внутрь организма человека, методы их определения и программы специализированной терапии (по Аветисову Г.М. и др., 1999)

Радионуклид (период полураспада)	Растворимость соединения радионуклида (путь поступления)	Критический орган	Основное клиническое проявление	Метод определения	Метод специализированной терапии
Кобальт-58 (70,8 сут) Кобальт-60 (5,27 года)	Растворимое (пероральное) Нерастворимое (ингаляционное)	Костный мозг, толстая кишка Легкие	Преходящая лейкопения, дефекты слизистых оболочек толстой кишки, денудация Интерстициальные поражения легких, пневмосклероз	Измерение активности всего тела (СИЧ), легких (СИЧ), проб мочи Измерение активности легких (СИЧ)	Промывание желудка, сорбенты, пентацин Бронхопульмональный лаваж, отхаркивающие, муколитики, пентацин
Стронций-89 (50,5 сут)	Растворимое (пероральное)	Костный мозг, толстая кишка, слизистые оболочки, почки, костные ткани	Гипоплазия костного мозга, дефекты слизистых оболочек полости рта, толстой кишки	Измерение активности проб мочи (радиохимический анализ)	Промывание желудка, сорбенты (полисурьмин, сульфат бария, адсорбар, альгинат натрия, альгисорб, фосфалогель), слабительное, водная нагрузка, мочегонные, препараты кальция
Стронций-90 (29 лет)	Нерастворимое (ингаляционное)	Легкие, верхние дыхательные пути	Интерстициальные поражения легких, пневмосклероз	Измерение активности промывных вод после диагностического лаважа легких	Бронхопульмональный лаваж, отхаркивающие, муколитики, сорбенты (полисурьмин, сульфат бария, адсорбар, альгинат натрия, альгисорб, фосфалогель), препараты кальция

Таблица 14 (продолжение)

Радионуклид (период полураспада)	Растворимость соединения радионуклида (путь поступления)	Критический орган	Основное клиническое проявление	Метод определения	Метод специализированной терапии
Йод-129 (1,57 · 10 <sup>7</sup> лет)	Растворимое (пероральное)	Щитовидная железа	Тиреоидит, тиреонекроз, в отдаленные сроки – гипотиреоз, образование узлов	Измерение активности всего тела (СИЧ), щитовидной железы, проб мочи (радиохимический анализ)	Промывание желудка, сорбенты, слабительное, препараты стабильного йода (йодид калия, настойка йода, раствор Люголя)
Йод-131 (8,04 сут)	Нерастворимое (ингаляционное)	Легкие	Интерстициальные поражения легких, пневмосклероз	Измерение активности всего тела (СИЧ), легочных (СИЧ), промывных вод после диагностического лаважа легких	Препараты стабильного йода (йодид калия, настойка йода, раствор Люголя), отхаркивающие, муколитики, лечебные ингаляции
Цезий-134 (2,062 года)	Растворимое (пероральное)	Костный мозг, слизистые оболочки, мышцы, нервная система, печень	Гипоплазия костного мозга, цитопения в периферической крови, дисферментопатия печени и мышечной системы	Измерение активности всего тела (СИЧ), проб мочи	Промывание желудка, ферроцин, слабительное, форсированный диурез, парентеральное введение растворов солей калия
Цезий-137 (30 лет)	Нерастворимое (ингаляционное)	Легкие	Интерстициальные поражения легких, пневмосклероз	Измерение активности легких (СИЧ), промывных вод после диагностического лаважа легких	Отхаркивающие, муколитики, лечебные ингаляции, бронхопульмональный лаваж, ферроцин
Полоний-210 (138,4 сут)	Растворимое (пероральное, ингаляционное)	Почки, органы ретикуллоэндотелиальной системы, костный мозг	Геморрагический синдром, гепатит, токсическая нефропатия, острая почечная и печеночная дистрофия, лимфопения	Измерение активности проб мочи (радиохимический анализ)	Промывание желудка, сорбенты, слабительное, форсированный диурез, унитиол (оксатиол)
	Нерастворимое (ингаляционное)	Легкие	Интерстициальные поражения легких, пневмосклероз	Измерение активности легких (СИЧ)	Отхаркивающие, муколитики, лечебные ингаляции, бронхопульмональный лаваж, унитиол (оксатиол)

Таблица 14 (продолжение)

Радионуклид (период полураспада)	Растворимость соединения радионуклида (путь поступления)	Критический орган	Основное клиническое проявление	Метод определения	Метод специализированной терапии
Уран-234 ( $2,45 \cdot 10^5$ лет)	Растворимое (пероральное)	Почки, костный мозг	Токсическая нефропатия (нефротический синдром), острая почечная недостаточность, умеренная гипоплазия костного мозга	Измерения активности проб мочи, кала и т.п. (радиохимический анализ)	Промывание желудка, сорбенты (двузамещенный фосфат натрия), слабительное, форсированный диурез, тримефацин, при острой почечной недостаточности – гемосорбция и гемодиализ
Уран-235 ( $7,04 \cdot 10^8$ лет) Уран обогащенный	Нерастворимое (ингаляционное)	Легкие	Интерстициальные поражения легких, пневмосклероз	Измерение активности промывных вод после диагностического лаважа легких	Отхаркивающие, муколитики, лечебные ингаляции, бронхопультмональный лаваж, тримефацин
Уран-238 ( $4,47 \cdot 10^9$ лет)	Нерастворимое (ингаляционное)	Легкие	Интерстициальные поражения легких, пневмосклероз	Измерение активности промывных вод после диагностического лаважа легких	Отхаркивающие, муколитики, лечебные ингаляции, бронхопультмональный лаваж, тримефацин
Плутоний-238 (87,7 года)	Растворимое (пероральное)	Костный мозг, печень, костные ткани	Гипоплазия костного мозга, остеодисплазии, нарушения функций печени по типу гепатита	Альфа-радиометрия проб мочи, кала и т.п. после радиохимического анализа; измерение активности легких, скелета, печени (СИЧ); измерение в жидком спинномозговой жидкости радиохимического анализа (для плутония-241)	Промывание желудка, сорбенты, слабительное, форсированный диурез, пентацин
Плутоний-239 ( $2,41 \cdot 10^4$ лет)	Нерастворимое (ингаляционное)	Легкие	Интерстициальные поражения легких, пневмосклероз	Измерения активности легких (СИЧ) и проб бронхиальных смывов, мочи и т.п.	Отхаркивающие, муколитики, бронхопультмональный лаваж, пентацин

### Вопросы для самоконтроля

1. При каких ситуациях может произойти попадание радиоактивных веществ (РВ) в организм (инкорпорация) человека?
2. Каковы возможные пути поступления РВ в организм?
3. Какими путями радионуклиды выводятся из организма?
4. Какие факторы определяют дозу облучения при поступлении РВ внутрь организма?
5. Какие факторы оказывают наибольшее влияние на биологический эффект дозы облучения, сформировавшейся в результате инкорпорации РВ?
6. На какие группы можно разделить РВ, накапливающиеся в организме человека?
7. Каковы особенности лучевого поражения при поступлении в организм человека продуктов ядерного деления (продуктов ядерного взрыва)?

### 5.6. Комбинированные и сочетанные радиационные поражения

*Комбинированные радиационные поражения* (КРП) возникают при одновременном или последовательном воздействии на организм ионизирующих излучений и поражающих факторов нелучевой этиологии. КРП могут являться результатом ядерного взрыва (составляя 50–70 % санитарных потерь), быть следствием техногенных катастроф и террористических актов на объектах ядерной энергетики. Наиболее типичными являются КРП от одновременного воздействия поражающих факторов ядерного взрыва – комбинации острых лучевых поражений с ожогами и(или) механическими травмами.

Важно подчеркнуть, что в случае неодновременного воздействия поражающих факторов комбинированными будут являться только те поражения, при которых время между действием лучевых и нелучевых поражающих факторов не превышает длительности течения первого поражения, иначе это будут уже независимые друг от друга последовательные поражения.

В зависимости от сочетания действующих факторов КРП подразделяются на радиационно-механические, радиационно-термические, радиационно-механотермические и т.п. Степень тяжести КРП и, соответственно, прогноз для жизни и здоровья пострадавших зависит от вида и тяжести компонентов поражения (табл. 15).

Наиболее характерная особенность КРП – наличие у пострадавшего признаков двух или более патологий. Поскольку ранние (симптомы первичной реакции на облучение) или поздние (признаки разгара ОЛБ) клинические проявления радиационной патологии сочетаются у одного и того же пораженного с местными и общими симптомами ожога, раны, перелома и т.д., формируется своеобразная пестрая клиническая картина радиационных и травматических симптомов (синдромов).

Таблица 15

Зависимость степени тяжести и прогноза исходов комбинированных радиационных поражений от тяжести компонентов поражения

Степень тяжести	Виды комбинированных радиационных поражений		Прогноз исходов и длительность лечения
	Двухфакторные (радиационно-механические, радиационно-термические)	Трехфакторные (радиационно-механо-термические)	
I (легкая)	Легкие механические травмы с облучением в дозах 1–2 Гр Ожоги легкой степени тяжести с облучением в дозах 1,0–1,5 Гр	Легкие механические травмы и ожоги с облучением в дозах менее 1 Гр	Прогноз для жизни и здоровья благоприятный
II (средняя)	Легкие механические травмы с облучением в дозах 2–3 Гр Механические травмы средней тяжести с облучением в дозах до 2 Гр Ожоги легкой степени тяжести с облучением в дозах 1,5–2,5 Гр Ожоги средней степени тяжести с облучением в дозах не более 2 Гр	Легкие механические и термические травмы с облучением в дозах 1–2 Гр Механические травмы средней степени тяжести и легкие ожоги с облучением в дозах 0,5–1,5 Гр	Прогноз для жизни и здоровья зависит от своевременности и эффективности медицинской помощи; большинству пораженных требуется специализированная хирургическая и терапевтическая медицинская помощь; продолжительность лечения до 4 мес
III (тяжелая)	Легкие механические травмы с облучением в дозах 3–5 Гр Механические травмы средней степени тяжести с облучением в дозах 2,5–5,0 Гр Ожоги средней степени тяжести с облучением в дозах 1,5–4,0 Гр Тяжелые механические травмы с облучением в дозах до 3,5 Гр Тяжелые ожоги с облучением в дозах до 2,5 Гр	Легкие механические травмы и легкие ожоги с облучением в дозах 2–3 Гр Механические травмы средней степени тяжести и легкие ожоги с облучением в дозах 1,5–2,5 Гр Ожоги средней степени тяжести и легкие механические травмы с облучением в дозах 1–2 Гр Механические травмы и ожоги средней степени тяжести с облучением в дозах 0,5–1,5 Гр Тяжелые механические травмы и легкие ожоги с облучением в дозах 0,5–1,5 Гр	Прогноз для жизни и здоровья сомнительный, выздоровление возможно только при своевременном оказании специализированной медицинской помощи; продолжительность лечения до 6 мес

**Таблица 15**  
(продолжение)

Степень тяжести	Виды комбинированных радиационных поражений		Прогноз исходов и длительность лечения
	Двухфакторные (радиационно-механические, радиационно-термические)	Трехфакторные (радиационно-механотермические)	
IV (крайне тяжелая)	<p>Легкие механические травмы с облучением в дозах более 5,5 Гр</p> <p>Механические травмы средней степени тяжести с облучением в дозах более 4,5 Гр</p> <p>Тяжелые механические травмы с облучением в дозах более 3,5 Гр</p> <p>Легкие ожоги с облучением в дозах более 5 Гр</p> <p>Ожоги средней степени тяжести с облучением в дозах более 4 Гр</p> <p>Тяжелые ожоги с облучением в дозах более 3 Гр</p>	<p>Легкие термические и механические травмы с облучением в дозах более 3 Гр</p> <p>Средней степени тяжести механические и легкие термические поражения с облучением в дозах более 2 Гр</p> <p>Средней степени тяжести механические и термические поражения, а также тяжелые механические и легкие термические поражения с облучением в дозах более 1,5 Гр</p> <p>Тяжелые механические и средней степени тяжести термические, а также тяжелые термические и легкие механические поражения с облучением в дозах более 1 Гр</p> <p>Тяжелые термические и средней или тяжелой степени механические поражения с облучением в дозах более 0,5 Гр</p>	<p>Прогноз неблагоприятный при всех современных методах лечения, показана симптоматическая терапия</p>

Вторая характерная особенность КРП – преобладание одного, более тяжелого и выраженного в конкретный момент патологического процесса, так называемого «ведущего компонента». По мере развития процесса вид и значение ведущего компонента могут меняться.

Наконец, третья характерная особенность КРП – взаимовлияние (взаимное отягощение) его нелучевых и лучевых компонентов, проявляющееся в виде более тяжелого течения патологического процесса, чем это свойственно каждому компоненту в отдельности. В результате летальность при КРП оказывается выше, чем при каждой из составляющих его травм, и превосходит их суммарный эффект.

Следует отметить, что даже изолированное воздействие одного из компонентов КРП, вызвавшее острую лучевую болезнь, обширные или глубокие ожоги, тяжелую механическую травму, нередко приводит к летальному исходу.

Это связано с отсутствием эволюционно выработанных механизмов, способных привести к выздоровлению при тяжелом ожоге или механическом повреждении, в результате чего развивающиеся компенсаторно-приспособительные процессы отличаются неустойчивостью и заведомой неэффективностью. Сочетание нескольких поражающих факторов приводит к возникновению качественно нового состояния, характеризующегося не просто суммированием повреждений, а развитием *синдрома взаимного отягощения*. Причина его развития состоит в том, что адаптационные процессы при ожоговой и травматической болезни требуют высокой функциональной активности органов и систем, в значительной мере страдающих от воздействия радиации. Основным патогенетический механизм синдрома взаимного отягощения – ограничение или утрата способности организма противостоять инфекции, а также различным токсическим субстратам гистиогенного и бактериального происхождения. Важную роль в патогенезе синдрома взаимного отягощения играют также генерализованные нарушения метаболизма, приводящие к нарушению энергообеспечения клеток, и недостаточности ряда органов и систем (надпочечниковой, тиреоидной, почечной, печеночной).

Следует отметить, что синдром взаимного отягощения развивается лишь тогда, когда сочетаются компоненты КРП не ниже средней степени тяжести. Имеет значение и очередность различных поражающих воздействий, если они произошли не одновременно. Так, если нелучевое повреждение пришлось на период разгара ОЛБ, синдром взаимного отягощения отличается максимальной выраженностью. При нанесении механической травмы или ожога в период выздоровления от ОЛБ в большинстве случаев синдром взаимного отягощения не возникает. В случае если нетяжелая механическая травма предшествует лучевому поражению, нередко отмечается более легкое течение ОЛБ и уменьшение показателей летальности. Этот интересный патофизиологический феномен объясняется тем, что предва-

рительно нанесенная легкая травма повышает устойчивость организма к радиационному воздействию за счет более ранней активации неспецифических адаптационных механизмов.

В случае развития синдрома взаимного отягощения большей тяжестью отличается клиническое течение каждого из компонентов КРП. По сравнению с «чистыми» радиационными поражениями течение КРП отличается отсутствием скрытого периода (он «заполнен» клинической картиной нелучевых компонентов), раньше наступает и более тяжело протекает период разгара, в случае выздоровления дольше длится восстановительный период. Доза облучения, при которой можно рассчитывать на благоприятный исход, снижается в 1,5–2 раза. С другой стороны – для травматической и ожоговой болезни при КРП характерно более тяжелое клиническое течение, увеличение зон некроза ран, замедление репаративных процессов, закономерное развитие раневой инфекции и частая ее генерализация.

К основным клиническим проявлениям синдрома взаимного отягощения относятся:

- более частое возникновение и более тяжелое течение ожогового и (или) травматического шока, осложнений постшокового периода;
- более раннее развитие и более тяжелое течение основных синдромов периода разгара ОЛБ – панцитопенического, инфекционного, геморрагического;
- увеличение частоты инфекционных осложнений, повышенная склонность к генерализации инфекции, развитию сепсиса;
- замедленное течение процессов регенерации поврежденных органов и тканей.

Несмотря на пестроту клинической картины КРП, обусловленную наличием проявлений сразу нескольких патологических процессов, как правило, удастся выделить преобладающий в каждый конкретный момент ведущий компонент, определяющий в основном тяжесть состояния пострадавшего. С течением времени отмечается закономерная динамика клинической картины, сопровождающаяся сменой ведущего компонента. В связи с этим выделяют четыре периода клинического течения КРП:

*1-й – острый период* или период первичных реакций на лучевые и нелучевые травмы (первые часы и сутки после воздействия поражающих факторов). Он представлен, главным образом, клиническими проявлениями нелучевых компонентов КРП: болевого синдрома, травматического или ожогового шока, кровопотери, острой дыхательной недостаточности, очаговых и общемозговых неврологических нарушений. Признаки первичной реакции на облучение (тошнота, рвота, гиподинамия и другие) обычно маскируются более ярко выраженной симптоматикой нелучевых компонентов, однако рвота характеризуется значительно большей частотой и выраженностью, чем при изолированном поражении (табл. 16).

Ранние гематологические сдвиги более характерны для нелучевых, нежели для радиационных поражений: нейтрофильный лейкоцитоз, анемия (при массивной кровопотере), гемоконцентрация (при обширных ожогах или синдроме длительного сдавливания) и т.д. Возникающая на фоне лейкоцитоза абсолютная лимфопения – важный диагностический признак КРП, так как при ожогах и травмах наблюдается только относительная лимфопения.

**Таблица 16**

Ожидаемая частота и характеристика радиационно-индуцированной эметической реакции при комбинированных радиационных поражениях (по Бриту А.И. и др., 1992)

Доза облучения при КРП, Гр	Характеристика эметической реакции
0,8–1,2	Однократная рвота у 10 % пораженных. Возникает в течение первых суток
1,2–1,7	Однократная или повторная рвота у 25 % пораженных. Возникает через 12–24 ч
1,7–2,2	Повторная рвота у 50 % пораженных. Возникает через 6–12 ч
2,2–3,3	Частая многократная рвота у 70–90 % пораженных через 4–6 ч
3,3–4,5	Неукротимая рвота у 100 % пораженных. Возникает через 2–3 ч
Более 4,5	Неукротимая рвота у 100 % пораженных. Возникает через 0,5–1 ч Могут отмечаться расстройства гемодинамики (коллапс)

*2-й период преобладания нелучевых компонентов.* 2-й период КРП соответствует раннему постшоковому периоду травматической болезни и периоду острой ожоговой токсемии ожоговой болезни. Вследствие развития синдрома взаимного отягощения чаще развиваются и тяжелее протекают характерные для этих периодов осложнения (респираторный дистресс-синдром у взрослых, жировая эмболия, острая почечная недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания), более выражена постгеморрагическая анемия.

В случае достаточной длительности скрытого периода (при ОЛБ средней и легкой степени тяжести) и нетяжелой степени нелучевого компонента возможно заживление ран в течение 2-го периода КРП. К концу этого периода развиваются характерные для лучевых поражений гематологические изменения: лейкоцитоз сменяется лейкопенией, нарастает лимфопения. В этот период формируются наиболее серьезные патогенетические механизмы синдрома взаимного отягощения.

*3-й период преобладания лучевого компонента.* Характеризуется преобладанием симптомов, характерных для периода разгара ОЛБ. В этот период максимально проявляется синдром взаимного отягощения: усугубляются как признаки лучевого панцитопенического синдрома, инфекционных осложнений и кровоточивости, так и выраженность нелучевых компонен-

тов КРП. На фоне замедления регенерации ран развивается раневая инфекция, возрастает вероятность вторичных кровотечений, отмечается повышенная ранимость тканей при операциях и манипуляциях, подавляется демаркация некротизированных участков обожженной кожи, прогрессирует полиорганная недостаточность. Накапливаясь уже во 2-м периоде КРП, в 3-м периоде эти изменения значительно повышают вероятность развития токсико-септических осложнений и увеличивают риск смертельных исходов. 3-й период клинического течения КРП обычно является критическим.

*4-й период восстановления.* Характеризуется постепенной активизацией регенеративных процессов, восстановлением иммунитета, появлением положительной динамики заживления ран, ожогов, переломов. Вместе с тем, многие последствия нелучевых травм (трофические язвы, остеомиелит, ложные суставы, контрактуры, рубцовые деформации и т.д.) могут сохраняться в течение длительного времени, поскольку протекают в условиях функционально неполноценного гемо- и иммунопоэза, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на эффективности лечения пострадавших и увеличивает сроки их нетрудоспособности.

Таким образом, основными особенностями клинического течения КРП являются:

- отсутствие характерного для острой лучевой болезни скрытого периода (он «заполнен» клиникой ожога или механической травмы);
- более раннее наступление и более тяжелое течение периода разгара ОЛБ;
- более длительный восстановительный период;
- модификация течения местных и общих посттравматических реакций (утяжеление шока и постшоковых расстройств, угнетение воспалительных реакций, нарушение процессов репаративной регенерации и т.д.).

*Сочетанные радиационные поражения.* Этот вид радиационных поражений является результатом одновременного или последовательного воздействия внешнего излучения, аппликации на кожу и слизистые оболочки радионуклидов, их поступления внутрь организма через органы дыхания и пищеварения, а также раневые и ожоговые поверхности. Сочетанные поражения могут иметь место у лиц, оказавшихся без средств защиты кожи и органов дыхания на местности, загрязненной радиоактивными продуктами ядерного взрыва или радионуклидами, попавшими в окружающую среду вследствие радиационных аварий. Считается, что сочетанные радиационные поражения (наряду с комбинированными) являются наиболее вероятными формами патологии, возникающей у пострадавших при применении ядерного оружия или при радиационных авариях.

В литературе подробно описаны массовые случаи сочетанных радиационных поражений у жертв атомных бомбардировок городов Хиросимы и Нагасаки, а также у жителей Маршалловых островов, подвергшихся воздействию  $\gamma$ - $\beta$ -излучения в момент выпадения радиоактивных осадков, вы-

званных испытанием США термоядерного оружия. Этот вариант радиационных поражений часто наблюдался у пострадавших при авариях ядерных энергетических установок на атомных подводных лодках и при ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы.

Как правило, ведущим фактором, определяющим течение сочетанного поражения, является доза общего внешнего облучения. Однако и сопутствующие компоненты поражения –  $\beta$ -ожоги кожных покровов и слизистых оболочек, поражения от внутреннего облучения играют весьма существенную роль в усугублении общего состояния и перспектив лечения пострадавших, а в ряде случаев могут явиться непосредственной причиной их гибели.

Особенностями, отличающими течение острой лучевой болезни при сочетанном облучении от поражения, вызываемого изолированным внешним  $\gamma$ -воздействием, являются:

- более выраженная первичная реакция на облучение, сопровождающаяся диспепсическими и астеногиподинамическими симптомами, раздражением слизистых верхних оболочек дыхательных путей и конъюнктивы глаз, первичной эритемой на открытых участках тела;

- нарушение «классической» периодизации острого лучевого костномозгового синдрома: удлинение и неотчетливость границ периода первичной реакции на облучение, уменьшение продолжительности скрытого периода или его отсутствие, более длительный период восстановления;

- изменение «классической» динамики панцитопенического синдрома за счет разнонаправленного действия  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучения на кроветворение: менее выраженная лейкопения в период разгара при ОЛБ легкой и средней степени тяжести, изменение сроков наступления и темпов развития агранулоцитоза при тяжелых формах поражения, ранняя тромбоцитопения и анемия, замедленное восстановление уровня лейкоцитов в период выздоровления;

- более ранние и выраженные проявления эндогенной интоксикации (за счет плазмореи и потери белков), геморрагического синдрома (носовые кровотечения в скрытом периоде, появление кровоизлияний в восстановительном периоде и т.д.), более сильные нарушения функций сердечно-сосудистой, эндокринной и центральной нервной систем;

- увеличение тяжести поражений, вызванных внутренним облучением организма при инкорпорации радионуклидов;

- более тяжелое течение местных радиационных поражений, частое инфицирование ран и более длительное их заживление;

- увеличение числа поздних летальных исходов у тяжелопораженных;

- длительный клинический период выздоровления, характеризующийся выраженными астеновегетативными расстройствами, функциональной неустойчивостью, снижением толерантности к физическим и психическим нагрузкам;

- повышение риска отдаленных (главным образом, онкологических) последствий облучения.

### **Вопросы для самоконтроля**

1. Какие радиационные поражения называют комбинированными?
2. Какие этиологические факторы вызывают КРП?
3. Как можно классифицировать КРП?
4. Назовите особенности клинического течения комбинированных радиационных поражений.
5. Что понимают под синдромом взаимного отягощения?
6. Какие периоды выделяют в клинической картине комбинированных радиационных поражений?
7. Укажите особенности клинической симптоматики радиационно-механических поражений.
8. Каковы особенности клинической картины радиационно-термических поражений?
9. Дайте определение сочетанных радиационных поражений.

## **Глава 6. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ**

### **6.1. Общая характеристика медицинских средств профилактики и терапии радиационных поражений**

Главным условием сохранения жизни и здоровья людей в условиях радиационного воздействия является недопущение сверхнормативного облучения. Это достигается проведением технических и организационных мероприятий, направленных на реализацию трех основных принципов защиты от негативных эффектов ионизирующих излучений – «защиты временем», «защиты расстоянием» и «защиты экранированием». Медицинские средства играют в противорадиационной защите вспомогательную роль: их применение необходимо при невозможности избежать сверхнормативного облучения.

Медицинская противорадиационная защита является одним из важных элементов системы медицинского обеспечения личного состава войск, формирований гражданской обороны и населения. Она направлена на сохранение жизни и здоровья людей в условиях действия поражающих факторов радиационной природы. Целью медицинской противорадиационной защиты является предотвращение возникновения детерминированных эффектов и сведение к минимуму стохастических эффектов облучения путем проведения комплекса специальных санитарно-гигиенических, профилактических и лечебных мероприятий.

Санитарно-гигиенические мероприятия предусматривают участие медицинской службы в радиационной разведке района расположения медицинских учреждений, экспертизу воды и продовольствия на загрязнение радиоактивными веществами, обучение личного состава и населения правилам поведения на радиоактивно-загрязненной местности, использование средств защиты органов дыхания и кожных покровов, проведение санитарной обработки пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации. Профилактические медицинские мероприятия включают применение медикаментозных средств, повышающих устойчивость людей к негативным эффектам ионизирующих излучений. Лечебные мероприятия предусматривают оказание помощи при радиационных поражениях путем использования средств и методов патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни и здоровью пораженных. Средства, применяемые для осуществления профилактических и лечебных мероприятий в условиях действия поражающих факторов радиационной природы, получили наименование «медицинские средства противорадиационной защиты». Основные группы медицинских средств противорадиационной защиты представлены в табл. 17.

Таблица 17

Классификация медицинских средств профилактики и терапии радиационных поражений

Средство профилактики	Средство терапии
Радиопротекторы	Средства ранней (догоспитальной) терапии радиационных поражений
Средства длительного поддержания повышенной радиорезистентности организма	Средства лечения костномозгового синдрома ОЛБ
Средства профилактики поражений от внутреннего облучения инкорпорированных радионуклидов	Средства лечения орофарингеального синдрома ОЛБ
	Средства симптоматической терапии ОЛБ
	Средства консервативной терапии местных лучевых поражений

Профилактика негативных последствий внешнего облучения обеспечивается применением радиопротекторов и средств длительного поддержания повышенной радиорезистентности организма (последние могут применяться как до облучения, так и в ранние сроки после радиационного воздействия). Отдельная группа лекарственных препаратов предназначена для целей профилактики внутреннего облучения и оказания неотложной помощи при попадании радиоактивных веществ внутрь организма. Среди них выделяют средства, применение которых в ходе проведения санитарной обработки позволяет добиться снижения уровня радиоактивного заражения кожных покровов и слизистых оболочек и этим предотвратить как развитие местных лучевых поражений, так и инкорпорацию радионуклидов.

К числу лечебных относятся специальные средства лечения костномозгового и орофарингеального синдромов ОЛБ, средства симптоматической терапии, а также средства и методы консервативной терапии местных лучевых поражений. Препараты, применяемые в ранние сроки (часы) после радиационного воздействия с целью устранения негативных симптомов поражения и ускорения восстановительных процессов в облученном организме, называются средствами раннего (догоспитального) лечения лучевых поражений. Они включают в себя средства профилактики и купирования проявлений первичной реакции на облучение, а также средства и методы ранней (или экстренной) патогенетической терапии радиационных поражений.

**Радиопротекторы.** В конце 1940-х – начале 1950-х годов в истории радиобиологии произошло событие, сопоставимое по своей значимости с открытием поражающего действия ионизирующих излучений: открытие радиозащитного эффекта, суть которого заключалась в доказательстве феномена повышения радиоустойчивости организма млекопитающих с помощью химических соединений. Поскольку эти соединения проявляли про-

тиволучевое действие только при введении до облучения, они получили название «радиопротекторов».

К числу радиопротекторов относятся вещества (препараты или рецептуры), которые при профилактическом применении способны оказывать защитное действие, проявляющееся в сохранении жизни облученного организма или ослаблении степени тяжести лучевого поражения с пролонгацией состояния дееспособности и сроков жизни.

В отличие от других радиозащитных средств, противолучевой эффект для радиопротекторов среди прочих фармакологических свойств является основным. Он развивается в первые минуты или часы после введения, сохраняется на протяжении относительно небольших сроков (до 2–6 ч) и проявляется, как правило, в условиях импульсного и других видов острого облучения.

Действие радиопротекторов направлено, прежде всего, на защиту костного мозга и других гемопоэтических тканей (с этим связано определение этой группы противолучевых средств как «миелопротекторов»), поэтому препараты этой группы применяют для профилактики поражений, вызываемых облучением в «костномозговом» диапазоне доз (1–10 Гр).

*Показатели защитной эффективности радиопротекторов.* Степень повышения радиорезистентности организма при введении радиопротектора характеризуется величиной противолучевого эффекта. Простейшим ее показателем служит *процент защиты* – разность между выраженным в процентах количеством экспериментальных животных, выживших после облучения на фоне введения радиопротектора и без него.

Более объективной характеристикой величины противолучевого эффекта является *фактор изменения дозы (ФИД)* или (при наличии у препарата защитного эффекта) – *фактор уменьшения дозы (ФУД)*. Этот показатель рассчитывается как отношение средних эффективных доз ионизирующего излучения на фоне применения радиопротектора и без него. Если в качестве критерия биологического эффекта используется 50 % летальность, то ФИД представляет собой отношение дозы излучения, вызывающей гибель половины получивших препарат особей, к дозе того же излучения, смертельной для половины особей незащищенной группы:

$$\text{ФИД} = \frac{\text{СД}_{50} \text{ с препаратом (опыт)}}{\text{СД}_{50} \text{ без препарата (контроль)}} .$$

Как правило, расчет показателей защитной эффективности радиопротекторов осуществляют на основании данных моделирования в эксперименте костномозговой формы лучевого поражения. Так,  $\text{СД}_{50/30}$  при облучении белых беспородных крыс без фармакологической защиты составляет  $\approx 6$  Гр. Если же животным предварительно вводится радиопротектор (например цистамин), то гибель половины особей наблюдается при дозе  $\approx 9$  Гр. В этом случае ФИД радиопротектора будет составлять 1,5 (9/6).

У препаратов, оказывающих при профилактическом введении радиозащитное действие, т.е. у радиопротекторов, показатель ФИД больше единицы. Препараты, способствующие увеличению летальности облученных особей (радиосенсибилизаторы), имеют ФИД меньше единицы. Следует отметить, что ожидаемая величина ФИД при введении существующих радиопротекторов человеку чаще всего не превышает 1,5.

Защитную эффективность радиопротекторов характеризуют также такие показатели, как *скорость развития противолучевого эффекта* (интервал времени между введением радиопротектора и развитием повышенной радиорезистентности организма) и *длительность действия* (продолжительность противолучевого эффекта).

Весьма важным показателем является *переносимость*, т.е. отсутствие у радиопротектора, принятого в оптимальной радиозащитной дозировке, побочных эффектов, мешающих человеку выполнять свои функциональные обязанности. Переносимость характеризуется соотношением токсических и рекомендуемых к практическому применению доз радиопротекторов, но более часто используется показатель *радиозащитная широта* – отношение средней смертельной дозы радиопротектора к его оптимальной радиозащитной дозе (последняя понимается как доза, обеспечивающая максимальный противолучевой эффект при отсутствии токсического). Переносимость радиопротектора существенно зависит от условий, сопутствующих его применению. Многие экстремальные факторы (физическая нагрузка, лишение сна, повышенная и пониженная температура окружающей среды, психоэмоциональное напряжение, действие токсикантов, работа в защитном снаряжении и др.) могут существенно снижать переносимость радиопротекторов, приближая их токсические дозы к радиозащитным.

*Механизмы защитного действия радиопротекторов.* Согласно современным представлениям, механизмы радиозащитного действия радиопротекторов связаны с возможностью снижения косвенного (обусловленного избыточным накоплением в организме продуктов свободно-радикальных реакций – активных форм кислорода, оксида азота, продуктов перекисного окисления липидов и др.) поражающего действия ионизирующих излучений на критические структуры клетки – биологические мембраны и ДНК. Указанный эффект может быть достигнут:

- «фармакологическим» снижением содержания кислорода в клетке, что ослабляет выраженность «кислородного эффекта» и проявлений оксидативного стресса;

- прямым участием молекул радиопротектора в «конкуренции» с продуктами свободно-радикальных реакций за «мишени» (инактивация свободных радикалов, восстановление возбужденных и ионизированных биомолекул, стимуляция антиоксидантной системы организма и т.д.);

- торможением под влиянием радиопротектора митотической активности стволовых клеток костного мозга;

- сочетанием всех вышеперечисленных механизмов.

К препаратам, механизм радиозащитного действия которых связан преимущественно с кислородным эффектом, относятся *биологически активные амины и их фармакологические агонисты* (серотонин и другие индолалкиламины, фенилалкиламины, мезатон, клонидин, препараты из группы производных имидазола и другие). Эти препараты вызывают гипоксию преимущественно паренхиматозных органов и костного мозга, оказывая сосудосуживающее действие. В результате напряжение кислорода вблизи внутриклеточных мишеней ионизирующих излучений снижается, что сопровождается повышением радиорезистентности кроветворных клеток. Это уменьшает выраженность костномозгового синдрома (КМС), которая при дозах облучения до 10 Гр определяет исход лучевого поражения.

Активность *серосодержащих радиопротекторов* определяется, главным образом, наличием в их молекуле свободной или легко высвобождаемой SH-группы, в силу чего они способны выступать в роли «перехватчиков» свободных радикалов окислительного типа, образующихся при действии ионизирующих излучений на воду и биомолекулы. Наряду с перехватом радикалов, серосодержащие радиопротекторы способны непосредственно воздействовать на возбужденные молекулы биосубстрата и гасить их колебания еще до того, как их структура претерпит необратимые изменения. Обладая комплексообразующими свойствами, серосодержащие радиопротекторы могут также связывать ионы двухвалентных металлов (железа, меди), являющихся катализаторами перекисного окисления липидов.

Важным механизмом радиозащитного действия тиаалкиламинов является их способность снижать внутриклеточное напряжение кислорода в кроветворных клетках, стимулируя процессы его утилизации в митохондриях. При наличии значительных диффузионных барьеров между кровью и внутриклеточной средой такой метаболический эффект сопровождается увеличением трансмембранного градиента напряжения кислорода и, соответственно, снижением величины  $pO_2$  во внутриклеточных компартментах, т.е. в отличие от биогенных аминов тиаалкиламины снижают оксигенацию внутриклеточных мишеней радиации не за счет уменьшения доставки кислорода в ткани, а за счет его ускоренного расходования.

Наконец, важную роль в механизмах противолучевого действия серосодержащих радиопротекторов играет их способность временно ингибировать митотическую активность клеток радиочувствительных тканей, в результате чего создаются благоприятные условия для пострadiационной репарации поврежденных в момент облучения молекул ДНК.

*Краткая характеристика современных радиопротекторов.* Впервые радиозащитные свойства были открыты у аминотиолов (цистеин, глутатион, цистеамин и его дисульфид цистамин) и вазоактивных аминов (серотонин, норадреналин, гистамин и др.). Последующие исследования показали,

что наиболее эффективные радиопротекторы относятся, как правило, к двум классам химических соединений:

- аминотиолы (2-аминоэтилизотиуранит, 2-аминоэтилтиазолин, 2-аминоэтилтиофосфат, 3-аминопропил-2-аминоэтилтиофосфат и др.);

- агонисты биологически активных аминов, способные через специфические клеточные рецепторы вызывать острую гипоксию и угнетение метаболизма в радиочувствительных тканях (стимуляторы  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергических, аденозиновых, D-серотониновых и других рецепторов).

Наиболее быстродействующими радиопротекторами являются препараты из групп индолилалкиламинов и имидазолинов: *индралин*, *нафтизин*, *мексамин* и др. Самую многочисленную группу радиопротекторов составляют серосодержащие соединения: *меркаптоэтиламин*, его дисульфид – *цистамин*, а также производные этих соединений – *цистафос*, *гаммафос* (*этиол*, *амифостин*, *WR-2721*) и др. Практическое значение для целей медицинской противорадиационной защиты имеют препарат *Б-190* и *цистамин*.

**Препарат Б-190** (индралин) является радиопротектором экстренного действия, предназначенным для снижения тяжести острого лучевого поражения организма в экстремальных ситуациях, сопровождающихся угрозой облучения в дозах более 1 Гр. Он назначается внутрь в дозе 0,45 г (3 таблетки по 0,15 г) за 10–15 мин до предполагаемого облучения. Продолжительность его действия составляет около 1 ч, допускается повторный прием препарата через 1 ч после первого применения (но не более 3 раз/сут). Наиболее сильно противолучевой эффект препарата Б-190 выражен при кратковременном облучении с большой мощностью дозы. К положительным чертам этого препарата относятся его малая токсичность, большая терапевтическая широта, возможность совместного применения с серосодержащими радиопротекторами и средствами раннего (догоспитального) лечения радиационных поражений без снижения радиозащитной эффективности. Препарат Б-190 реально применяли для защиты участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в мае–июне 1986 г., в целом его удовлетворительно переносили ликвидаторы и не он снижал их физической или умственной работоспособности.

**Цистамин** (дигидрохлорид бис-( $\beta$ -аминоэтил)-дисульфид), как средство медицинской противорадиационной защиты, применяется при угрозе высокоинтенсивного воздействия  $\gamma$ - или  $\gamma$ -нейтронного излучения, при котором не исключается вероятность облучения в дозах, вызывающих острую лучевую болезнь (более 1 Гр). Препарат принимают в количестве 1,2 г (6 таблеток по 0,2 г), запивая водой, не разжевывая, за 30–60 мин до воздействия ионизирующих излучений. В течение первых суток при новой угрозе облучения возможен повторный прием препарата в дозе 1,2 г через 4–6 ч после первого применения. При высокой температуре окружающей среды (свыше 30 °С), работе в изолирующих средствах индивидуальной защиты и

укачивании возможно снижение дозы препарата до 4 таблеток (0,8 г). Необходимо отметить, что, помимо способности модифицировать течение костномозговой формы острой лучевой болезни, цистамин предупреждает развитие и ослабляет тяжесть лучевых поражений кожи.

Из производных индола достаточно выраженным радиозащитным свойством обладает *мексамин* (5-метокситриптамин). Радиозащитный эффект препарата развивается в течение нескольких минут, но его продолжительность невелика (40–50 мин). Мексамин принимают внутрь в дозе 50–100 мг за 30–40 мин до предполагаемого облучения.

Для избирательного снижения поражения тканей, не вовлеченных в опухолевый рост, при комбинированной химиолучевой терапии онкологических больных применяется *гаммафос* (этиол, амифостин, WR-2721), представляющий собою  $\gamma$ -аминопропиламиноэтилтиофосфорную кислоту. Препарат вводят внутривенно медленно (в течение 15 мин), в дозе 340 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела, за 15 мин до облучения. Несмотря на весьма выраженные противолучевые свойства, применению гаммафоса в качестве медицинского средства противорадиационной защиты препятствует необходимость внутривенного введения (предпочтение отдается препаратам, вводимым перорально либо внутримышечно).

В качестве перспективного радиопротектора из группы имидазолинов рассматривается препарат на основе *нафтизина*. Препарат разработан для внутримышечного введения в объеме 1 мл 0,1 % раствора за 3–5 мин до предполагаемого облучения. По фармакологическим свойствам и радиозащитной эффективности близок к индралину.

Хорошо зная возможности современных радиопротекторов, необходимо отдавать себе отчет и в ограничениях их применимости. Противолучевое действие радиопротекторов проявляется, преимущественно, в снижении пострадиационной смертности облученных организмов, поэтому при сублетальных дозах облучения оно не проявляется. Малоэффективны радиопротекторы и при дозах облучения, вызывающих кишечную, токсемическую и церебральную формы острой лучевой болезни.

Сложной проблемой является и кумуляция токсического действия радиопротекторов при многократном их введении в организм. В течение суток радиопротекторы можно применять не более 2–3 раз, что не обеспечивает круглосуточную защиту людей, необходимую в условиях длительного облучения. С большой осторожностью радиопротекторы должны назначаться лицам, занятым трудом операторского профиля (летчикам, водителям и др.), а также при некоторых неблагоприятных условиях труда, в частности, при длительном лишении сна или при повышенной температуре внешней среды.

Чернобыльская катастрофа высветила еще одну проблему, которую невозможно решить с помощью радиопротекторов, – защиту людей при пролонгированном или фракционированном облучении с низкой мощностью

дозы. В этих условиях основным критерием радиозащитного действия выступает профилактика отдаленных последствий облучения: рака, гемобластозов, катаракты, уменьшения продолжительности жизни и др. Радиопротекторы не оказывают на эти эффекты существенного влияния, поэтому их применение при ожидаемых дозах однократного облучения менее 1 Гр, как и при пролонгированном облучении, нецелесообразно. В этих условиях применяются препараты из группы средств поддержания повышенной радиорезистентности организма, описание которых представлено в следующем разделе.

## **6.2. Средства длительного поддержания повышенной радиорезистентности организма**

К настоящему времени известно огромное количество различных соединений природного и синтетического происхождения, способных повышать устойчивость организма к облучению, но в то же время отличающихся от радиопротекторов как по механизму противолучевого действия, так и по фармакодинамическим свойствам. Такие препараты получили название *«средств повышения радиорезистентности организма»*. В отличие от радиопротекторов, стимуляторы радиорезистентности оказывают противолучевое действие не только при остром, но и при пролонгированном (фракционированном) облучении. Чаще всего они проявляют радиозащитное действие при облучении в дозах, не превышающих  $SD_{50/70}$ , и обладают широким спектром фармакологических свойств, среди которых противолучевая активность часто не является основной. Большинство препаратов этой группы сохраняют свою противолучевую активность в условиях как профилактического, так и лечебного (часто – курсового) применения. При этом для достижения эффекта длительного повышения радиорезистентности организма часто необходимо курсовое применение этих препаратов.

С практической точки зрения средства повышения радиорезистентности организма целесообразно разделить на две основные группы:

1) средства защиты от «поражающих» доз облучения, куда относятся препараты, обладающие достаточно выраженным противолучевым действием, т.е. способные предупреждать или ослаблять ближайшие последствия внешнего облучения в дозах, вызывающих острую лучевую болезнь;

2) средства защиты от «субклинических» доз облучения. В эту группу входят препараты, имеющие относительно низкую противолучевую активность, но способные снижать выраженность неблагоприятных (в том числе и отдаленных) последствий облучения в дозах, не вызывающих развития клинических проявлений лучевой патологии.

**Средства защиты от «поражающих» доз облучения.** Как следует из их названия, эти средства за счет существенного повышения радиорезистент-

ности организма позволяют предотвратить развитие детерминированных эффектов облучения, вызванных радиационным воздействием как в субклинических, так и в смертельных (чаще всего до  $CD_{50/70}$ ) дозах.

Если эти средства используются только до облучения, т.е. профилактически, то в литературе их часто обозначают как «радиопротекторы пролонгированного действия». Если же их применяют исключительно в первые часы (сутки) после облучения, то они относятся к «средствам ранней патогенетической терапии». Большинство же представителей этой группы могут проявлять свою противолучевую активность в условиях как профилактического, так и лечебного (до появления симптомов периода разгара) применения.

Основные группы средств повышения радиорезистентности организма, проявляющих противолучевой эффект при облучении в «поражающих» дозах, и некоторые наиболее эффективные препараты представлены в табл. 18.

**Таблица 18**

Средства повышения резистентности организма  
к облучению в «поражающих» дозах

Группа средств		Основной представитель
Гормональные препараты стероидной структуры и их аналоги		Диэтилстильбэстрол, хлортрианизен, индометафен, 5-андростендиол
Препараты с преимущественным действием на иммунную систему (иммуномодуляторы)	Экзогенные иммуномодуляторы: ● корпускулярные микробные препараты (вакцины)  ● экстракты, фракции и продукты жизнедеятельности микроорганизмов	Вакцина БЦЖ, протейная вакцина, тетравакцина, вакцина из кишечной палочки, дизентерийный диантиген, вакцина «Гриппол» и другие гриппозные вакцины Биостим, статолон, рибомунил, леван, зимозан, продигиозан, мурамилдипептид
	Эндогенные иммуномодуляторы: ● цитокины  ● иммунорегуляторные пептиды органного происхождения  ● белки острой фазы	Беталейкин, лимфокинин, препараты Г-КСФ и ГМ-КСФ Тималин, тимоптин, тактивин, спленин, лиенин, гемалин, миелопид, гепарин Церулоплазмин, $\alpha_1$ -кислый гликопротеид
	Синтетические иммуномодуляторы: ● высокомолекулярные соединения ● ингибиторы синтеза простагландинов ● нуклеотиды	Левамизол, дибазол, теофиллин, тафцин, диуцифон, совидон Интерлок, интрон, ортофен, индометацин Дезоксинат, полирибонат, винкамин

*Гормональные препараты стероидной структуры.* Как уже отмечалось выше, механизм противолучевого действия средств длительного повышения радиорезистентности организма принципиально отличен от реализации эффекта радиопротекторов кратковременного действия, т.е. непосредственно не связан с первичными радиационно-химическими и биохимическими процессами в клетках. В настоящее время считается, что решающую роль в противолучевом действии средств повышения радиорезистентности играет их способность вызывать мобилизацию защитных систем организма и активизировать процессы пострадиационной репопуляции костного мозга и восстановления всей системы крови. Наряду с этим, в основе радиозащитного эффекта ряда средств повышения радиорезистентности организма (в частности, гормональных препаратов стероидной структуры и их аналогов) лежит их способность изменять гормональный фон организма.

Так, спустя 1–2 сут после введения животным эстрогенов или их синтетических нестероидных аналогов (например, хлортрианизена или диэтилстильбэстрола) развивается состояние гиперэстрогенизма, которое определяет повышение общей неспецифической устойчивости организма к действию экстремальных факторов, в том числе ионизирующих излучений. Развивающееся состояние повышенной радиорезистентности организма сохраняется достаточно длительное время, обычно на протяжении до 2–3 нед.

Из гормональных препаратов, обладающих противолучевыми свойствами, наиболее хорошо изучен *диэтилстильбэстрол*. Повышение радиорезистентности организма (ФИД в пределах 1,15–1,2) происходит обычно спустя 2 сут после его введения в дозе 25 мг и сохраняется в течение 1–2 нед. К сожалению, препарат обладает рядом негативных свойств (гепато- и нефротоксичность, канцерогенность и др.) и в настоящее время не выпускается.

В связи с этим был разработан новый радиопротектор длительного действия, получивший название *индометафен*. По своим биологическим свойствам индометафен является гормональным антиэстрогенным препаратом типа тамоксифена. Противолучевая активность индометафена (как и других индольных аналогов нестероидных эстрогенов) не зависит от наличия и степени выраженности у него гормональной активности. Препарат обладает выраженным радиозащитным свойством в условиях острого, фракционированного и пролонгированного  $\gamma$ -облучения. Однократное пероральное применение индометафена способно повысить радиорезистентность организма на срок продолжительностью до двух недель, при этом противолучевое действие препарата проявляется уже через 3–6 ч после его приема (с максимумом – через 5 сут).

По данным американских ученых, среди препаратов стероидной структуры наиболее выраженной способностью к длительному повышению радиорезистентности обладает *5-андростендиол* (5-AED). Препарат может применяться как до, так и после облучения, однако наибольший эффект

регистрируется при его профилактическом введении за 48 ч до радиационного воздействия.

*Иммуномодуляторы.* Важным механизмом реализации противолучевых эффектов средств длительного повышения радиорезистентности организма является их стимулирующее действие на факторы неспецифической защиты (в том числе противoinфекционной), гемопоетическую и иммунную системы облученного организма. Этот механизм является основным для вакцин, полисахаридов, цитокинов, органных пептидов и других иммуномодуляторов.

Иммуномодуляторы могут повышать радиорезистентность организма двумя путями:

1) посредством стимуляции активности лимфоцитарных и миелоидных элементов функционального пула, повышения синтеза  $\gamma$ -глобулинов и антителогенеза, усиления фагоцитарной активности клеток моноклеарной фагоцитирующей системы, увеличения продукции и высвобождения лизоцима,  $\beta$ -лизинов и т.д. Все это способствует повышению устойчивости облученного организма к инфекционным осложнениям – основной причине гибели при радиационных поражениях;

2) за счет ускорения процессов постлучевого восстановления стволового пула кроветворных элементов и клеток иммунной системы. При этом в облученных органах и тканях активируются как репаративные (т.е. восстановление радиационных поражений на молекулярном уровне, реализуемое на уровне субклеточных структур и функциональной активности клетки), так и регенеративные (восстановление поврежденных структур путем размножения неповрежденных и восстановившихся клеток, главным образом, стволового пула) процессы.

Есть достаточные основания полагать, что оба эти механизма опосредованы через вызываемое иммуномодуляторами высвобождение или усиленное образование эндогенных цитокинов (гемопоетических факторов роста, интерферонов, интерлейкинов) и других гуморальных факторов регуляции гемопоеза и иммуногенеза. Они, в свою очередь, стимулируют Т-клеточное звено регуляции иммунитета, активируют В-лимфоциты, естественные киллеры, увеличивают макрофагальную цитотоксичность, усиливают миграцию стволовых кроветворных клеток и их дифференцировку в направлении гранулоцитопоеза, способствуют более активному вовлечению стромальных элементов костного мозга в процессы миелопоэза.

Важно отметить, что многие иммуномодуляторы (вакцины, полисахариды, алкалоиды винковой группы и др.) вызывают обратимое ингибирование синтеза ДНК в клетках, что способствует оптимизации процессов постлучевой репарации повреждений в этих уникальных биомолекулах. Определенную роль в механизмах противолучевого действия иммуномодуляторов играет также индуцируемая ими активация детоксицирующих функций различных органов и систем организма.

В многочисленных исследованиях показано, что как профилактическое, так и раннее лечебное применение различных иммуномодуляторов существенно облегчает течение радиационных поражений и улучшает их исходы. Из экзогенных иммуномодуляторов отчетливым радиозащитным и терапевтическим свойством обладают корпускулярные микробные препараты и экстракты, фракции и продукты жизнедеятельности различных микроорганизмов.

**Вакцина протейная из антигенов сухая** представляет собой очищенные антигенные комплексы, извлеченные из микробных клеток протей. Обладает способностью повышать устойчивость организма к воздействию ионизирующего излучения и ускорять восстановление кроветворной системы. Вакцина стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов, бактерицидные и защитные функции сыворотки крови. Протейную вакцину применяют профилактически (за 12–24 ч до облучения) или в качестве средства раннего (через 6–24 ч после радиационного воздействия) лечения радиационных поражений в дозе 0,2 мг в 1 мл 0,9 % раствора хлорида натрия подкожно.

Повысить радиорезистентность организма можно и путем иммунизации **вакциной «Гриппол»**, что может иметь большое практическое значение, поскольку гриппозные вакцины исключительно широко используются в медицинской практике. В основе механизма повышения радиорезистентности лежит способность гриппозных вакцин регулировать цитокиновый статус, в частности, активировать интерферонсинтезирующую активность клеток крови, стимулировать антиоксидантно-прооксидантные системы и увеличивать эффективность эксцизионной репарации нуклеотидов.

Среди корпускулярных микробных препаратов высокой радиозащитной эффективностью обладают также брюшнотифозная вакцина с секстаанатоксином, вакцина БЦЖ, тетравакцина, дизентерийный диантиген, сибиреязвенная, тифопаратифозная, брюшнотифозная вакцины и другие вакцинные препараты из живых или убитых микроорганизмов.

Другой группой экзогенных иммуномодуляторов являются экстракты, фракции и продукты жизнедеятельности различных микроорганизмов. Среди представителей этой группы высокой противолучевой активностью при профилактическом и раннем лечебном применении обладают биостим, бронховаксон, статолон, рибомунил, полисахариды маннан, леван, сальмозан, зимозан, пептидогликан, мурамилдипептид, лактоферрин, но наиболее изучен продигиозан.

**Продигиозан** – полисахарид, выделенный из «чудесной палочки». Активизирует факторы неспецифического (естественного) и специфического иммунитета, в частности образование эндогенного интерферона. После однократного введения создает повышенный фон радиорезистентности на срок от 4 до 7 сут. Препарат вводят внутримышечно в виде 1 мл 0,005 %

раствора за 1 сут до облучения или в течение 0,5–6 ч после радиационного воздействия.

Способностью длительно повышать радиорезистентность при профилактическом и лечебном применении обладают препараты *хитозана*. При этом радиотерапевтический эффект низкомолекулярного хитозана усиливается при его растворении в водном экстракте пихты сибирской (препарат «Хитабис»).

Большие перспективы в разработке новых средств повышения радиорезистентности организма связаны с препаратами *эндогенных иммуномодуляторов* – цитокинов, тканевых и органных пептидов, острофазовых белков и др. Особый интерес представляют цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-3, интерфероны, колониестимулирующие факторы и др.) – полипептиды, продуцируемые различными типами гемопоэтических клеток и регулирующие их рост, дифференцировку и функциональную активность, и цитомедины – пептиды органного происхождения из вилочковой железы (тималин, тимоптин, тактивин и др.), селезенки (спленин, лиенин), крови и костного мозга (гемалин, миелопид).

Препараты *беталейкин* (рекомбинантный препарат эндогенного интерлейкина-1 $\beta$  человека), *лимфокинин* и *тимоген* при введении за 24 ч до острого или пролонгированного облучения в среднетлетальных дозах повышают выживаемость облученных животных до 80–85 %. При этом радиозащитное действие цитокинов, как и других эндогенных иммуномодуляторов, сохраняется в течение нескольких суток после введения, а неоднократное (повторное) введение перед облучением в еще большей степени увеличивает их противолучевую активность.

Важно и то, что препараты цитокинов способны облегчать тяжесть лучевого поражения и повышать выживаемость облученных животных в условиях лечебного (после облучения) введения. Так, применение *беталейкина* в течение первых часов после облучения позволяет на 40–59 % увеличить выживаемость облученных животных. Препарат стимулирует гемо- и иммунопоэз при лейкопении, обусловленной действием не только ионизирующих излучений, но и цитостатиков. Курсовое парентеральное введение беталейкина приводит к быстрому восстановлению числа лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, что позволяет проводить химио- и лучевую терапию опухолей у онкологических больных с планируемыми интервалами.

Среди цитомединов наиболее выраженным и устойчивым лечебным действием при экспериментальной лучевой патологии обладают *тималин* и *лиенин*, повышающие выживаемость мелких лабораторных животных на 30–40 %. Низкомолекулярные факторы тимуса *тимоген* и *вилозен* эффективны не только при остром, но и при фракционированном облучении. По мере увеличения тяжести радиационного воздействия эффект органных пептидов и полисахаридов снижается; для его проявления в этих условиях

необходимо либо курсовое применение препаратов, либо их комбинация с другими иммуномодуляторами.

К эндогенным иммуномодуляторам, обладающим высокой радиозащитной активностью, можно отнести и полисахарид полианионной структуры *гепарин*, продуцируемый тучными клетками. Механизм радиозащитного действия гепарина связывают с его регуляторным влиянием на кроветворную и иммунную системы организма, а также со стимуляцией клеточных и гуморальных факторов системы неспецифической резистентности организма. Кроме того, под влиянием гепарина увеличиваются синтез белка и нуклеиновых кислот, повышается миграционная способность кроветворных клеток, облегчаются их оседание и фиксация в пораженных ионизирующими излучениями кроветворных тканях, что обеспечивает формирование новых и активацию сохранившихся после облучения очагов кроветворения. При введении гепарина за 1 сут до облучения развивающееся состояние повышенной радиорезистентности организма сохраняется до 2–3 нед. К положительным свойствам данного препарата относится и то, что он может также применяться в качестве средства ранней терапии радиационных поражений: наибольшая лечебная эффективность отмечается при его одно- или двукратном использовании через 1–2 сут после облучения.

Среди *синтетических иммуномодуляторов* в качестве потенциальных средств длительного повышения радиорезистентности испытаны высокомолекулярные соединения (левамизол, тафцин, дибазол, диуцифон, полиадениловая, полиинозиновая кислоты, поливинилсульфат и др.) и ингибиторы синтеза простагландинов (интерлок, интрон, реаферон и др.). Радиозащитный эффект высокомолекулярных соединений в большинстве случаев проявляется уже через  $1/2$ –2 ч и сохраняется от нескольких часов до 1–2 сут.

Способностью повышать радиорезистентность обладают также нуклеотиды, в частности препарат «дезоксинат». *Дезоксинат* (деринат) представляет собой натриевую соль ДНК из молок осетровых рыб, частично деполимеризованную до молекулярной массы  $(2,7–4,0) \cdot 10^5$  дальтон. Выпускается в виде 0,5 % раствора в ампулах по 5 и 10 мл и вводится внутримышечно или подкожно в объеме 15 мл (75 мг активного вещества). Действие проявляется ростом абсолютного числа гранулоцитов и лимфоцитов, нормализацией уровня тромбоцитов в крови, особенно на фоне миелодепрессии, вызванной облучением или химиотерапией, а быстрый лейкостимулирующий эффект отмечается уже после однократной инъекции препарата. Дезоксинат может применяться профилактически перед фракционированным облучением или началом цикла химиотерапии, в ходе цикла и после его окончания. В качестве средства ранней терапии ОЛБ препарат вводят не позднее 24 ч после облучения.

**Средства защиты от «субклинических» доз облучения.** Как уже отмечалось выше, препараты этой группы (иногда их называют «*средствами биологической защиты*») малоэффективны при остром облучении в ле-

тальных дозах: ФИД их составляет 1,1–1,2. Кроме того, для проявления их противолучевой активности необходим довольно длительный срок и курсовой прием. В то же время, при низкоинтенсивных радиационных воздействиях, особенно сочетающихся с другими экстремальными факторами (стресс, физическая нагрузка, гипоксия и др.), применение таких препаратов весьма полезно, поскольку они увеличивают не только радиоустойчивость, но и повышают общую неспецифическую резистентность организма, и, что не менее важно, снижают генотоксические эффекты облучения.

В механизмах противолучевого действия средств защиты от «субклинических» доз облучения важную роль играет их способность в течение достаточно длительного периода повышать так называемый «эндогенный фон радиорезистентности» (Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б., 1980). Полагают, что препараты этой группы, в частности, антиоксиданты и природные адаптогены, способны изменять соотношение «эндогенных» радиопротекторов (биогенные амины, небелковые тиолы и другие компоненты антиоксидантной системы, кортикостероиды) и эндогенных «радиосенсибилизаторов» (продукты перекисного окисления липидов и другие прооксиданты) в пользу «радиопротекторов». Многие средства биологической защиты (нуклеозиды, витаминно-аминокислотные комплексы, ноотропы) благоприятно влияют на процессы углеводного и энергетического обмена, биосинтез нуклеиновых кислот и белка в различных тканях, в том числе и радиочувствительных. Наконец, немаловажный вклад в реализацию противолучевого действия средств этой группы (прежде всего, природных адаптогенов) вносит их иммуностимулирующая активность, в частности, стимулирующее влияние на компоненты неспецифической резистентности организма – мононуклеарные и полиморфно-ядерные фагоциты, комплемент, интерферон, лизоцим и др.

Как видно из табл. 19, средства защиты от «субклинических» доз облучения подразделяются на две основные группы:

- корректоры тканевого метаболизма;
- адаптогены растительного и животного происхождения.

*Корректоры тканевого метаболизма.* Среди лекарственных препаратов – корректоров тканевого метаболизма способностью повышать радиорезистентность организма обладают производные пиримидина, аденозина и гипоксантина. Большинство из них относятся к естественным метаболитам, необходимым для биосинтеза АТФ и нуклеиновых кислот, или способствуют увеличению их содержания и ускорению процессов репарации пострadiационных повреждений ДНК. Подобные препараты можно объединить в группу предшественников и дериватов нуклеиновых кислот, интермедиатов энергетического обмена. Важным свойством этих соединений является способность повышать активность антиоксидантной системы и неспецифическую резистентность организма.

Таблица 19

Средства повышения радиорезистентности организма  
к облучению в «субклинических» дозах

	Группа средств	Основной представитель
Корректоры тканевого метаболизма	Предшественники и дериваты нуклеиновых кислот, интермедиаты энергетического обмена	Рибоксин, метилтиоурацил, оротовая кислота, фосфаден, этаден, карнозин, сукцинат натрия
	Природные и синтетические компоненты антиоксидантной системы, биофлавоноиды	$\beta$ -каротин, $\alpha$ -токоферол, аскорбиновая кислота, генестеин, препараты глутатиона, селена
	Витамины, поливитаминные препараты, витаминно-аминокислотные комплексы	Пиридоксин, тиамин, пантотеновая кислота, амитетравит, тетрафолевит, азвит, глутамевит, аммивит
	Ноотропы	Ноотропил, пирацетам
	Биогенные стимуляторы	Актовегин, солкосерил, церебролизин, лепротек
	Биологически активные пищевые добавки	Янтавит, янтарит, маринид, МИГИ-К, микотон
Адаптогены растительного и животного происхождения	Фитопрепараты	Препараты элеутерококка, лимонника китайского, женьшеня, золотого корня, продукты марикультур (сплат, платенсис)
	Продукты пчеловодства, гидробионтов и другие зооадаптогены	Прополис, белковые стимуляторы гемопоза, зоотоксины, экстракты и гидролизаты из моллюсков, голотурий, мяса мидий

Одним из наиболее эффективных противолучевых препаратов из этой группы является нуклеозид пурина рибоксин, применявшийся для повышения радиорезистентности у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

**Рибоксин** представляет собой нуклеозид, содержащий в качестве пуринового основания гипоксантин. Он обладает способностью проникать через клеточную мембрану, где расщепляется на рибозу и гипоксантин с последующим образованием инозитмонофосфата, активно включаемого в биосинтез пуриновых нуклеотидов, АТФ, РНК и белка. Рибоксин в условиях профилактического перорального или парентерального применения существенно увеличивает выживаемость животных, подвергнутых остроуму, пролонгированному или фракционированному облучению. У человека после приема рибоксина отмечается снижение числа радиационно-индуцированных хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов на 6–9 %, что соответствует величине ФИД около 1,15–1,2. Эти данные явились основанием рекомендовать его в качестве стимулятора радиорезистентности при выполнении аварийно-спасательных и ремонтных работ в зонах с повышенным уровнем радиации: препарат применяют в дозе 0,4 г (2 таб-

летки) 2 раза/сут в течение всего времени воздействия сверхнормативных уровней радиации.

Повышение радиорезистентности организма может быть достигнуто также применением природных и синтетических *антиоксидантов* ( $\beta$ -каротин,  $\alpha$ -токоферол, аскорбиновая кислота, мексидол, амбиол, препараты глутатиона, супероксиддисмутазы, селена и др.). Защитный эффект этих препаратов в условиях лучевого воздействия связан, прежде всего, с их способностью подавлять процессы свободно-радикального окисления и повышать активность антиоксидантных систем организма.

Эффективным средством длительного повышения радиорезистентности и препаратов этой группы является *глутоксим*, представляющий собой синтетический аналог глутатиона. При применении в дозе 60 мг внутримышечно через 1–24 ч после облучения с последующим пятикратным введением через сутки глутоксим нормализует процессы пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток, в первую очередь, – миелобластов и мегакариобластов, что обеспечивает восстановление пула полноценных клеток периферической крови. В ранний период после радиационного воздействия изучаемый препарат оказывает гемостимулирующее действие на миелопоэз на уровне созревающих и дифференцирующихся клеток (промиелоциты, миелоциты и нейтрофилы костного мозга), что позволяет ускорить восстановление в периферической крови уровня нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и функциональной дееспособности тканевых макрофагов.

Длительное повышение радиорезистентности организма может быть достигнуто и применением *биофлавоноидов*, являющихся продуктами жизнедеятельности растений. Особенно большие их количества находятся в гречихе, листьях чая, сое, цитрусовых, плодах шиповника, черноплодной рябины и черной смородины. Среди биофлавоноидов способностью повышать радиорезистентность организма обладают антоцианы, изофлавоногенистеин, экстракт из плодов дикой рябины и препараты кверцетина (в частности, дигидрокверцетин).

*Витамины* в качестве коферментов входят в состав важнейших ферментных систем, катализирующих обменные реакции в основных структурных компонентах живой клетки – белках, жирах и углеводах. Особенно велика потребность в витаминах для поддержания на необходимом уровне биосинтетических процессов адаптивного характера при стрессорных воздействиях. Аминокислоты также являются необходимым элементом для синтеза биологически активных соединений и белка в организме, необходимость в которых резко возрастает при активации постлучевых репаративных процессов. Как правило, с целью профилактики неблагоприятных последствий низкоинтенсивных радиационных воздействий рекомендуются поливитаминные и витаминно-аминокислотные комплексы – амитетравит, тетрафолевит, амвивит и пр.

**Амитетравит** – препарат, состоящий из аскорбиновой кислоты, рутина, тиамина, пиридоксина, а также аминокислот триптофана и гистидина. Другими словами, это витаминно-аминокислотный комплекс, в состав которого входят ингредиенты, играющие важную роль в синтезе биологически активных соединений, участвующих в повышении неспецифической резистентности организма, в том числе и устойчивости к воздействию ионизирующего излучения. Прием амитетравита начинают за 5–7 сут до входа на радиоактивно-загрязненную территорию по 3 таблетки 2 раза/сут после еды. Курс терапии составляет 2 нед. В перерывах между курсами амитетравита или при его отсутствии применяют **тетрафолевит** (по 1 таблетке 3 раза/сут после еды в течение 2 нед), который представляет собой поливитаминный препарат, в состав которого входят тиамин, рибофлавин, фолиевая кислота и никотинамид. Прием этих или подобных им препаратов должен осуществляться в течение всего периода пребывания в условиях повышенного радиационного фона. Кроме того, амитетравит и тетрафолевит назначаются больным, получающим комплексную химиолучевую терапию опухолей.

В случае отсутствия амитетравита и тетрафолевита применяют **поливитаминные комплексы различного состава** (содержащие витамины А, Е, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, Р, С, РР, В<sub>с</sub>, В<sub>5</sub>) по 1 таблетке 3 раза/сут после еды в течение 2 нед. Предпочтение отдается комплексным препаратам, в состав которых входят водо- (витамин С) и жирорастворимые (витамины Е и А) антиоксиданты в терапевтических дозах. **Витамин С** (аскорбиновая кислота) применяется в дозе 200 мг 3 раза в день совместно с **витамином Е** в дозе 100 мг или **аевитом** в дозе 100 мг. По аналогичным схемам применяются также **аммивит** (продукт, содержащий все двенадцать витаминов группы В, основные аминокислоты и микроэлементы), **глутамевит** (поливитаминный препарат), **комплевит** и пр.

Определенный положительный эффект в плане профилактики и лечения последствий воздействия на организм экстремальных факторов радиационных аварий может быть достигнут применением **ноотропных препаратов** и **биогенных стимуляторов**. Они стимулируют процессы биосинтеза макроэргов и нуклеотидов (ноотропил, пирацетам), увеличивают содержание мембранопротекторов, ингибируют процессы перекисного окисления липидов, активируют синтез белков и фосфолипидов (лепротек), повышают уровень биогенных стимуляторов, активируют клеточный метаболизм, снижают интенсивность процессов свободно-радикального окисления (церебролизин, актовегин, солкосерил).

Важное значение в повышении радиорезистентности людей, подвергающихся низкоинтенсивному радиационному воздействию в малых дозах, имеют **биологически активные пищевые добавки**, являющиеся источником биоантиоксидантов, аминокислот, эссенциальных фосфолипидов и т.д. Среди этих средств способностью повышать радиорезистентность орга-

низма обладают соли *янтарной кислоты, мариинд* и *препарат МИГИ-К* (гидролизат из мяса мидий, представляющий собой сбалансированную смесь из микроэлементов, аминокислот, карнозина, меланоидинов, насыщенных и ненасыщенных жирных кислот).

Для защиты от длительного низкоинтенсивного облучения также может применяться *препарат «Микотон»*, состоящий из комплекса биологически активных биополимеров – хитина (70 %), глюканов (20 %) и меланинов грибного происхождения (10 %). Радиозащитный эффект этой биологически активной пищевой добавки обусловлен тем, что хитин обладает мощными радиосорбирующими свойствами, грибные глюканы являются эффективными иммунокорректорами, а меланины – достаточно сильными природными антиоксидантами.

*Адаптогены растительного и животного происхождения.* Адаптогены относятся к препаратам с относительно слабой противолучевой активностью: при однократном облучении в поражающих дозах она невелика (ФИД не превышает 1,1). В то же время при длительных низкоинтенсивных радиационных воздействиях они позволяют улучшить самочувствие людей, повысить их работоспособность, а главное – увеличить устойчивость организма к целому ряду экстремальных факторов: эмоциональному стрессу, физическим нагрузкам, гипо- и гипертермии, несбалансированным рационам питания, токсикантам и др.

Для эффекта адаптогенов характерен феномен перекрестной резистентности: добиваясь повышения устойчивости организма к какому-либо одному экстремальному воздействию, можно наблюдать подобный результат и в отношении других факторов. Об этом свойстве адаптогенов вспомнили после Чернобыльской катастрофы, когда понадобились средства, способные формировать и в течение длительного времени поддерживать статус повышенной резистентности организма к комплексу экстремальных факторов радиационной аварии. К положительным чертам адаптогенов относятся их относительная дешевизна, безвредность, возможность неограниченно длительного применения, хорошая сочетаемость с другими препаратами.

Среди зоопрепаратов наибольшей радиозащитной активностью обладает *прополис*, среди адаптогенов растительного происхождения – *экстракт элеутерококка* и *настойка женьшеня*. В условиях повышенного радиационного фона прием этих препаратов проводится курсами в течение 14–21 сут с перерывами на 2–3 нед по 20–30 капель за 30 мин до еды ежедневно по 3 раза/сут. Профилактическое применение адаптогенов проводится в дозах ниже лечебных: 1 раз/сут (утром) по несколько капель настойки или экстракта.

В экспериментальных исследованиях также показано, что при курсовом применении длительно повышают радиорезистентность низкомолекулярная ДНК из молок лосося, гидролизат из гонад морского гребешка, экс-

тракт из мяса черноморских мидий, настойка из растения *Stellaris media* и препарат растительного происхождения *Guiqi*.

Комплексное применение перечисленных выше препаратов позволяет существенно улучшить состояние здоровья у участников ликвидации последствий крупномасштабных радиационных аварий и лиц, проживающих на территориях, загрязненных радионуклидами, а также снизить вероятность развития отдаленных последствий облучения.

### **6.3. Средства профилактики поражений от внутреннего облучения инкорпорированных радионуклидов**

Медицинские мероприятия при инкорпорации радиоактивных веществ предусматривают направленное воздействие на метаболизм радионуклидов на всех его этапах: в месте поступления, при всасывании и циркуляции по кровеносной и лимфатической системам, во время депонирования во внутренних органах и тканях, при выведении из организма. Современные способы и методы защиты организма от внутреннего облучения наиболее эффективны для профилактики накопления радиоактивных веществ в органах и тканях путем модификации их обмена в местах поступления (верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, поврежденные кожные покровы) и во время их циркуляции в кровотоке. При этом связывание или осаждение радиоактивных веществ специфическими препаратами не прекращает испускания ими ионизирующего излучения, однако за счет ускорения их выведения из организма происходит снижение дозы внутреннего облучения. Отсюда вытекает один из главных принципов профилактики внутреннего облучения от инкорпорированных радионуклидов – чем раньше начато введение средств медицинской защиты, тем выше эффективность снижения дозы внутреннего облучения.

Все существующие средства и методы профилактики поражений от внутреннего облучения можно условно разделить на три группы:

- средства, предупреждающие проникновение радионуклидов внутрь организма через кожу и (или) слизистые оболочки;
- средства профилактики депонирования радионуклидов в «критических» органах и системах организма;
- средства, ускоряющие элиминацию радионуклидов, попавших внутрь организма.

Профилактика контактного поражения радиоактивными веществами осуществляется с помощью средств индивидуальной защиты кожных покровов. С целью предупреждения проникновения внутрь организма радионуклидов, попавших на кожу, при радиоактивном заражении кожи с мощностью дозы на ее поверхности более 0,1 мР/ч проводится санитарная об-

работка кожи обмыванием теплой водой с мылом (при возможности – с мылом «Авакс-72»).

Кроме того, для удаления радионуклидов с загрязненных кожных покровов могут быть использованы дезактивирующие средства «*Радез Д*», «*Деконтамин*» или «*Защита*» – порошок из смеси ионообменных смол и моющего средства. Одну чайную ложку порошка смешивают с небольшим количеством воды и растирают в течение 1 мин по загрязненному участку кожи, после чего образующуюся пену смывают. Процедуру повторяют 2–3 раза. Эффективность средства «Защита» при своевременной очистке кожи от радионуклидов щелочно-земельных и редкоземельных элементов, смеси продуктов деления урана, йода, циркония, талия, плутония, америция и нептуния составляет практически 100 %, при загрязнении рутением и молибденом – до 97 %.

Слизистые оболочки глаз, носа и полости рта промывают 2 % раствором *гидрокарбоната натрия*, физиологическим раствором или проточной водой.

Подавляющее большинство средств профилактики поражений от внутреннего облучения относится ко второй и третьей группам.

Эффективным средством профилактики инкорпорации радиоактивного йода в щитовидной железе являются препараты стабильного йода, прежде всего, *калия йодид*. Препарат выпускается в форме таблеток по 0,125 и 0,04 г. Оптимальной дозой калия йодида, достаточной для защиты щитовидной железы взрослого человека в условиях многократного поступления радиоiodа, является доза 0,125 г (1 таблетка). Прием этого препарата необходимо начинать до первого контакта с радиоактивным йодом, а при необходимости длительного пребывания на радиоактивно-загрязненной местности взрослым и детям старше 2 лет следует принимать его в той же дозе (1 таблетка) после еды вместе с киселем, чаем или водой 1 раз/сут в течение 8–10 дней. Дети до 2 лет должны получать по 1 таблетке по 0,04 г на прием внутрь ежедневно. Для защиты щитовидной железы плода беременным женщинам рекомендован прием двух препаратов: калия йодида в дозе 0,125 г и *калия перхлората* в дозе 0,75 г (3 таблетки по 0,25 г).

Применение калия йодида дает выраженный защитный эффект, снижая накопление  $^{131}\text{I}$  в щитовидной железе на 90–95 %, а в других органах и системах организма – в десятки раз. Максимальный защитный эффект может быть достигнут при предварительном или одновременном с поступлением радиоактивного йода приеме его стабильного аналога. Защитный эффект препарата значительно снижается в случае его приема более чем через 2 ч после поступления в организм радиоактивного йода. Однако даже через 6 ч после разового поступления  $^{131}\text{I}$  прием препаратов стабильного йода может снизить потенциальную дозу на щитовидную железу примерно в 2 раза. Учитывая эти обстоятельства, йодная профилактика (при необходимости введения этой меры защиты) должна быть выполнена как можно быстрее.

В случае отсутствия таблеток калия йодида допускается применение 5 % настойки йода или раствора Люголя. **Настойка йода** применяется взрослым и подросткам старше 14 лет по 40–44 капли 1 раз/сут или по 20–22 капли 2 раз/сут после еды на  $\frac{1}{2}$  стакана молока или воды. Детям от 5 лет и старше 5 % настойка йода применяется в 2 раза меньшем количестве, чем для взрослых, т.е. по 20–22 капли 1 раз/сут или по 10–11 капель 2 раза/сут на  $\frac{1}{2}$  стакана молока или воды. Детям до 5 лет настойку йода внутрь не назначают.

Настойка йода может также применяться наружно: путем нанесения с помощью тампона полос (сетки) на кожу предплечья или голени. Защитный эффект нанесения настойки йода на кожу сопоставим с ее приемом внутрь в тех же дозах. Этот способ защиты особенно приемлем у детей младшего возраста (моложе 5 лет) поскольку перорально настойка йода у них не применяется.

**Раствор Люголя** применяется взрослым и подросткам старше 14 лет по 20–22 капли 1 раз/сут или по 10–11 капель 2 раза/сут после еды на  $\frac{1}{2}$  стакана молока или воды. Детям от 5 лет и старше раствор Люголя применяется в 2 раза меньшем количестве, чем для взрослых: по 10–11 капель 1 раз/сут или по 5–6 капель 2 раза/сут на  $\frac{1}{2}$  стакана молока или воды. Детям до 5 лет раствор Люголя не назначается.

Настойку йода и раствор Люголя применяют до исчезновения угрозы поступления в организм радиоактивных изотопов йода. Следует понимать, что защитная эффективность этих способов проведения йодной профилактики все же ниже, чем использование лекарственного препарата калия йодида.

Кроме назначения препаратов стабильного йода, при пероральном поступлении радиоактивного йода необходимо принять адсорбенты, слабительное, 10 % раствор тиосульфата натрия (25–50 мл) с последующим промыванием желудка и применением очистительных клизм. В случае ингаляции радионуклида назначаются отхаркивающие, муколитики, лечебные ингаляции.

Для профилактики и первой помощи при поступлении в организм радиоактивного цезия (а также рубидия) применяется **ферроцин** (калий-железо гексацианоферрат) – неорганический катионит, механизм действия которого связан с обменом ионов калия, входящих в его состав, на ионы цезия в малорастворимом соединении. Ферроцин поглощает 95–99 % радиоактивного цезия, находящегося в желудочно-кишечном тракте, и сокращает время полувыведения изотопа у человека в два раза. Назначают ферроцин в дозе 1 г (2 таблетки по 0,5 г) 3 раза/сут ежедневно в течение 14–21 сут, сочетая с промыванием желудка, форсированным диурезом, приемом адсорбентов и парентеральным введением растворов солей калия. При ингаляционном поступлении радионуклида применяют также отхар-

квивающие препараты, муколитики, лечебные ингаляции, бронхопульмональный лаваж.

Для ускорения выведения радиоактивного стронция из желудочно-кишечного тракта применяют **полисурьмин** – неорганический ионообменный полимер, по химической структуре являющийся кремнесурьмянокислым катионитом. Полисурьмин обладает высокой избирательностью к ионам стронция и бария. Связывающая способность полисурьмина по отношению к ионам стронция в 2 раза выше, чем к ионам кальция, в 5 раз выше, чем к ионам натрия, и в 7 раз больше, чем к ионам калия, в связи с чем препарат способен извлекать микроколичества ионов стронция при наличии больших количеств других щелочно-земельных элементов. Полисурьмин нерастворим в воде и не всасывается в пищеварительном тракте, обеспечивая снижение резорбции радиоактивного стронция из кишечника на 95–97 %. Препарат применяют внутрь в дозе 4 г в  $\frac{1}{2}$  стакана воды 3 раза/сут в течение 7 сут.

Кроме полисурьмина, для профилактики резорбции изотопов стронция и бария применяют **адсобар** (сульфат бария с повышенными адсорбционными свойствами) в дозе 25 г в  $\frac{1}{2}$  стакана воды, **альгинат кальция** или его соединение с гиалуроновой кислотой – **альгисорб**. Защитный эффект альгината кальция и альгисорба по отношению к радиоактивному стронцию составляет 90 %. Препараты применяют при приеме пищи в дозе 5 г (10 таблеток по 0,5 г) 3 раза в день, а при остром отравлении радиоактивным стронцием – в дозе 20 г однократно.

Весьма эффективно (до 87 %) резорбцию стронция предотвращает также **фосфалюгель** (100–200 мл внутрь).

Перечисленные препараты применяются в сочетании с промыванием желудка, приемом слабительных средств и назначением очистительных клизм, водных нагрузок и диуретиков (при пероральном поступлении радионуклида) или на фоне использования муколитиков, отхаркивающих препаратов, бронхопульмонального лаважа (при ингаляционном пути поглощения изотопа).

К числу наиболее эффективных средств, ускоряющих выведение из организма радиоактивного плутония (а также изотопов америция, иттрия, цезия, циркония и смеси продуктов деления урана), относится **пентацин** (кальций-тринатриевая соль диэтилентриаминопентауксусной кислоты). Препарат уменьшает содержание фиксированных в тканях радионуклидов в печени на 60–65 %, почках – в 2–3 раза, костях скелета – на 20–35 %. Препарат в виде раствора 50 мг/мл для внутривенного введения выпускается в ампулах по 5 мл и применяется внутривенно и ингаляционно. Ингаляцию (аэрозоль из 5 мл 5 % раствора препарата) применяют в первые сутки (желательно – в первые 30 мин) после поступления плутония в легкие. Затем (спустя 1 сут) переходят на внутривенный путь введения: курсовая (10–20 инъекций) терапия 5 мл 5 % раствора через каждые 1–2 дня. После

внутривенного введения пентацина скорость экскреции плутония увеличивается в 50–100 раз. Наиболее эффективен ранний курс терапии комплексом: в первые часы после заражения он позволяет вывести из организма 50–60 % плутония.

**Тримефацин** (гексанатриевая дикальциевая соль диэтилентриаминпентаметилфосфоновой кислоты) также препятствует резорбции плутония, однако наиболее эффективно этот комплексон способствует выведению из организма урана и бериллия. Препарат применяют ингаляционно и внутривенно в виде 5 % раствора. При остром отравлении ураном и бериллием в первый день тримефацин вводят однократно в дозе 40 мл 5 % раствора, в последующие 2–3 дня дозу снижают до 20 мл/сут. При поступлении радионуклидов в дыхательные пути препарат применяют как внутривенно, так и ингаляционно (20 мл раствора, время ингаляции 15–20 мин).

Как и при поступлении в организм других радионуклидов, при пероральном отравлении плутонием, ураном, бериллием, наряду с применением специфических антидотов, необходимо промывание желудка, прием адсорбентов, слабительных средств, форсированный диурез, поддержание рН мочи в пределах 8 с помощью внутривенного введения бикарбоната натрия. При ингаляционном поступлении указанных радионуклидов применяются отхаркивающие препараты, муколитики, а в тяжелых случаях – бронхопульмональный лаваж раствором пентацина.

По механизму действия к комплексонам близок препарат **унитиол** (2,3-димеркаптопропарнсulfонат, димеркапрол), образующий комплексы с радиоактивным полонием и предотвращающий таким образом накопление радионуклидов в почках, печени и костном мозге. Препарат выпускается в виде 5 % раствора для инъекций в ампулах по 5 мл. Унитиол применяют внутримышечно из расчета 1 мл 5 % раствора на 10 кг массы тела как можно в более ранние сроки после поступления  $^{210}\text{Po}$  в организм.

Для ускорения выведения полония вместо унитиола может быть использован близкий к нему по структуре **оксатиол** (внутривенно капельно в виде 5 % раствора по 7–10 мл на 10 кг массы тела 3–4 раза/сут). Кроме назначения антидота, проводятся промывание желудка, прием адсорбентов, слабительных средств, форсированный диурез и другие мероприятия, обычно осуществляемые при отравлении радионуклидами.

#### **6.4. Средства ранней терапии радиационных поражений при внешнем облучении**

**Средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение.** Одним из наиболее тягостных субъективных клинических проявлений острого лучевого поражения, требующих срочной неотложной терапии, является так называемая первичная реакция на облучение.

Первичная реакция на облучение (ПРО) в зависимости от степени тяжести поражения развивается сразу после облучения либо спустя некоторое время после него и продолжается от нескольких часов до 2–3 сут. У пораженных с костномозговой формой острой лучевой болезни (ОЛБ) она проявляется в виде классического симптомокомплекса: внезапно появляется тошнота, а затем и рвота, слабость, головная боль, головокружение, состояние угнетения и апатии, вялость, сонливость (в некоторых случаях, напротив, может развиваться общее возбуждение). Нередко пострадавшие ощущают жажду и сухость во рту. Иногда возникают периодические боли в области сердца, «под ложечкой» и в низу живота. Клинические проявления первичной реакции на облучение прямо зависят от дозы облучения: чем выше поглощенная доза, тем раньше начинаются и тем длительнее продолжаются клинические проявления ПРО.

Наибольшее значение для снижения дееспособности облученных людей имеет развитие эметического синдрома, включающего тошноту, позывы на рвоту и непосредственно рвотный акт. Развитие этого синдрома обусловлено активацией рвотного центра, расположенного в дорсолатеральной части ретикулярной формации продолговатого мозга в непосредственной близости с ядрами многих черепно-мозговых нервов – блуждающего, языкоглоточного, тройничного и других. С помощью этих нервов рвотный центр связан с многочисленными эметогенными зонами организма, в частности, со слизистой оболочкой верхних отделов желудочно-кишечного тракта и хеморецепторной триггерной зоной, расположенной в *area postrema* дна IV желудочка продолговатого мозга. Облучение посредством образующихся под его воздействием и окончательно не идентифицированных биологически активных веществ (продукты оксидативного стресса и распада радиочувствительных тканей, цитокины, простагландины и др.) способствует высвобождению из тканевых депо и моноамин(пептид)-ергических нейронов биогенных аминов и гормонов, обладающих эметогенным свойством.

Судя по полученным в последние годы данным, основным мессенджером, участвующим в реализации эметического действия радиации, является серотонин, высвобождающийся из энтерохромаффинных клеток желудочно-кишечного тракта и серотонинергических нейронов хеморецепторной триггерной зоны. Облучение, как и химиотерапевтические препараты, вызывает выброс серотонина из этих клеток, медиатор воздействует на 5HT<sub>3</sub>-рецепторы терминалей *n. vagus*, конвертирующих в *area postrema*, с последующей передачей эметогенной стимуляции непосредственно на рвотный центр. Кроме того, доказана роль дофамина (D<sub>2</sub>-рецепторы), гистамина (H<sub>1</sub>-рецепторы), субстанции P (NK<sub>1</sub>-рецепторы), эндорфинов, норадреналина, нейропептидов в осуществлении патологической импульсации рвотного центра после облучения.

Исходя из патогенеза эметического синдрома, можно понять, что диспепсические проявления, возникающие в период первичной реакции на облучение, будут ослабляться фармакологическими агентами, блокирующими рецепторы соответствующих биогенных аминов, нейрого르몬ов и пептидов.

При изучении эффективности противорвотных препаратов было установлено, что М-холиноблокаторы и Н<sub>1</sub>-антагонисты гистамина обладают незначительной эффективностью при постлучевом эметическом синдроме и, кроме того, обладают выраженным нежелательным побочным свойством. Долгое время основное место в арсенале средств борьбы с постлучевой тошнотой и рвотой занимали нейролептики с преимущественным дофаминоблокирующим действием: производные фенотиазина (хлорпромазин, тиэтилперазин, этаперазин и др.) и бутирофенона (дроперидол, галоперидол), однако побочное общеугнетающее и экстрапирамидное действие существенно ограничивали возможности их практического использования. Более хорошая переносимость, наряду с достаточно высокой антиэметической активностью, характерна для D<sub>2</sub>-дофаминоблокаторов: производных бензимидазола (домперидон) и бензамида (метоклопрамид, ализаприд, диметпрамид и др.). В последние годы основное место в арсенале средств борьбы с постлучевой тошнотой и рвотой занимают 5HT<sub>3</sub>-антагонисты: ондансетрон (зофран, латран), гранисетрон, доласетрон, трописетрон.

**Латран** (ондансетрона гидрохлорид дигидрат, зофран) – противорвотный препарат из группы селективных антагонистов 5HT<sub>3</sub>-серотониновых рецепторов центральной и периферической нервной системы, в том числе и в нейронных центрах, регулирующих рвотные рефлексy. Кроме противорвотного действия, препарат обладает анксиолитической активностью, не вызывает седативного эффекта, нарушений координации движений или снижения работоспособности. Противорвотный эффект препарата сохраняется до 1 сут.

Для купирования развившейся рвоты латран применяют внутривенно или внутримышечно в виде 0,2 % раствора однократно в дозе 8–16 мг (1–2 мл). Профилактику радиационно-индуцированной эметической реакции можно проводить с помощью таблетированной формы препарата: латран принимают перорально в разовой дозе 8 мг (2 таблетки) за 1 ч до или сразу после лучевого воздействия.

**Трописетрон** (навобан) также относится к селективным блокаторам 5HT<sub>3</sub>-серотониновых рецепторов. Препарат избирательно блокирует связанное с рвотным рефлексом возбуждение пресинаптических 5HT<sub>3</sub>-серотониновых рецепторов на периферических нейронах и, кроме того, оказывает прямое действие на рецепторы ЦНС, опосредующие эффекты блуждающего нерва на рвотный центр.

Трописетрон применяют для купирования тошноты и рвоты, развивающейся после облучения, в первый день – однократно внутривенно в дозе

5 мг капельно или медленно струйно, а в последующие дни – ежедневно однократно внутрь в дозе 5 мг (1 таблетка). Продолжительность противорвотного действия до 1 сут.

Выраженным противорвотным свойством при ПРО обладают также производные бензимидазола (домперидон) и замещенные бензамиды (метоклопрамид).

**Метоклопрамид** (церукал, реглан) – противорвотный препарат из группы метоксibenзамидов. Является специфическим блокатором D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов триггерной зоны рвотного центра. Обладает противорвотным действием, оказывает регулирующее и стимулирующее влияние на двигательную активность желудочно-кишечного тракта. Метоклопрамид быстро и полно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови определяется через 1/2–2 ч. Противорвотный эффект продолжается до 12 ч.

Для профилактики рвоты метоклопрамид принимают перорально по 1 таблетке (10 мг) 3 раза/сут. При отсутствии эффекта, а также для купирования уже развившейся рвоты препарат вводят внутримышечно или внутривенно медленно (в течение 5 мин) по 2 мл (10 мг) 3 раза/сут через каждые 2 ч. Высшая суточная доза 30–40 мг. Эффект препарата может быть усилен дроперидолом (0,5–1,0 мл 0,25 % раствора внутримышечно), галоперидолом (0,5–1,0 мл 0,5 % раствора внутримышечно) или атропином (0,5–1,0 мл 0,1 % раствора подкожно). Из побочных эффектов возможны экстрапирамидные нарушения по типу паркинсонизма, связанные с блокадой дофаминовых рецепторов мозга, головокружение, сонливость, усталость, сухость во рту, шум в ушах.

**Домперидон** принимают внутрь в дозе 10 мг (1 таблетка) 3 раза/сут.

Для борьбы с постлучевой тошнотой и рвотой можно также использовать нейролептики фенотиазинового ряда (аминазин, этаперазин, тиэтилперазин и др.) и из класса бутирофенонов (галоперидол, дроперидол). Фенотиазиновые нейролептики являются более эффективными антиэметиками, чем бутирофеноны.

**Этаперазин** относится к нейролептикам из ряда фенотиазина, содержащих пиперазиновое ядро. Механизм противорвотного действия связан с угнетением дофаминовых рецепторов нейронов триггерной зоны рвотного центра, локализованной на дне IV желудочка головного мозга. Препарат наиболее эффективен при рвоте, вызванной гуморальным воздействием на рвотный центр, и менее активен при рефлекторном механизме ее развития. Этаперазин, как и другие нейролептики, обладает антипсихотическим свойством, может вызывать экстрапирамидные синдромы (лекарственный паркинсонизм, ригидность, гипокинезия) вследствие подавления активности дофаминергической системы в стриопаллидарной области мозга. Оказывая дофамино-, адрено- и серотониноблокирующее действие, препарат препятствует передаче нервных импульсов из лобных долей мозга на его

нижележащие сопряженные структуры, что проявляется снижением физической и умственной работоспособности. Как нейролептик, препарат понижает мышечный тонус и двигательную активность. Седативное действие этаперазина связано с адренолитическим действием препарата в области лимбической системы и ретикулярной формации. Действие этаперазина на стволовой отдел мозга потенцирует эффекты наркотиков, снотворных и болеутоляющих средств.

Для профилактики рвоты этаперазин применяется внутрь в дозе 4–8 мг (по 1–2 таблетки) 1–2 раза/сут, но не более 6 таблеток/сут. При развившейся рвоте этаперазин в дозе 1 мл можно вводить внутримышечно или внутривенно, однако при этом проявляется выраженное седативное действие препарата.

*Аминазин* – нейролептик из ряда фенотиазина. По противорвотному действию менее эффективен, чем этаперазин. Обладает выраженным антипсихотическим и седативным свойством. В больших дозах может вызвать состояние сна. Угнетает различные интероцептивные рефлексы, оказывает слабое антигистаминное действие, дает выраженный центральный адренолитический эффект. Противорвотное действие препарата связано с блокирующим влиянием на центральные дофаминергические рецепторы.

Для купирования рвоты аминазин применяют в виде 2,5 % раствора в дозе 1 мл внутримышечно. При попадании под кожу препарат может вызывать раздражение тканей, образование болезненного инфильтрата, гипотензию, аллергические реакции.

Помимо вышеперечисленных средств, для купирования рвоты могут быть использованы нейролептики из класса бутирофенонов *галоперидол*, *дроперидол* и др. Существенной является лекарственная форма применяемых препаратов – они должны вводиться парентерально.

После облучения в дозах 10–20 Гр у пораженных развивается кишечная форма ОЛБ. В этих случаях уже в период первичной реакции на первый план начинают выступать симптомы поражения кишечника – так называемого раннего первичного лучевого гастроэнтероколита. При этом рвота принимает характер многократной и неукротимой. Появляются сильные боли в животе и мучительные тенезмы, развивается диарея, иногда парез желудка и кишечника. Общая слабость может достигнуть выраженной адинамии. Комплекс неотложной помощи при таких состояниях складывается в основном из средств борьбы с рвотой, диареей, обезвоживанием организма, а также из препаратов, поддерживающих функцию сердечно-сосудистой системы.

Для противорвотной терапии целесообразно комбинированное введение антиэметиков различных классов, например латрана (зофрана), дексаметазона, фенотропина, метоклопрамида, дексаметазона и лоразепаме.

Для купирования диареи используют М-холинолитик метацин, лоперамид (имодиум) и дипидолор.

**Метацин** обладает периферическим М-холинолитическим свойством, превосходящим атропин и спазмолитин. Для купирования постлучевой диареи препарат вводится внутримышечно в виде 0,5–2,0 мл 0,1 % раствора.

**Лоперамид** (имодиум) оказывает выраженное ингибирующее действие на диарею различной, в том числе и лучевой этиологии. Препарат принимают в дозе 4 мг (2 капсулы).

**Дипидолор** (пиритрамид) для купирования диареи вводят внутримышечно в дозе 15 мг (2 мл 0,75 % раствора). При необходимости проводят повторное введение препарата (через 2–3 ч) в уменьшенной дозе (5–10 мг).

В крайне тяжелых случаях, сопровождающихся профузным поносом, признаками обезвоживания организма и гипохлоремии, целесообразно внутривенное введение **10 % раствора хлорида натрия** или **5 % раствора глюкозы**. С целью дезинтоксикации показаны также трансфузии низкомолекулярного поливинилпирролидона, полиглюкина или реополиглюкина. При сердечно-сосудистой недостаточности используют мезатон, нордреналин, коргликон, строфантин и др.

Еще более тяжелое состояние больных, требующее неотложных вмешательств медицинского персонала, имеет место при токсемической форме ОЛБ. Сразу после облучения у таких пораженных появляются неукротимая рвота, диарея, возможен коллапс. Затем развиваются прогрессирующие неврологические расстройства: сумеречное сознание, дезориентация, атаксия, адинамия, головокружение, потеря сознания, клонические и тонические судороги, а на заключительном этапе – нарушение дыхания. Таким пораженным проводят симптоматическую терапию, направленную, прежде всего, на купирование болевого синдрома, коррекцию водно-электролитного баланса и т.п.

Самой тяжелой формой лучевого поражения от внешнего облучения является церебральная форма ОЛБ. Наиболее ранним проявлением этой формы является синдром ранней преходящей недееспособности (РПН), характеризующийся развитием в течение нескольких минут после облучения коллаптоидного состояния, резчайшей слабости, атаксии, судорог. Через 10–45 мин основные проявления РПН проходят, сменяясь временным улучшением состояния.

Для профилактики РПН-синдрома возможно применение ингибиторов АДФ-рибозилирования, к числу которых относится ретроингибитор (конечный продукт) этого процесса – никотинамид, его структурные аналоги и их производные (бензамид, 3-аминобензамид, алкил- и ацил-аминобензамиды), а также производные пурина (аденин, кофеин, теofilлин и др.). Для достижения эффекта эти вещества должны применяться в дозах не менее 10 мг на 1 кг массы тела. В частности, прием препарата **никотинамид** с целью профилактики развития РПН-синдрома рекомендован в дозе 500 мг (10 таблеток по 0,05 мг).

К сожалению, прием этих препаратов, хотя и предотвращает временную утрату дееспособности, в конечном итоге не позволяет спасти жизнь облученного в высоких дозах человека. При развитии церебральной формы ОЛБ пострадавшим проводят лишь симптоматическую терапию, направленную, в основном, на облегчение страданий (анальгетики, противорвотные, антидиарейные и противосудорожные средства).

**Средства и методы ранней (экстренной) патогенетической терапии радиационных поражений.** Облученным людям, получившим дозы внешнего облучения свыше 1 Гр, в максимально ранние сроки после радиационного воздействия необходимо начать проведение мероприятий ранней (экстренной) патогенетической терапии радиационных поражений.

Средства ранней (экстренной) патогенетической терапии назначаются в первые часы – сутки после облучения. Их действие направлено, прежде всего, на активацию процессов постлучевой репарации в системе костно-мозгового кровообращения и стимуляцию пролиферативной активности стволовых кроветворных клеток, в результате чего происходит более быстрое восстановление костномозгового кровообращения и, как следствие, повышается выживаемость облученных организмов.

В качестве средств ранней (экстренной) патогенетической терапии могут применяться *иммуномодуляторы* (беталейкин, гепарин, различные вакцины, продигозан и др.) и *стимуляторы регенерации* (дезоксинат, деринат, рибоксин и др.). Среди лекарственных препаратов практическое значение имеют беталейкин (рекомбинантный интерлейкин-1 $\beta$  человека) и дезоксинат.

В частности, в течение первых 15 мин – 1 ч после облучения пораженным необходимо подкожно ввести 1 мл **беталейкина** (лиофилизированный препарат, содержащийся в ампуле в дозе 1 мкг, развести изотоническим раствором хлорида натрия). Для проведения ранней терапии радиационных поражений можно также использовать **дезоксинат**, который следует вводить однократно внутримышечно или подкожно в объеме 15 мл (75 мг активного вещества) 0,5 % раствора не позднее 24 ч после облучения.

Еще одним и весьма эффективным направлением ранней терапии радиационных поражений является использование средств и методов, способствующих иммобилизации радиотоксинов, их разбавлению и ускорению элиминации. С этой целью в условиях клиники применяют *плазмозаменители-детоксикаторы* на основе декстрана, белковых гидролизатов, аминокислот, поливинилового спирта и поливинилпирролидона, а также различные виды *экстракорпоральной сорбционной детоксикации* – гемосорбцию, плазмаферез, лимфосорбцию и др.

В частности, в течение первых суток после облучения пораженным, получившим дозы облучения свыше 1 Гр, показано внутривенное введение плазмазамещающих растворов – **гемодеза, аминокдеза, глюконеодеза, по-**

*лиглюкина, поливисолина* или *изотонического раствора хлорида натрия*. Высокую эффективность в качестве средства борьбы с постлучевой токсемией показала и процедура *плазмафереза* – трансфузиологического вмешательства, предусматривающего извлечение плазмы и возвращение в кровотоки форменных элементов крови (при этом вместе с плазмой удаляются токсические метаболиты, антигены, аутоиммунные комплексы, а функциональная активность клеток крови, в частности, системы фагоцитирующих мононуклеаров, увеличивается).

В качестве средств ранней терапии в первые часы после облучения весьма перспективно использование средств детоксикации перорального применения – *неселективных энтеросорбентов*. Известно, что уже в первые часы–сутки после облучения увеличивается поступление эндотоксинов грамотрицательной микрофлоры из кишечника в порталный кровоток и печень. *Активированный уголь, смектит диоктаэдрический, угольный сорбент ВУГС, полиметилсилоксан* и другие энтеросорбенты существенно уменьшают выраженность пострadiационных нарушений функций кишечника, ускоряют выведение из организма токсических веществ гистиогенного и бактериального происхождения, повышая, в итоге, выживаемость пострадавших от облучения.

### 6.5. Средства лечения острой лучевой болезни

Наиболее тяжелым вариантом радиационных поражений от внешнего облучения является острая лучевая болезнь (ОЛБ).

ОЛБ – это заболевание, возникающее вследствие кратковременного общего относительно равномерного  $\gamma$ - или  $\gamma$ -нейтронного облучения в дозах 1 Гр и выше. ОЛБ характеризуется совокупностью поражений многих органов и тканей и нарушением процессов физиологической репарации, что проявляется в формировании определенных синдромов. К числу основных радиационных синдромов относятся костномозговой, кишечный, токсический и церебральный. Первый из них развивается после облучения в дозах от 1 до 10 Гр, второй – в дозах 10–20 Гр, третий – в дозах порядка 20–50 Гр, четвертый – свыше 50 Гр. Лечение в изначальном смысле этого слова (т.е. излечению) поддается только костномозговой синдром ОЛБ. При остальных синдромах ОЛБ терапия является, по существу, симптоматической, направленной, главным образом, на облегчение страданий больных.

Судьба облученного организма при костномозговом синдроме ОЛБ определяется, прежде всего, длительностью панцитопении, которая, в свою очередь, зависит от скорости развития восстановительных процессов в кроветворной ткани. Следовательно, исход костномозговой формы ОЛБ в конечном счете определяется величиной сохранившейся после облучения части пула стволовых кроветворных клеток, т.е. от их количества. Даже

после общего облучения в дозе 10 Гр сохранившие жизнеспособность стволовые клетки способны, в принципе, обеспечить восстановление кроветворения. Восстановление числа функциональных клеток начинается через весьма длительный промежуток времени. Это время требуется для того, чтобы из малого числа оставшихся стволовых клеток в результате ряда гомоморфогенетических делений образовался пул такого размера, который бы позволил осуществить выход части стволовых клеток в дифференцировку с образованием морфологически распознаваемых клеток-предшественников различных ростков кроветворения. Именно эти клетки-предшественники и будут, в свою очередь, являться источником для клеток пролиферирующего, созревающего и функционального пулов. Однако облученный организм часто не успевает «дождаться» нарастания числа клеток в крови и гибнет обычно в результате развития инфекционных осложнений (вследствие недостатка в периферической крови лимфоцитов и нейтрофилов) или кровотечений (определяемых, главным образом, выраженной тромбоцитопенией). Медикаментозные препараты позволяют продлить период, в течение которого организм продолжает жить, несмотря на минимальное число функциональных клеток в периферической крови, до той поры, пока не проявится регенерация кроветворения. Именно в этом и состоит главная задача применения лечебных средств комплексной терапии костномозгового синдрома ОЛБ, которые подразделяются на средства и методы:

- лечения инфекционных осложнений;
- профилактики и лечения интоксикации;
- терапии геморрагического синдрома и анемии;
- стимуляции восстановления гемопоэза.

**Средства профилактики и лечения инфекционных осложнений.** Обычно от момента лучевого воздействия до развития агранулоцитоза и обусловленных им инфекционных осложнений ОЛБ проходит не менее 1–2 нед. Этот период активно используется для осуществления профилактических противоинфекционных мероприятий, в основе которых лежат два подхода – изоляция больного от других пациентов и персонала с целью профилактики экзогенной инфекции и деконтаминация (или санация) желудочно-кишечного тракта с целью профилактики эндогенной инфекции (не менее чем за неделю до развития агранулоцитоза).

Наиболее частыми экзогенными возбудителями инфекционных осложнений у облученных людей являются *E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Candida* и другие микроорганизмы. Для профилактики экзогенного инфицирования используются изоляторы различных типов: палаты с ламинарным стерильным потоком воздуха, пластиковые палатки над койкой больного с подачей стерильного воздуха под давлением, обычные палаты с тамбуром и туалетом, с обеззараживанием воздуха ультрафиолетовыми лампами или другие помещения, обеспечивающие организацию асептиче-

ского режима (типа Life Island или Sterile Shield). Кожу и волосы больных ежедневно обрабатывают антисептиками, стерильной водой, уделяя особое внимание подмышечным впадинам, паховым областям, естественным отверстиям. Утром, вечером, перед сном, а также до и после каждого приема пищи производят полоскание рта и носоглотки дезинфицирующими растворами. По возможности сокращается количество внутривенных, внутримышечных и подкожных инъекций. При входе в палату обслуживающий персонал надевает стерильные халаты, марлевые повязки или респираторы, специальную обувь, обработанную 1 % раствором хлорамина. Инструменты, используемые в стерильных палатах, не выносятся из них и стерилизуются после каждого употребления. Обязательной стерилизации в 70 % спирте подвергаются также термометры и стетоскопы. Показано, что содержание больных с агранулоцитозом в асептических условиях в 10 раз и более снижает частоту инфекций верхних дыхательных путей и легких.

Эндогенным источником инфекционных осложнений в облученном организме является аутофлора мест естественного обитания микроорганизмов (полость рта, миндалины, желудочно-кишечный тракт, в меньшей степени – поверхность кожи, верхних дыхательных путей и мочевыделительной системы). Спектр возбудителей эндогенной инфекции достаточно широк и включает кишечную и паракишечную палочки, энтерококк, стафило- и стрептококки, синегнойную палочку и другие микроорганизмы. Система профилактических мероприятий по борьбе с эндогенной микрофлорой включает, прежде всего, санацию очагов инфекции (удаление гранулематозных зубов, лечение хронических заболеваний с инфекционным компонентом и т.д.) и подавление потенциально-патогенной микрофлоры.

Основным компонентом профилактики эндогенной инфекции является подавление кишечной микрофлоры невсасывающимися антибиотиками. Для тотальной деконтаминации (стерилизации) желудочно-кишечного тракта используются *ристамицин, канамицин, полимиксин, гентамицин, нистатин, таривид* в различных комбинациях. С их помощью удается добиться стерильных посевов кала на 5–7-е сутки с начала приема антибиотиков. Гентамицин, ристамицин и другие невсасывающиеся антибиотики наиболее эффективно подавляют рост клостридий, протей, лактобацилл, синегнойной палочки и стрептококка, в меньшей степени – стафилококка и кишечной палочки. Показано, что энтеральная стерилизация с помощью *нистатина* и *бисептола-480* или *невиграмона* значительно снижает частоту инфекционных осложнений у больных с агранулоцитозом в сравнении с контрольным контингентом с такой же продолжительностью и выраженностью миелодепрессии.

Кроме тотальной стерилизации желудочно-кишечного тракта, для профилактики эндогенных инфекционных осложнений ОЛБ предложен метод селективной деконтаминации. Он базируется на концепции стимуляции колонизационной резистентности – природного барьера, образуемого не-

которыми видами анаэробной микрофлоры кишечника и препятствующего (по конкурентному типу) колонизации и чрезмерному росту потенциально патогенных микроорганизмов. Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта, направленная на преимущественное подавление грам-отрицательной патогенной флоры, заключается в профилактическом (за 5–7 сут до прогнозируемого развития агранулоцитоза) назначении *налидиксовой кислоты* (невиграмона) или *триметоприма* (бисептола-480). Для элиминации дрожжей и грибов используют *амфотерицин В*, *нистатин* или *дифлюкан*.

Следует иметь в виду, что прием большой дозы бисептола может вызывать нежелательные побочные эффекты, в частности, развитие тромбоцитопении и мегалобластической анемии. Указанное побочное действие можно предотвратить назначением *фолиевой кислоты* (6–10 мг/сут).

Лечение инфекционных осложнений ОЛБ с помощью, главным образом, антибиотиков широкого спектра действия начинают либо за несколько дней до прогнозируемого развития агранулоцитоза (так называемая превентивная терапия), либо при появлении первых клинических признаков инфекции. Хотя убедительных доказательств в пользу того или иного срока начала антибиотикотерапии и не имеется, превентивное лечение инфекционных осложнений считается предпочтительным, так как в период абсолютного агранулоцитоза (число нейтрофилов менее  $0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ) начало развития инфекционного процесса может быть пропущено из-за позднего проявления его симптомов.

К наиболее частым клиническим проявлениям инфекционных осложнений в периоде разгара ОЛБ относится фолликулярная или лакунарная ангина, однако не исключены и такие осложнения, как пневмония, эзофагит, энтероколит, перфоративная язва кишечника, сепсис и др. Как локальные (пневмония, флебиты, ангина и др.), так и генерализованные (сепсис) формы инфекционных осложнений могут вызываться самыми различными возбудителями – бактериями, вирусами, грибами, простейшими, идентификация которых требует повторных посевов крови, мочи, кала, со слизистых оболочек и т.д. В то же время, эти осложнения настолько опасны для жизни больных, что антибиотикотерапию необходимо начинать, не дожидаясь выделения возбудителя. С этой целью при повышении температуры тела более  $38^{\circ}\text{C}$  используются так называемые эмпирические схемы (без выделения и определения чувствительности возбудителя) антибиотикотерапии, включающие наиболее активные препараты широкого спектра действия (не менее двух) в больших или максимально переносимых дозах.

К концу 1990-х годов, на основании опыта лечения пациентов новыми антибиотиками, но без изменения подходов к лечению (использование противогрибковых антибиотиков, противовирусных препаратов, иммуноглобулинов и т.д.), была разработана следующая схема лечения (добавление антибиотиков без отмены предыдущей терапии):

- сначала в лечении используют аминогликозиды и цефалоспорины III поколения (например *цефтазидим*);

- при отсутствии положительного клинического эффекта в течение 24–36 ч (температура тела не снижается, появляются озноб, новые инфекционные очаги и т.д.) добавляют *имипенем*;

- если положительный эффект вновь отсутствует, добавляют *меропенем*, а при подозрении на инфицирование стафилококками – *ванкомицин*;

- если лихорадка продолжается или усугубляется, вместо цефалоспоринов III поколения назначают цефалоспорины IV поколения или *линезолид* (новый антибиотик из группы оксазолидинов, превосходящий по эффективности ванкомицин и некоторые другие антибиотики).

Для профилактики грибковой инфекции на всех этапах лечения используют *интраконазол*, вирусной – *зовиракс*.

Естественно, что эти схемы превентивного лечения не исключают использование антибиотиков других групп, таких как пенициллины, макролиды и т.д. Подобная схема и за рубежом является базовой при лечении больных с глубокой миелодепрессией.

В настоящее время предпочтение отдается эмпирической схеме, включающей назначение *имипенема* (тиенама) по 500 мг 4 раза/сут внутримышечно, а в тяжелых случаях и внутривенно, или цефалоспоринов III поколения – *цефотан*, *клафоран*, *цефизокс* (их средняя суточная доза составляет 4 г, максимальная – до 6–12 г, вводятся внутримышечно или внутривенно). Одновременно с ними применяются противогрибковые антибиотики *амфотерицин-В* (фунгизон) из расчета 1,5–3 мг/кг массы тела в сутки внутривенно или *флуконазол* – 200–400 мг/сут в виде 0,2 % раствора внутривенно. Дополнительно к этому обязательны ежедневные ингаляции флуконазола по 40 мг, а также внутривенное введение противовирусного препарата *зовиракса* (ацикловира) по 10 мг/кг массы тела в сутки. При возникновении вирусной инфекции доза зовиракса увеличивается до 15–20 мг/кг массы тела в сутки и дополнительно назначается *иммуноглобулин G* по 0,5–1,0 мг/кг массы тела ежедневно. Возможно также применение полусинтетических пенициллинов и макролидов, но следует, по возможности, избегать назначения аминогликозидов из-за характерной для них токсичности.

Обычно эмпирическую антибиотикотерапию продолжают не менее 2 сут и, если она успешна, проводят вплоть до восстановления миелопоэза. Неэффективность проводимой терапии может быть связана либо с небактериальной природой инфекционного агента (грибы, вирусы), либо с суперинфекцией. Во всех случаях неэффективности антибиотикотерапии обычно придерживаются принципа «добавления» новых препаратов без отмены предыдущих с обязательной оценкой эффективности и токсичности используемых средств по данным клинического наблюдения, анализов крови и мочи.

После идентификации возбудителя инфекции с учетом его чувствительности к лекарственным средствам начинают направленную (специфическую) антибиотикотерапию. Идентификацию микрофлоры целесообразно проводить не менее 3 раз/нед. При выявлении признаков цитомегаловирусной инфекции определяют титр антител в крови в динамике; диагноз герпетической инфекции вначале обосновывают клинически, а затем по цитологическим признакам.

При тяжелых стафилококковых процессах введение антибиотиков целесообразно сочетать с применением *антистафилококковой плазмы* (внутривенно по 20 мл однократно) и *антистафилококкового  $\gamma$ -глобулина* (внутримышечно до 1,5 мл однократно). В особо тяжелых случаях, рефрактерных к антибиотикотерапии, показано введение *лейкоцитной массы* в количестве, соответствующем суточной продукции нейтрофилов костным мозгом (более  $5 \cdot 10^{10}$  клеток). Для уменьшения побочного действия антибиотиков назначают антигистаминные средства (димедрол, супрастин, тавегил), витамины С, Р, РР и группы В, фолиевую и пантотеновую кислоту.

В лечении инфекционных осложнений, помимо различных системных антибиотиков, значимую роль играют средства местного действия. В частности, при орофарингеальном синдроме, помимо общей антибиотикотерапии, применяют антисептические средства: орошение 1–2 % раствором *перекиси водорода*, 0,2 % раствором *фурацилина*, 20 % спиртовым раствором *прополиса* и т.д. Тщательное местное лечение позволяет резко уменьшить обсемененность слизистых оболочек, вплоть до полной их стерилизации. Для предупреждения развития лекарственной резистентности микроорганизмов антисептики меняют один раз в неделю. При развившемся кандидозе ротовой полости применяют полоскание рта и горла раствором *леворина* (1 : 500) или ингаляции *леворина-натрия* по 15–20 мин 3 раза/сут (содержащиеся во флаконе 200 000 ЕД сухого вещества растворяют в 5 мл воды). Применяют также обработку пораженных участков раствором буры с глицерином, *декамин* (карамель по 0,00015 г) по 1–2 карамели под язык или за щеку до полного рассасывания через каждые 4 ч, *миконазол* (2 % гель) по  $\frac{1}{2}$  дозированной ложечки 4 раза/сут. В лечении вирусного афтознонекротического стоматита, помимо препарата системного действия зовиракса, местно применяют *алписарин* (2 % мазь) и *хелепин* (1 % мазь), *интерферон*. Их наносят на слизистые оболочки полости рта 2–6 раз/сут.

Одной из частых локализаций инфекционных осложнений бывает промежность, особенно область заднего прохода, где нередко в условиях гранулоцитопении нарушается целостность слизистой оболочки. В этом случае раневую поверхность промывают раствором *фурацилина* или слабым раствором *граммицидина* (5 мл грамицидина на 1 л воды), вводят свечи с *левомицетином*. Для обезболивания применяют мази с *календулой* или *димексидом*, свечи с *анестезином*.

В случаях некротической энтеропатии возникает необходимость в проведении энтеральной стерилизации (деконтаминации). С этой целью назначают малоадсорбируемые антибиотики: **канамицин** (внутри 2–4 г/сут), **ристомицин** (внутри 2 000 000 ЕД/сут) вместе с **нистатином** (внутри  $5-6 \cdot 10^6$  ЕД/сут) или **дифлюканом** (внутри по 150–200 мг/сут). Комбинированное использование нистатина, бисептола-480 или невигамона существенно снижает содержание *E. coli* в содержимом кишечника.

Кроме того, при первых признаках некротической энтеропатии немедленно назначают полное голодание. Разрешается только питье кипяченой воды, не провоцирующей желудочную и панкреатическую секрецию, а также желчеотделение. В тяжелых случаях диспепсии, развивающемся обезвоживании, анорексии и резком снижении массы тела переходят на парентеральное питание с использованием глюкозы, смеси аминокислот, альбумина, жировых эмульсий и белковых гидролизатов. С целью поддержания водно-электролитного баланса при профузных поносах внутривенно вводят 500–1000 мл изотонического раствора хлорида натрия.

По мере стихания клинических проявлений энтероколита постепенно переходят на энтеральное питание, увеличивая вначале частоту приемов пищи, затем ее объем и, наконец, энергетическую ценность (количество белков – 110–120 г, жиров – 50 г, углеводов – 340 г, общая энергетическая ценность –  $105 \cdot 10^5$  Дж).

Для улучшения процесса пищеварения и снятия спазмов назначаются ферментативные препараты (**панкреатин, панзинорм, фестал, дигестал**), спазмолитики (**папаверин, баралгин**), вяжущие и обволакивающие средства (**карбонат кальция, препараты висмута**). Всем больным следует давать ацидофильно-дрожжевые молочные продукты, способствующие нормализации состава кишечной микрофлоры, пектиновые вещества (кисели, ягодные компоты с мякотью), улучшающие процессы всасывания и перистальтику, а также продукты, содержащие ненасыщенные жирные кислоты (арахидоновую, линолевую, линоленовую), способствующие усилению процессов регенерации. Включение в диету растительных масел смягчает выраженность кишечных расстройств.

**Средства и методы дезинтоксикационной терапии.** При радиационном воздействии нарушается проницаемость слизистых оболочек и стенок сосудов кишечника, результатом чего является «лучевой эндотоксикоз» – избыточное поступление из кишечника в кровь, лимфу, органы и ткани токсичных продуктов бактериального происхождения. Особенно существенную роль в отягощении состояния облученного организма играет эндотоксин – липополисахаридный компонент мембран грамотрицательных бактериальных клеток, высвобождающийся после лечения грамотрицательной инфекции антибиотиками. Этот эндотоксин является мощным индуктором провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, факторов некроза опухолей и др.), играющих важную роль в патогенезе сепсиса.

В соответствии с современными представлениями, эндотоксикоз – аутокаталитический процесс, в ходе которого попадающие в кровото- и лимфоток токсины микробного происхождения (липополисахариды и другие компоненты клеточных оболочек микроорганизмов, протеолитические ферменты, неспецифические продукты обмена и распада бактерий и т.д.) индуцируют реакции, приводящие, в конечном итоге, к «самоотравлению» организма. Именно эндотоксикоз является основной причиной развивающихся в период разгара ОЛБ (особенно при крайне тяжелых ее формах или комбинированных радиационных поражениях) нарушений микроциркуляции, дыхания и кровообращения, описываемых как респираторный дистресс-синдром, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), гепаторенальный синдром.

В настоящее время в клинической практике наиболее широко используются средства и методы борьбы с эндотоксикозом, механизм действия которых связан, главным образом, с предупреждением (уменьшением) воздействия токсинов на органы-мишени путем их связывания, разбавления, удаления из организма и т.д. К числу таких средств и методов относятся детоксикаторы-плазмозаменители гемодинамического, дезинтоксикационного и полифункционального действия, а также экстракорпоральные (эфферентные) методы детоксикации.

Из препаратов-детоксикаторов для лечения радиационного эндотоксикоза применяются плазмозаменители на основе декстрана (полиглюкин, реополиглюкин, реоглюман) и поливинилпирролидона (гемодез, неогемодез, аминоконез, глюконеодез). **Полиглюкин** и другие детоксикаторы гемодинамического действия «разбавляют» токсины и ускоряют их элиминацию из организма. Препараты дезинтоксикационного и полифункционального действия – **гемодез** (6 % раствор поливинилпирролидона), **аминоконез** (смесь поливинилпирролидона, аминокислот и сорбита), **глюконеодез** (смесь поливинилпирролидона и глюкозы), **поливисолин** (смесь низкомолекулярного поливинилового спирта, глюкозы, солей калия, натрия и магния), помимо выраженного гемодинамического эффекта, проявляющегося в улучшении микроциркуляции, лимфооттока и снижении вязкости крови, обладают комплексобразующими свойствами. Это способствует ингибированию процессов перекисного окисления липидов, связыванию и удалению из организма радиотоксинов, стимуляции иммунитета и более благоприятному течению процессов постлучевой репарации.

Из существующих методов экстракорпоральной детоксикации (гемодиализ и другие виды фильтрации, плазмаферез, гемо-, плазмо- и лимфосорбция, преципитационные технологии) в терапии токсико-инфекционных осложнений ОЛБ наиболее подробно изучены гемосорбция и плазмаферез. Процедура **гемосорбции** не лишена побочных эффектов (возможность повышенного тромбообразования, развитие гиповолемии, гипотензии, диспепсических расстройств), что, наряду с достаточно высокой сложностью

ее поведения, ограничивает возможности широкого клинического использования метода при радиационной патологии. Более перспективен в этом плане **плазмаферез** – трансфузиологическое вмешательство, предусматривающее извлечение определенного объема плазмы из кровотока с последующим возвратом форменных элементов крови в сосудистое русло и восполнением удаленной плазмы адекватным количеством донорской плазмы, раствора альбумина или плазмозаменяющих жидкостей. При этом из кровотока удаляются токсические метаболиты, антигены, аутоиммунные комплексы, улучшается состояние системы фагоцитирующих мононуклеаров. Плазмаферез обычно применяют на пике интоксикации, особенно когда она усугубляется местными радиационными поражениями. Наиболее часто этот метод лечения используется у тяжелых больных на 3–5-й неделе после облучения; при этом частичная замена плазмы проводится ежедневно по несколько раз.

В условиях агранулоцитоза поступление в кровь эндотоксинов, высвобождающихся в процессе эффективной бактерицидной терапии (особенно при грамотрицательной инфекции) может вызвать токсический шок, приводящий к летальному исходу. В этом случае мероприятия по спасению жизни больного заключаются в поддержании артериального давления с помощью инфузий плазмозаменителей с **гидрокортизоном** или **преднизолоном**, внутривенного введения **допамина**, восстановлении объема циркулирующей жидкости путем вливания **альбумина**.

С ДВС-синдромом борются путем введения свежезамороженной плазмы с гепарином, а также дезагрегантов. Показаниями к назначению **свежезамороженной плазмы** (из расчета 10–20 мл/кг массы тела) является большой объем поражения кожи и мягких тканей. При местных поражениях преимущественно средней степени тяжести и распространенности до 30–40 % поверхности тела в фазу разгара больные должны ежедневно получать плазму по 0,3–0,5 л/сут. При большей распространенности или более высокой степени тяжести объем плазмы увеличивают до 0,6–1,0 л/сут. Инфузии плазмы сочетают с круглосуточным введением **гепарина** в дозах 500–1000 ЕД/ч (под контролем времени свертывания крови, которое не должно превышать удвоенного нормального). Раннее назначение гепарина и свежезамороженной плазмы позволяет существенно улучшить результаты лечения.

Дезинтоксикационную терапию осуществляют проведением форсированного диуреза (до 0,25 л/ч) с коррекцией объемов вводимых солевых и низкомолекулярных плазмозамещающих растворов. В связи с большой потерей электролитов, в первую очередь ионов  $K^+$ , и дестабилизацией кислотно-основного баланса необходим тщательный регулярный лабораторный контроль (до 2 раз/сут) и поддержание водно-электролитного баланса.

**Средства лечения геморрагического синдрома и анемии.** В механизмах развития пострadiационного геморрагического синдрома ведущее значение принадлежит снижению количества и функции тромбоцитов, ослаблению резистентности кровеносных сосудов за счет изменений эндотелиоцитов и периваскулярной соединительной ткани, а также нарушениям микроциркуляции. Возникающие в связи с агранулоцитозом инфекционные осложнения усугубляют тромбоцитопению и провоцируют развитие геморрагических проявлений ОЛБ.

Поскольку основным патогенетическим фактором в развитии геморрагического синдрома является тромбоцитопения, наиболее эффективным методом его лечения являются трансфузии тромбоцитов. Оптимальным средством для восполнения дефицита тромбоцитарных факторов свертывания является *тромбоцитная масса*, которую получают методом тромбоцитозфереза на сепараторах клеток крови, позволяющих заготовить от одного донора  $1-6 \cdot 10^{11}$  тромбоцитов (минимальное количество вводимой тромбоцитной массы должно составлять не менее  $4 \cdot 10^{11}$  клеток). Показанием для начала трансфузий тромбоцитов является их уровень в крови  $30 \cdot 10^9/\text{л}$  при ОЛБ средней степени тяжести,  $40 \cdot 10^9/\text{л}$  при ОЛБ тяжелой степени и около  $50 \cdot 10^9/\text{л}$  при ОЛБ крайне тяжелой степени. Тромбоцитная масса вводится внутривенно в индивидуально подобранной дозе 3 раза/нед, а в тяжелых случаях при необходимости производят ежедневные и повторные трансфузии в количестве до  $10-12 \cdot 10^{11}$  клеток.

Критерием эффективности тромботрансфузий являются прекращение кровоточивости и прирост числа кровяных пластинок через 1–24 ч после проведения процедуры. По существующим представлениям, для предотвращения геморрагических осложнений необходимо поддерживать количество тромбоцитов в крови больных ОЛБ на уровне, превышающем  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ , а в случае необходимости проведения хирургического вмешательства – выше  $75 \cdot 10^9/\text{л}$ . Желательно использовать тромбоцитную массу, из которой удалены лейкоциты, с тем, чтобы свести до минимума как возможность аллосенсибилизации, так и риск передачи вирусных заболеваний, прежде всего, цитомегаловирусных. С целью предотвращения реакции «трансплантат против хозяина» перед трансплантацией тромбоцитной массы ее облучают в дозах 15–25 Гр (при этом погибают мононуклеарные клетки, присутствующие в крови). В период проведения трансфузий следует избегать назначений аспирина или нестероидных противовоспалительных средств.

Гемостатический эффект способны вызывать также препараты, содержащие фосфатиды и фосфолипиды и обладающие активностью III фактора свертывания тромбоцитов. К ним относятся *эригем*, являющийся источником фосфатидов, изолированных из эритроцитов (вводится внутривенно капельно по 200 мл), а также жировые эмульсии *липовеноз* (10 и 20 %

эмульсия, внутривенно капельно до 200 мл/сут) и *интралипид* (10, 20, 30 % эмульсия, внутривенно капельно 200–330 мл/сут).

Компоненты, поддерживающие антитромботическую активность крови (антитромбин III, пламиноген, физиологические антиагреганты и другие), содержатся также в нативной и свежезамороженной плазме. Ее вводят внутривенно по 300–400 мл ежедневно в течение 3–4 дней.

Снижение фибринолиза крови достигается применением ингибиторов фибринолиза – *эпсилонаминокапроновой кислоты* (ЭАКК) или *амбена* (памба). ЭАКК применяется внутривенно по 100 мл 5 % раствора 2–4 раза/сут, *амбен* – внутривенно по 5 мл 1 % раствора 2 раза/сут. С этой же целью назначают антиферментные препараты: *пантрипин* (15–30 ЕД сухого вещества растворяют в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия или глюкозы, вводят внутривенно капельно), *ингитрил* (способ применения как у пантрипина) или *контрикал* (10 000–20 000 ЕД в 500 мл 5 % раствора глюкозы внутривенно капельно).

Гемостатический эффект дают также препараты, воздействующие на сосудистый гемостаз и снижающие проницаемость сосудистой стенки (дицинон, серотонин и другие). *Этамсилат* (дицинон) увеличивает образование в стенках сосудов мукополисахаридов с большой молекулярной массой и повышает устойчивость капилляров, снижает их проницаемость, активизирует адгезию тромбоцитов и стимулирует образование тканевого тромбопластина. Он вводится внутривенно или внутримышечно в виде 12,5 % раствора по 2–4 мл через каждые 6 ч, а также принимается внутрь по 250–500 мг 4 раза/сут. Серотонин повышает резистентность стенки капилляров, активность факторов протромбинового комплекса и толерантность к гепарину, ускоряет превращение фибриногена в фибрин, стимулирует тромбоцитопоз. Применяется *серотонина адипинат* внутривенно (12 мл 1 % раствора разводят в 100–150 мл изотонического раствора хлорида натрия) или внутримышечно (1 мл 1 % раствора с 5 мл 0,5 % раствора новокаина) 2 раза/сут. *Адроксон* оказывает гемостатическое действие при капиллярных кровотечениях, возникающих при повышенной проницаемости стенок капилляров. Назначается внутримышечно или под кожу по 1 мл 0,025 % раствора до 4 раз/сут или местно (обильно смоченная салфетка). Укрепление сосудистой стенки достигается также применением *аскорбиновой кислоты, рутина, аскорутина* в обычных дозах. При кровотечениях из носа и раневых поверхностей местно назначают активаторы коагуляции *тромбин* (содержащиеся во флаконе 124 ЕД тромбина растворяют в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия и смачивают раствором салфетки и тампоны) и *фибриноген* в форме пленки фибриновой изогенной или гемостатической губки.

Используют также полоскания 3 % *перекисью водорода* и аппликации повышающими агрегацию тромбоцитов марлевыми тампонами, смоченными 5 % раствором ЭАКК. Анемию при острой недостаточности костно-

мозгового кроветворения можно полностью купировать инфузиями **эритроцитной массы**, при этом целесообразно переливать отмытую или размороженную массу, подобранную не только по антигенам АВ0 и резус-фактору, но и другим эритроцитарным антигенам. Для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» все компоненты переливаемой донорской крови рекомендовано предварительно облучать в дозе 25 Гр, а также отделить от них лейкоциты (если это возможно).

Объем вводимой эритроцитной массы (при средней концентрации эритроцитов в ней  $6-6,5 \cdot 10^{12}/л$ ) определяется выраженностью анемии. При средней степени вводится 0,2–0,3, при тяжелой – 0,5–0,8 л эритроцитной массы в сутки. В период максимальной выраженности анемии введение эритроцитной массы повторяют 3–5 раз в неделю. Такой ритм введения эритроцитной массы чаще всего позволяет удерживать уровень эритроцитов в крови, не допуская его снижения ниже  $2,0-2,5 \cdot 10^{12}/л$ , что соответствует средней тяжести степени анемии.

**Средства и методы лечения лучевой миелодепрессии (агранулоцитоза).** Основное предназначение этих средств и методов – предотвращение или снижение выраженности миелодепрессии и ускорение восстановления гранулоцитарного роста гемопоэза. В настоящее время существуют три подхода к терапии костномозгового синдрома:

- использование гемопоэтических ростовых факторов (цитокинов);
- трансплантация аллогенного костного мозга (ТАКМ);
- трансфузия стимулированных цитокинами аллогенных стволовых клеток периферической крови.

*Гемопоэтические ростовые факторы (цитокины).* Наиболее перспективным представляется лечение ОЛБ с помощью препаратов гемопоэтических ростовых факторов или цитокинов, регулирующих в организме пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток-предшественников, начиная с полипотентной стволовой клетки.

В настоящее время для лечения костномозгового синдрома ОЛБ предложены препараты *гранулоцитарного* (Г-КСФ) и *гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов* (ГМ-КСФ). Среди препаратов Г-КСФ наибольшее распространение получили **нейпоген** и **филграстим**, среди препаратов ГМ-КСФ – **лейкомакс** и **молграмостим**. Их введение рекомендовано, прежде всего, больным, у которых предполагается развитие агранулоцитоза, при этом препараты предпочтительнее назначать до развития нейтропении и возникновения инфекционных осложнений (от 24 до 72 ч с момента облучения). Эффективность гемопоэтических ростовых факторов проявляется в значительном укорочении периода агранулоцитоза, уменьшении его выраженности, увеличении функциональной активности нейтрофилов, снижении тяжести инфекционных осложнений ОЛБ.

Больным с прогнозируемым агранулоцитозом препараты Г-КСФ и ГМ-КСФ рекомендовано вводить в следующих дозах (подкожно или внутривенно):

- *нейпоген, филграстим* (препараты Г-КСФ): по 2,5–5,0 мкг/кг ( $100\text{--}200\text{ мкг/м}^2$ )/сут;

- *лейкомакс, молграмостим* (препараты ГМ-КСФ): по 5–10 мкг/кг ( $200\text{--}400\text{ мкг/м}^2$ )/сут.

Введение препаратов гемопоэтических ростовых факторов должно продолжаться в виде последовательных ежедневных инъекций до того момента, когда количество нейтрофилов в крови возрастет до  $10 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Другая группа цитокинов, включающая фактор стволовой клетки (кит-лиганд) и, по некоторым данным, интерлейкин-1 (беталейкин), оказывает стимулирующее влияние непосредственно на стволовые кроветворные клетки. В экспериментальных исследованиях показано, что введение этих препаратов в скрытом периоде ОЛБ также может оказывать определенное позитивное действие на течение костномозгового синдрома, в частности, в отношении темпа восстановления нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов крови.

В настоящее время рассматривается возможность использования некоторых цитокинов для ускорения восстановления уровня тромбоцитов в крови. Среди них – *тромбопоэтин* (мегакариоцитарный фактор роста и развития), *синтокин* (синтетический агонист интерлейкина-3), *беталейкин* (рекомбинантный интерлейкин- $1\beta$  человека), препараты интерлейкина-6, интерлейкина-11, эритропоэтина и др. Лечение такими препаратами рекомендовано проводить больным, у которых началось интенсивное восстановление гранулоцитарного ростка, но сохраняется потребность в трансфузии тромбоцитов. Длительность курса цитокинотерапии составляет 2–3 нед с последующим наблюдением в течение 1–2 нед.

Принципиальная возможность успешного сочетания препаратов ГМ-КСФ и интерлейкина-3 была продемонстрирована в клинике Института биофизики Минздрава РФ при лечении двух больных с костномозговым синдромом ОЛБ крайне тяжелой степени. Стимуляция гемопоэтическими факторами чувствительных к ним клеток аллогенного трансплантата в первом случае привела к ранней и полной репарации кроветворения: нейтрофилы достигли уровня  $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$  уже через 10 дней после пересадки костного мозга. Во втором случае после общего относительно равномерного  $\gamma$ -облучения в дозе 15 Гр при лечении комбинацией интерлейкина-3 и ГМ-КСФ без трансплантации аллогенного костного мозга также наблюдали восстановление гранулоцитопоэза. Введение гемопоэтических факторов позволило сократить период абсолютного агранулоцитоза: нейтрофилы появились на 21–23-и сутки и к 47-му дню достигли уровня  $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ . Стимулирующий эффект оказался временным и исчез через 3 нед после отмены интерлейкина-3 и ГМ-КСФ. Следует отметить и то, что использован-

ный комплекс гемопоэтических ростовых факторов не оказал влияния на состояние эритро- и тромбопоэза, а также не смог предотвратить наступления летального исхода, вызванного развитием лучевого пневмонита, осложнившегося повторными эпизодами легочной инфекции.

*Трансплантация аллогенного костного мозга.* В многочисленных экспериментальных исследованиях показано, что если в организм, облученный в смертельной дозе, ввести совместимые жизнеспособные костномозговые клетки, трансплантат приживается: костный мозг реципиента заселяют введенные кроветворные (в том числе стволовые) клетки, за счет которых восстанавливается кроветворение. В результате этого ослабляются клинические проявления ОЛБ и часто удается предотвратить смертельный исход.

Максимальный эффект от подобной процедуры у человека удается получить при трансплантации костного мозга от однойцевой близнеца или собственного костного мозга, взятого перед облучением и сохранившего в результате консервации жизнеспособность. В литературе описаны положительные результаты пересадки аутологичного костного мозга предварительно облученным с терапевтической целью в смертельной дозе больным лейкозом, апластической анемией, а также при лечении осложнений лучевой и химиотерапии.

Положительное действие на течение костномозгового синдрома может оказывать и ауотрансплантация костного мозга, взятого из экранированных во время облучения участков. Предпосылками для возможности проведения подобной процедуры является тот факт, что при резко неравномерном облучении ауотрансплантация из малооблученных сегментов скелета теоретически могла бы привести к так называемому «расселению» предшественников и увеличению объема активной гемопоэтической ткани. Однако практическая эффективность этого способа трансплантации костного мозга обычно невелика, так как спонтанная регенерация гемопоэза в более облученных зонах чаще всего идет более быстрым темпом, чем приживание и развитие клеток-предшественников ауотрансплантата, взятого из необлученного участка.

В ряде исследований показано, что положительный эффект при абсолютно летальных дозах облучения может оказывать и пересадка чужеродного или аллогенного костного мозга. Теоретическими предпосылками возможности выполнения этой процедуры является то обстоятельство, что в результате глубокого подавления у реципиента механизмов иммунологической защиты пересаженные клетки приживаются, и создается радиационная «химера» – организм, в котором сосуществуют клетки двух генотипов (кроветворная ткань представлена клетками, происходящими от донора). Однако достаточно часто такое состояние чревато развитием в последующем иммунологической реакции типа «трансплантат против хозяина», так как продуцируемые пересаженной кроветворной тканью иммуноком-

петентные клетки донора активно реагируют против антигенов хозяина, и развивающийся иммунологический конфликт приводит организм к гибели на фоне восстановившегося собственного миелоидного кроветворения.

В связи с этим показания для применения трансплантации аллогенного костного мозга (ТАКМ) довольно ограничены, главным образом, из-за высокого риска возникновения реакции «трансплантат против хозяина». Кроме того, серьезными осложнениями ТАКМ являются аспергиллез и веноокклюзионная болезнь. ТАКМ не рекомендована при облучении в дозах менее 10 Гр, при неравномерном  $\gamma$ -нейтронном воздействии, сочетанном или внутреннем облучении. Должны быть также полностью исключены гаплоидентичные трансплантации, вызывающие особо тяжелые реакции типа «трансплантат против хозяина». HLA-идентичные пересадки (или от полностью совместимых доноров–сисбсов) аллогенного костного мозга с наименьшим риском могут быть использованы при равномерном облучении в диапазоне от 10 до 15 Гр.

Для увеличения вероятности приживания аллогенного костного мозга и снижения риска реакции «трансплантат против хозяина» рекомендованы различные подходы: иммунодепрессия реципиента с помощью циклоспорина А, метотрексата или антилимфоцитарного глобулина, предварительное удаление Т-клеток из донорского костного мозга, введение реципиенту до процедуры ТАКМ и/или после нее цитокинов (препаратов Г-КСФ или ГМ-КСФ), сочетанное использование аллогенных клеток костного мозга и стволовых клеток периферической крови, трансплантация аллогенного костного мозга, взятого от донора, примированного гемопоэтическими ростовыми факторами.

Оптимальные сроки проведения ТАКМ окончательно не определены. Судя по экспериментальным данным, ТАКМ целесообразно проводить в течение первых 3–5 сут после облучения, т.е. в условиях ранней лимфопении. Отсрочка процедуры ТАКМ на более поздние сроки связана с необходимостью проведения иммуносупрессивной терапии облученного (антилимфоцитарные сыворотка или  $\gamma$ -глобулин, массивные дозы глюкокортикоидов и другие процедуры). Жертвам Чернобыльской катастрофы ТАКМ проводили в первые 1–2 нед после облучения (4–13 сут). Оптимальное количество миелокариоцитов в трансплантате составляет от 10 до  $15 \cdot 10^9$  клеток.

Процедура отбора донора для ТАКМ включает определение групповой (AB0) и резусной совместимости, выявление иммунных антиэритроцитарных антител, уровня изосенсибилизации, проведение перекрестной лимфоцитотоксической пробы с целью выявления у реципиента антител донорской специфичности. Серологическое определение трансплантационных антигенов системы HLA-ABC проводится стандартным лимфоцитотоксическим методом с использованием антисывороток отечественного и зарубежного производства. Окончательное заключение об идентичности костного мозга донора и реципиента проводится на основании результатов

реакции бласттрансформации в смешанной культуре лимфоцитов, при этом определяется совместимость по HLA-D-антигенам с обязательным типированием по DR- и DQ-локусам.

*Трансфузия стимулированных цитокинами аллогенных стволовых клеток периферической крови.* В настоящее время интенсивно изучаются два направления трансплантации стволовых клеток периферической крови: обычная трансфузия аллогенных стволовых клеток и переливание клеток, мобилизованных (примированных) гемопоэтическими ростовыми факторами. Оба эти метода испытаны, главным образом, в онкогематологии. Показано, что трансплантация аллогенных стволовых клеток периферической крови, примированных ростовыми факторами, способствует более быстрому восстановлению уровня гранулоцитов и тромбоцитов, чем трансплантация костномозговых клеток, взятых в состоянии покоя, и сравнима с эффектом пересадки примированных факторами роста миелокариоцитов.

Следует отметить, что мобилизованные цитокинами клетки периферической крови содержат не только стволовые клетки, но и большое количество коммитированных предшественников. Предполагается, что последние обеспечивают раннюю (непродолжительную) стадию приживления трансплантата, тогда как стволовые клетки влияют на более позднюю фазу длительного приживления.

Риск отторжения трансплантата стволовых клеток периферической крови может быть существенно снижен путем селекции CD34<sup>+</sup>-клеток с помощью иммуносорбирующих колонок (при этом одновременно достигается как обогащение трансплантата CD34<sup>+</sup>-клетками, так и истощение запаса Т-клеток). Для стойкого приживления необходимо введение облученному от 2 до  $5 \cdot 10^6$  стволовых клеток периферической крови, при этом расчетная величина аллогенных CD34<sup>+</sup>-клеток составляет  $5-10 \cdot 10^6$  клеток/кг (это может быть достигнуто с помощью двух процедур афереза).

Сроки проведения трансплантации стволовых клеток периферической крови такие же, как и для ТАКМ. Для мобилизации стволовых клеток обычно используют препараты Г-КСФ (в частности, филграстим) в дозах 2–16 мкг/кг · сут. Более высокие дозы вводят в два этапа подкожно 2 раза/сут в течение 5–6 сут. Лейкаферез проводят, начиная с 5-х суток введения Г-КСФ, дважды в течение двух последующих суток.

#### **Общая тактика лечебных мероприятий при острой лучевой болезни.**

Объем и содержание лечебных мероприятий при ОЛБ существенно различаются в зависимости от степени тяжести и формы лучевой болезни. В свою очередь, клиническая форма ОЛБ и тяжесть проявлений ее синдромов зависят, прежде всего, от величины и распределения поглощенных доз, которые формируются мощностью излучения, временем воздействия и геометрией облучения. В каждом конкретном случае они могут значительно различаться даже среди пораженных из одного очага. В связи с этим важен дифференцированный подход к определению необходимого

объема медицинской помощи для каждого пациента и/или для выделенной группы больных, имеющих сходные дозовые нагрузки и клиническую картину ОЛБ.

Одним из условий, определяющих успешность лечения, является правильное проведение медицинской сортировки. Медицинская сортировка при массовых радиационных поражениях (применение ядерного оружия, масштабные радиационные аварии и пр.) по времени выполнения мероприятий, их характеру и персоналу, их выполняющему, условно подразделяется на два этапа.

В ходе первого этапа по проявлениям первичной реакции на облучение дозиметрической службой выявляются лица, подлежащие эвакуации, и выполняется их эвакуация из зоны аварии. Экстренная эвакуация выполняется в порядке оказания само- и взаимопомощи самими пострадавшими или персоналом аварийно-спасательных формирований и завершается размещением пораженных в зоне временной эвакуации. На этом же этапе выполняются мероприятия первой медицинской помощи по жизненным показаниям: например, устранение угрозы асфиксии при тяжелой (неукротимой) рвоте, остановка кровотечений или купирование болевого шока при комбинированных радиационных поражениях, проведение санитарной обработки при загрязнении кожных покровов и слизистых оболочек радионуклидами и т.д.

Второй этап медицинской сортировки выполняется в ходе оказания первой врачебной помощи. На этом этапе уточняется диагноз ОЛБ, определяется очередность оказания медицинской помощи и эвакуации в специализированные стационары (формируются эвакуационные потоки). Здесь выделяются три группы пораженных с симптомами острого лучевого воздействия:

- лица с минимальными признаками лучевого поражения. Для этой группы развитие ОЛБ маловероятно, они нуждаются в амбулаторном наблюдении, а при необходимости могут выполнять неотложные аварийные работы;

- пострадавшие с проявлениями первичной реакции на облучение крайне тяжелой степени, развившимися в первый час после облучения, с признаками коллаптоидного состояния и другими симптомами, требующими немедленного проведения медицинских мероприятий по жизненным показаниям. Данная группа нуждается в безусловной госпитализации, им проводится симптоматическая терапия, вопрос об эвакуации решается индивидуально;

- лица с явными признаками острого лучевого поражения (облучение в дозе свыше 2 Гр), находящиеся в удовлетворительном состоянии или состоянии средней тяжести. После купирования проявлений первичной реакции на облучение и стабилизации гемодинамических показателей эти пораженные являются транспортабельными и должны быть направлены на

лечение в специализированный стационар (желательно в первые сутки после облучения).

В специализированном стационаре пострадавших группируют по предполагаемой степени тяжести ОЛБ, что позволяет маневрировать персоналом и средствами для оказания необходимой помощи именно тем пациентам, которые более всего в ней нуждаются. Формирование групп проводят по данным о выраженности первичной реакции на облучение, времени возникновения и полноте клинической картины основных синдромов периода разгара, а также по продолжающемуся уточнению доз методами физической и биологической дозиметрии.

Больные с ОЛБ легкой степени тяжести после купирования симптомов первичной реакции на облучение на протяжении скрытого периода должны находиться под врачебным наблюдением.

Пострадавшие с ОЛБ средней, тяжелой и крайне тяжелой степени уже на первой неделе должны быть помещены в асептические условия – в идеале в палату с НЕРА-фильтром воздуха. Им в течение первых 48 ч должна быть начата селективная деконтаминация хинолоном **ципрофлоксацином (цифраном)** по 100 мг/сут или **моксифлоксацином (авелоксом)** по 800 мг/сут. Если пострадавшие с ОЛБ помещаются в отделение гематологии, где периодически наблюдается инвазивный аспергиллез, то необходимо начать раннее применение фунгистатика **итраконазола (орунгала)** в растворе для приема внутрь или в капсулах в дозе 5 мг/кг массы тела в сутки.

При ОЛБ тяжелой и крайне тяжелой степени в силу ранней и глубокой депрессии лимфоцитов в течение первых 3 сут необходимо начать введение **ацикловира (зовиракса, виролекса)** внутрь или внутривенно (особенно при наличии орофарингеального синдрома) в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки. При появлении герпеса переходят исключительно на парентеральное введение ацикловира в дозе 20–30 мг/кг (в зависимости от тяжести проявлений герпеса). При ожидаемом тяжелом костномозговом синдроме уже в течение первой недели пострадавшим начинают внутривенно вводить препараты человеческого **иммуноглобулина** (например **октагам**) в дозе 0,5 г/кг массы тела. Иммуноглобулин применяют каждые 72 ч, вплоть до полного восстановления картины крови.

Сразу после верификации дозы облучения (по уровню лимфоцитов в 1–2-е сутки и/или по цитогенетическим показателям) необходимо начать миелостимуляцию, направленную, прежде всего, на ускорение гранулоцитопоэза. При ОЛБ средней, тяжелой и крайне тяжелой степени это является оправданным вне зависимости от решения о необходимости трансплантации стволовых клеток. Миелостимуляцию начинают с однократного подкожного введения рекомбинантного **интерлейкина-1 (беталейкина)** в дозе 30 нг/кг массы тела, за которым следуют ежедневные подкожные введения препаратов Г-КСФ (**нейпоген**) или ГМ-КСФ (**лейкомакс**) в дозе

10 мкг/кг массы тела. Применение цитокинов продолжается вплоть до восстановления уровня нейтрофилов до 1000 клеток/мкл.

Дальнейшая терапия уже определяется клинической картиной болезни в период агранулоцитоза. Первый же эпизод лихорадки (температура более 38 °С) на фоне агранулоцитоза диктует назначение антибиотика максимально широкого спектра уже в ближайшие часы, который нельзя отменять, вплоть до восстановления уровня нейтрофилов в периферической крови. Предпочтение отдается монотерапии карбопенемами **меронемом** или **имепенемом** в максимальной дозе и только внутривенно по 6 и 4 г/сут соответственно. Если лихорадка сохраняется в течение 48 ч или, прекратившись, возобновляется через некоторое время, в схему добавляют второй антибиотик – **ванкомицин** в дозе 2 г/сут или **линезолид (зивокс)** в дозе 1,2 г/сут.

Если на протяжении 72 ч, несмотря на введение двух антибиотиков, фебрильный статус сохраняется, в схему добавляют эмпирическую противогрибковую терапию. Также поступают, даже если нет температуры тела, но до восстановления картины крови появились легочная симптоматика и/или инфекционные очаги в легких. В качестве фунгистатиков широкого спектра действия могут быть использованы **амфотерицин (фунгизон)** или **вориконазол (вифенд)** в дозе 400 мг/сут. Предпочтение отдается вориконазолу, так как к моменту назначения противогрибкового препарата пострадавший уже будет получать весьма нефротоксичные противовирусные препараты ацикловир и хинолоны, что будет затруднять длительное введение амфотерицина, также обладающего нефротоксическим свойством.

После получения бактериологической информации схему антибиотикотерапии корректируют, исходя из данных о возбудителе инфекции и его чувствительности к существующим антибиотикам.

При комбинированных или сочетанных радиационных поражениях, сопровождающихся ожогами, типична ранняя и длительно персистирующая анемия, в патогенезе которой лежит не столько лучевое поражение гемопоэза, сколько своеобразный синдром типа анемии хронических заболеваний с нарушением утилизации железа эритробластами костного мозга. Для лечения этого состояния целесообразно введение **эритропоэтина (рекармона, неорекармона)** по 30 тыс. МЕ 2 раза/нед в течение 6–8 нед совместно с еженедельными внутривенными инъекциями препаратов железа (например **космофер**) по 100 мг. Кроме того, во всех случаях терапии костномозгового синдрома ОЛБ средней, тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести показано введение компонентов крови: лейко-, тромбо- и эритроцитомассы.

При ОЛБ тяжелой степени с первых дней заболевания больным предписывают постельный режим, переводят их на полное парентеральное питание и, наряду с применением средств, купирующих проявления первичной реакции на облучение, поливитаминов, антигистаминных веществ, проводят дезинтоксикационную терапию, коррекцию водно-электролитного и

кислотно-щелочного баланса. Для снижения активности протеаз в первые дни применяют их ингибиторы, а для профилактики ДВС-синдрома и улучшения микроциркуляции проводят инфузии свежезамороженной плазмы и вводят гепарин. При ОЛБ крайне тяжелой степени уже в ранние сроки (через 3–5 сут) после облучения проводят процедуру трансплантации аллогенного костного мозга.

Больные с острейшими формами ОЛБ (кишечная, токсемическая, церебральная) госпитализируются сразу после поражения. Им проводится симптоматическая и дезинтоксикационная терапия, вводят наркотические анальгетики.

Таким образом, основные принципы терапии ОЛБ от внешнего относительно равномерного облучения включают профилактику и лечение инфекционных осложнений, геморрагического синдрома, проявлений интоксикации, ДВС и кишечного синдрома, применение одного или нескольких гемопоэтических ростовых факторов и, по показаниям, трансплантацию аллогенного костного мозга от HLA-совместимых доноров.

Общая схема терапевтических мероприятий при лечении ОЛБ различной степени тяжести в период разгара болезни представлена на рис. 2.

Продолжительность лечения ОЛБ достаточно велика и, например, при средней степени тяжести занимает около 6–8 мес. Полнота восстановления при этом обусловлена не только степенью тяжести ОЛБ, но и психическим состоянием пациента, и при равном физическом восстановлении у лиц с неустойчивой психикой результаты лечения обычно бывают хуже.

В заключение можно еще раз подчеркнуть, что клинические проявления синдромов ОЛБ в период ее разгара достаточно широко варьируют в зависимости от дозы облучения, что требует дифференцированного подхода к определению необходимого объема медицинской помощи.

## **6.6. Средства консервативной терапии лучевых поражений**

Местные лучевые поражения (МЛП) – следствие повреждающего действия ионизирующих излучений на относительно небольшой участок тела, чаще всего на кожу или слизистые оболочки.

Ожоги I, II и IIIА степени являются поверхностными, а ожоги IIIБ и IV степени – глубокими (требуют оперативного восстановления кожного покрова). Клиническая эффективность средств консервативной терапии МЛП кожи ограничивается лишь ожогами I – IIIА степени тяжести. Ее задачами являются: ограничение некротического процесса, ослабление воспалительной реакции, улучшение кровообращения и микроциркуляции в пораженных тканях, профилактика и лечение раневой инфекции, борьба с болевым синдромом, дезинтоксикационная терапия, стимуляция

процессов эпителизации, профилактика фиброизирования тканей, лечение поздних лучевых язв.

Амбулаторное наблюдение не менее 2 мес	Терапия препаратами Г-КСФ ГМ-КСФ	Комбинированная комплексная терапия препаратами: ИЛ-3 (ИЛ-1) и ГМ-КСФ (Г-КСФ)		Экспериментальные методы терапии	Симптоматическая терапия. Наркотические анальгетики	
			Трансплантация аллогенного костного мозга, идентичного по антигенам гистосовместимости системы HLA			
			Профилактика аутоиммунных осложнений: иммунодепрессанты, стероиды	Симптоматическая терапия		
	Аппаратная дезинтоксикация Профилактика ДВС-синдрома: инфузии свежезамороженной плазмы и гепарин		Заместительная терапия			
	Полное парентеральное питание Коррекция нарушений метаболизма, содержания электролитов, кислотно-щелочного баланса Дезинтоксикационная терапия		Дезинтоксикационная терапия			
	Превентивное назначение антибиотиков широкого спектра действия, противогрибковых препаратов, противовирусных препаратов, иммуноглобулинов, стимуляторов иммунитета Лечение инфекционных и геморрагических осложнений миелодепрессии Адекватная заместительная терапия компонентами крови: инфузии лейкоцитарной, тромбоцитарной, эритроцитарной массы		Наркотические анальгетики			
	Изоляция в асептический бокс, энтеральная стерилизация					
Госпитализация						
I	II	III	IV			
Степень тяжести острой лучевой болезни						
1-2	2-3	4-5	6	10	15	20
Дозы облучения, Гр						

**Рис. 2.** Схема лечебных мероприятий при острой лучевой болезни (по Селидовкину Г.Д., 1995).

**Краткая характеристика лекарственных средств для лечения местных лучевых поражений.** Лечение местных лучевых поражений должно быть комплексным, т.е. включать средства, обладающие антисептическими, антибактериальными, детоксицирующими, анальгетическими, противовоспалительными, десенсибилизирующими, некролитическими и стимулирующими репаративные процессы свойствами. Ниже представлены основные группы фармакологических средств, применяющихся в ходе консервативного лечения МЛП кожи.

*Средства борьбы с инфекцией.* Важнейшее место в консервативной терапии местных радиационных поражений кожи и слизистых оболочек занимает борьба с инфекцией. Помимо системной (общей) антибиотикотерапии, с этой целью местно применяют жидкости, присыпки, мази и аэрозоли, содержащие антисептики, химиотерапевтические средства и антибиотики. Помимо этих групп препаратов, для стимуляции местного иммунитета рекомендуются иммуномодуляторы, в частности, низкомолекулярный фактор тимуса вилозен, полисахарид продигиозан и др.

В качестве *антисептиков* для консервативного лечения МЛП применяются растворы перекиси водорода, перманганата калия, борной кислоты. Действие водных растворов *перекиси водорода* (обычно 3 % раствор) и *перманганата калия* (0,1–0,5 % растворы) ограничивается раневой поверхностью и не распространяется вглубь тканей, где гнездятся микробы. В то же время, использование раствора перекиси водорода способствует щадящей механической обработке раны – вместе с образующейся пеной удаляются нежизнеспособные кусочки тканей. Для лечения лучевых ожогов, инфицированных синегнойной палочкой, нужно применять 1–3 % раствор или порошок *борной кислоты*.

К числу современных антисептиков относится и *диметилсульфоксид* (димексид). Препарат обладает антимикробной и противовоспалительной активностью, потенцирует действие антибиотиков и восстанавливает чувствительность микрофлоры к ним, способен проникать через клеточные мембраны без их повреждения при активном транспорте лекарственных средств.

*Химиопрепараты*, к которым относятся нитрофураны, диоксидин, йодопирон, детергенты и др., обладают выраженными антимикробными свойствами, малой токсичностью и широким спектром действия. *Фурацилин* и *фурагин* являются представителями производных нитрофуранового ряда и обладают бактерицидным свойством в отношении стрептококка, стафилококков, кишечной палочки.

*Диоксидин* и *йодопирон* оказывают прямое бактерицидное действие в отношении грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, в том числе кишечной и синегнойной палочек, и часто используются в сочетании с поверхностно-активными веществами для обработки ожоговых и гнойных ран. Кроме того, в качестве антисептиков для лечения лучевых ожогов можно применять растворы *граммицидина*, *риванола*, *хлоргексидина* и пр.

Противомикробное действие современных детергентов (*ОС-20*, *этоний*, *роккал* и др.) связано с их способностью изменять поверхностное натяжение и проницаемость бактериальной клетки. Тем самым поверхностно-активные вещества адаптируют микрофлору к действию антисептиков, активность которых, соответственно, возрастает.

*Антибиотики* в виде присыпок, растворов, мазей и аэрозолей широко применяются для местного лечения ран и ожогов, в том числе радиацион-

ных. Выпускаемые на жировой (вазелин-ланолиновой) основе мази с антибиотиками (*тетрациклиновая, синтомициновая, эритромициновая, левомицетиновая, гентамициновая* и др.) содержат от 1 до 10 % того или иного препарата. Антимикробная активность и эффект каждого из них определяются в первую очередь чувствительностью раневой микрофлоры к определенному антибиотику.

В тех случаях, когда необходимо очищение раны от гноя и некротических масс, применение мазей с антибиотиками на жировой основе не рекомендуется. Вазелин-ланолиновая основа обладает выраженной гидрофобностью, что не позволяет мазям смешиваться с раневым экссудатом и поглощать его. В результате ухудшаются отток из раны и ее очищение от гноя и некротических масс, т.е. течение фазы воспаления затягивается.

Помимо медикаментозных средств, для борьбы с инфекцией используют коллагеновые покрытия *комбутек, адгезив-ремизив* и др., а также бактерицидную ткань для перевязки. Кроме того, в последнее время предложены лекарственные формы, содержащие антибиотики в аэрозольной упаковке. Наиболее перспективны пенообразующие аэрозоли с антимикробными препаратами (фурагин, диоксидин). Они не опасны при распылении, долго не высыхают и могут создать в ране нужную концентрацию препарата.

Для борьбы с молочницей, развивающейся при МЛП кожи, применяют *леворин*, щелочные полоскания, смазывание *бурой с глицерином* или *нистатиновой мазью, декамин*. В случае герпетической инфекции слизистых оболочек и кожи используют мази *ацикловир, зовиракс, алписарин, хелепин*.

Необходимо помнить, что для профилактики развития раневой инфекции больной должен содержаться в изолированном помещении, а при перевязках необходимо тщательно соблюдать правила асептики и антисептики.

**Антиоксиданты.** При лучевых повреждениях кожи выраженное терапевтическое действие оказывают антиоксиданты: *ретинол-ацетат* (витамин А) и его провитамин  *$\beta$ -каротин, дибунол* (ионол), *диэтон*. В эксперименте показана также эффективность при радиационном поражении кожи рецептур, состоящих из компонентов антиоксидантной системы – витаминов Е и С, унитиола.

Антиоксиданты при местном применении сокращают сроки заживления радиационных поражений кожи, смягчают тяжесть эпителиитов, возникающих после сочетанной лучевой терапии у онкогинекологических больных. Использование мазей и кремов, содержащих антиоксиданты, способствует уменьшению болевого синдрома, снижению экссудации и оживлению грануляций, профилактике поздних фиброзов кожи и подлежащих тканей, лучевых эпителиитов ротоглотки, улучшению иммунного статуса.

**Противовоспалительные средства.** Важным направлением консервативной терапии местных лучевых поражений кожи и слизистых оболочек

является местное и системное использование средств, направленных на ослабление воспалительной реакции, прежде всего болевого синдрома и отека. Для этих целей используют, прежде всего, нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики, некролитические и детоксицирующие средства и пр.

Для ослабления чувства боли и жжения местно применяют *мази с новокаином, анестезином, дикаином*, а при сильном болевом синдроме системно – пантопон, морфин, нейролептаналгезию. Для снятия местной воспалительной реакции можно использовать *вольтарен эмульгель, 2 % мазь ортофена, ибупрофеновую и индометациновую мази, масло пихты, экстракт ромашки* и др. Высокоэффективным средством, обладающим как местным противовоспалительным, так и анальгезирующим свойством, является *лиоксазин*, который выпускается в форме геля, мази и салфеток.

Местная детоксикация в ране осуществляется с использованием сорбентов, промыванием *10 % раствором мочевины*. Системную детоксикацию применяют, как правило, при обширных поражениях кожи. Так, при лечении пострадавших с тяжелыми радиационными поражениями кожи, полученными при аварии на ЧАЭС, использовали *свежезамороженную плазму* (в сочетании с круглосуточным введением гепарина), гемосорбцию, плазмаферез. Обширный отек и нарастающие боли в местах поражений являются показанием к применению антипротеолитиков (*контрикал, трасилол* и др.) и кровезаменителей, обладающих дезинтоксицирующим, реологическим, гемодинамическим и диуретическим свойством (*гемодез, полиглюкин, поливисолин, реоглюман* и др.).

Для скорейшего очищения раны от девитализированных тканей применяют некролитические препараты, в частности *40 % салициловую мазь и протеолитические ферменты*. Салициловая мазь используется для ранней «химической некрэктомии» при обширном поражении кожи; ее накладывают на сухой или предварительно подсушенный влажный струп. Препараты протеолитических ферментов (*трипсин, химопсин, химотрипсин, террилитин*) оказывают некролитическое и противовоспалительное действие, что способствует быстрому и безболезненному очищению ран. Ферменты наносят непосредственно на рану или растворяют в гипертоническом растворе натрия хлорида.

*Стимуляторы репаративной регенерации.* Очищение раны от некротических тканей, уменьшение количества отделяемого, ликвидация перифокального отека и инфильтрации свидетельствуют о переходе первой фазы ожогового процесса (стадии воспаления) в фазу регенерации. Основная задача консервативной терапии в этой фазе – стимуляция репаративно-регенеративных процессов в ране, что достигается путем применения мазей, содержащих метилурацил, солкосерил и т.п., а также использованием методов лазеротерапии, гипербарической оксигенации и др.

**Метилурацил** (пиримидиновое производное) обладает местным противовоспалительным свойством, нормализует обменные процессы в тканях, способен активировать местный фагоцитоз и поэтому стимулирует процессы заживления ран. Важным свойством метилурацила является способность уменьшать негативное влияние на организм антибиотиков, сульфаниламидов, гормонов и повышать резистентность клеток к различным вредным воздействиям. Часто метилурацил используется совместно с антибиотиками, например с левомецетином (в составе рецептуры **левомеколь**). Применяется в виде 5 % или 10 % мази на жировой основе.

Другим препаратом, эффективно стимулирующим обменные процессы в тканях, является **солкосерил** – экстракт крови крупного рогатого скота, освобожденный от протеинов и не обладающий антигенной активностью. Препарат ускоряет рост грануляций и эпителизацию раны, улучшает обменные процессы в тканях. На раны солкосерил наносят в виде желе или мази. Местное лечение рекомендуют дополнить инъекциями этого препарата.

Кроме метилурацила и солкосерила, для стимуляции репаративной регенерации можно использовать **винилин** (бальзам Шостаковского), **дибунол**, **полимерол**, **актовегин**, **вильнозан**, **альгинор**, **облепиховое масло**, **мази коланхоэ**, **прополиса**, **лишайниковых кислот** (особенно гидрофоровой и хиасцевой), **гесперидина** и его производных, **дезоксината**, **деларгина** и др. К этой же группе относятся мазь **оксизон** и сходные с ней по составу и характеру действия мази **оксикорт**, **гиоксизон**, **геокортизон** и **локаокортен-Н**.

**Препараты комплексного действия.** Следует отметить, что многие современные средства местного лечения радиационных поражений кожи обладают комплексным действием, способствуя ускорению заживления лучевых ожогов путем воздействия на различные патогенетические механизмы.

К числу таких средств относятся аэрозольный препарат **лиоксазол** (лиоксанол), стимулирующий процессы репаративной регенерации и обладающий анальгезирующим, бактерицидным и противовоспалительным свойством, а также мази **левомеколь**, **левосин** и **диоксиколь**, сочетающие метаболический эффект с антибактериальной и противовоспалительной активностью. Выраженный терапевтический эффект при лучевых ожогах обладают также **ируксол**, **биопин**, **олазол**, **диэтон** и **левометоксид**, дают противовоспалительное, ранозаживляющее и иммуностимулирующее действие.

**Общая тактика консервативного лечения местных лучевых поражений.** Порядок и последовательность применения перечисленных выше средств и методов терапии местных лучевых поражений определяется, главным образом, фазой ожогового процесса.

В первой фазе (стадия воспаления) применяются средства борьбы с инфекцией, противовоспалительные и обезболивающие препараты, а также

средства, способствующие очищению ожоговой раны от некротизированных тканей.

В фазе регенерации используют препараты, стимулирующие репаративные процессы, способствующие росту грануляций, ускоряющие эпителизацию, защищающие грануляционную ткань от вторичной инфекции и подавляющие вегетирующую в ране микрофлору, обладающие противовоспалительной активностью, улучшающие микроциркуляцию и обменные процессы в тканях.

Лечение лучевых ожогов в третьей фазе раневого процесса (стадии эпителизации) практически идентично применяемому во второй фазе и направлено, главным образом, на предохранение раны от дополнительного травмирования и стимуляцию процессов эпителизации. Наиболее перспективны для использования в этой фазе препараты комплексного действия, надежно контролирующие инфекцию в ране, защищающие от вредных влияний (высушивание, механическая травма) грануляционную ткань, обеспечивающие адекватное дренирование, стимулирующие процессы пролиферации и т.д.

Тактика консервативного лечения поздних лучевых язв не отличается существенно от принципов лечения в острой фазе. Средства, улучшающие кровообращение в тканях, до некоторой степени способствуют и уменьшению фиброза дермы и подкожной клетчатки, причем более выраженный эффект выявляется у препаратов, усиливающих венозный отток. Арсенал мазей приходится расширять и варьировать из-за большой склонности в отдаленные сроки к аллергическим реакциям, в связи с чем здесь необходим индивидуальный подбор средств. При значительной выраженности фиброобразования тканей показано применение компрессов с *диметилсульфоноксидом* (ДМСО). Такая же лечебная тактика полезна и в качестве предоперационной подготовки.

Лечебная тактика существенно различается и в зависимости от периода течения МЛП.

На стадии первичной эритемы лечение, как правило, не требуется. Однако при значительной выраженности гиперемии кожу пораженного участка целесообразно обработать аэрозолем или смазать кремом, содержащим кортикостероиды. При необходимости могут быть назначены анальгетики и десенсибилизирующие препараты. В очень тяжелых случаях показано раннее использование антипротеолитических средств (*контрикал, гордокс*).

В латентный период в основном осуществляют наблюдение за пострадавшим. Если есть основания предполагать высокую степень поражения (известна доза, стойкость ранней эритемы с признаками отека), начинают или продолжают введение ингибиторов протеолиза. Общая продолжительность курса их применения может составлять до 8–10 дней. Эти препараты снижают выраженность болевого синдрома, благотворно влияют на сосу-

дистую стенку, уменьшают отек. При инструментальном выявлении признаков измененной микроциркуляции еще до развития вторичной эритемы показано назначение средств, улучшающих тканевое кровообращение, средством выбора является **пентоксифиллин (трентал)**, который на этой стадии может быть назначен в виде таблеток (драже) по 0,2 г 3 раза/сут. В конце скрытого периода возможно применение **лиоксазоля**, специфическое действие которого на пораженные радиацией клетки кожи доказано в эксперименте и нашло подтверждение в клинической практике: препарат усиливает физиологическую репарацию, а не избыточную, опасную в плане злокачественного перерождения. Вместо лиоксазоля можно также использовать **лиоксазин** в виде геля.

На стадии вторичной эритемы лечение с применением лиоксазоля или лиоксазина продолжается (или начинается, если не применялось ранее). Могут быть использованы также аэрозоли или кремы, содержащие кортикостероиды, в том числе и те, в состав которых входят антибиотики и витамины.

Эти же средства могут быть использованы и на стадии образования пузырей. При этом следует подчеркнуть, что хирургическое удаление пузырей, практикуемое при лечении термических ожогов, при лучевом поражении не рекомендуется. Необходимо стремиться к наименьшей травматизации тканей. Заживление «под струпом» наиболее благоприятно для МЛП, и только выявление явных признаков раневой инфекции может потребовать хирургического очищения пораженной поверхности. Весьма эффективным приемом лечения МЛП на этой стадии является применением **ликсазина** в виде салфеток или влажных повязок, постоянно орошаемых раствором **риванола** (1 : 1000), **хлоргексидина** (0,5 % раствор) или **бализа-2**. Последний препарат обладает не только антибактериальным, но и стимулирующим заживление свойством.

Формирование первичной лучевой язвы в большинстве случаев требует некоторой смены тактики – переход на мазовые повязки, использование различных препаратов «искусственной кожи» или лиофилизированной свиной кожи. Благоприятные результаты лечения МЛП кожи в этой стадии получены при применении «**Противоожоговой мази**», в состав которой входит левомецитин, гидрокортизон, витаминизированный рыбий жир и метилурацил. Для этих же целей предназначен и крем **актовегин**. Из препаратов «искусственной кожи» высокую эффективность показали **комбукт** и некоторые другие коллагеновые покрытия с пропиткой антибиотиками и витаминами. Их применение способствует изоляции раны от экзогенной инфекции и уменьшению плазмореи, а также благоприятно влияет на процессы заживления.

Течение патологического процесса в тканях требует постоянной заботы об улучшении местного кровоснабжения. С этой целью показан уже упомянутый **пентоксифиллин**, внутривенные инъекции которого целесооб-

разно проводить в течение 2–3 нед с начала выраженных изменений (вторичная эритема, пузыри) с последующим повторением курса в конце второго – начале третьего месяца от момента лучевой травмы. В последние годы все более широкое применение находят препараты, улучшающие венозный отток (*глевинол*), и ангиопротекторы (*продектин* и *троксевазин*).

На стадии начинающегося заживления, наряду с метилурациловой мазью, рекомендуется лечение препаратами *солкосерила* (мазь и желе местно) в сочетании с внутримышечным или внутривенным введением препарата по 20 мл/сут. Солкосерил стимулирует заживление, улучшая усвоение кислорода и стимулируя обменные процессы в пораженных тканях.

Низкая эффективность консервативной терапии МЛП (как в остром периоде, так и в период отдаленных последствий) определяет необходимость хирургического вмешательства, которое в ряде случаев может оказаться единственным способом спасения больного. Основными показаниями к оперативным вмешательствам являются тяжелая интоксикация и септические осложнения, обусловленные глубоким некрозом кожи и подлежащих тканей, а в позднем периоде – незаживающие лучевые язвы и озлокачествление. Главное условие успешности хирургического вмешательства – жесткая необходимость оперировать вне зоны облученных тканей (это связано с их низкой регенераторной способностью, наличием местного инфекционного процесса, высоким риском вторичного кровотечения и сложностью его остановки). Максимальное по глубине и площади иссечение пораженного участка одним блоком и адекватное закрытие дефекта, к сожалению, возможно далеко не во всех случаях. Выраженный позитивный эффект от оперативного лечения может регистрироваться, главным образом, при локализации ожога на конечностях (в этом случае ампутация может оказаться спасительной) или вне зон сложных анатомических структур (магистральные артерии, нервные стволы, сухожилия и т.д.).

### **Вопросы для самоконтроля**

1. Какие фармакологические средства могут применяться для профилактики и купирования клинических проявлений первичной реакции на облучение?
2. Какие фармакологические препараты необходимо использовать для лечения инфекционных осложнений, развивающихся в период разгара ОЛБ?
3. Какие препараты применяют для лечения геморрагического синдрома в период разгара ОЛБ?
4. Какие существуют подходы к оказанию медицинской помощи пострадавшим с кишечной формой ОЛБ?
5. Какие лечебные мероприятия следует провести при поступлении РВ в органы желудочно-кишечного тракта?
6. Какие фармакологические средства можно использовать для предупреждения накопления в щитовидной железе радиоактивного йода? Каковы дозировка и порядок применения этих препаратов?

7. С помощью каких препаратов можно снизить степень инкорпорации радиоактивного цезия?
8. Какие препараты применяют для предупреждения всасывания из желудочно-кишечного тракта радиоактивных изотопов стронция и бария?
9. Как можно ускорить выведение из организма инкорпорированных изотопов плутония и полония?
10. Обоснуйте мероприятия первой медицинской, доврачебной и первой врачебной помощи при воздействии продуктов ядерного деления.
11. Какие существуют подходы к лечению МЛП кожи?
12. Какие лекарственные препараты можно использовать для лечения МЛП?

## **Глава 7. ЭКСПЕРТИЗА РАДИАЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ**

Установление причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти лицам, подвергшимся радиационным воздействиям, осуществляется в межведомственных экспертных советах, которые создаются на базе специализированных многопрофильных медицинских учреждений.

В состав межведомственного экспертного совета входят специалисты в области радиационной медицины, онкологии, гематологии, эндокринологии, внутренних болезней, хирургии, неврологии и других ведущих медицинских специальностей, а также представители учреждений по социальной защите. При необходимости в работе экспертных советов могут принимать участие представители общественных организаций и региональных органов здравоохранения.

Основной задачей межведомственных экспертных советов является рассмотрение причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, их детей, населения, эвакуированного из зоны отчуждения и зоны отселения, проживающего в зоне отселения, в том числе детей, а также лиц, заболевших лучевой болезнью или ставших инвалидами вследствие радиационных аварий и их последствий на других (кроме Чернобыльской АЭС) атомных объектах гражданского или военного назначения, а также в результате испытаний, учений или иных работ, связанных с любыми видами ядерных установок, включая ядерное оружие и космическую технику. При необходимости совет обязан назначить дозиметрическую и радиационно-эпидемиологическую экспертизу с привлечением для этой цели экспертов из соответствующих научно-исследовательских учреждений.

Заключение экспертного совета является основанием для органов и учреждений здравоохранения и социального обеспечения для определения состояния трудоспособности, степени ее утраты, решения вопроса о связи заболеваний, инвалидности и смерти с радиационным воздействием.

В своей работе экспертные советы руководствуются Законом РФ «О внесении изменений и дополнений в Закон РСФСР "О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС"», приказами Минздрава, соответствующими положениями об экспертизе Минздрава и Минсоцзащиты РФ.

Экспертный совет принимает на рассмотрение случаи заболевания, инвалидности и смерти, направленные органами здравоохранения и социального обеспечения. К рассмотрению принимаются документы от лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, работавших на ЧАЭС в послеаварийный период, а также у детей, родившихся у этих лиц в 1986–1987 гг.; лиц, эвакуированных из зоны отчуждения и зоны отселения, проживающих в зоне отселения, в том числе детей; лиц, заболевших лучевой болезнью или ставших инвалидами вследствие радиационных аварий и их последствий на других (кроме Чернобыльской АЭС) атомных объектах гражданского или военного назначения, а также в результате испытаний, учений или иных работ, связанных с любыми видами ядерных установок, включая ядерное оружие и космическую технику.

Для рассмотрения вопроса об установлении причинной связи заболеваний, инвалидности, смерти с радиационным воздействием на экспертный совет представляются:

- заявление;
- направление органов здравоохранения или социального обеспечения;
- выписка из медицинской документации (истории болезни, амбулаторной карты с описанием состояния здоровья до и после радиационного воздействия с указанием времени начала заболевания, частоты обострения, результатов клинических исследований, данными о временной утрате трудоспособности);
- материалы об уровне внутреннего и внешнего облучения в период работы по ликвидации последствий аварии (если таковые имеются) или результаты биологической дозиметрии;
- при наличии инвалидности – справка о прохождении ВТЭК с указанием группы инвалидности и процента потери трудоспособности, копия формы № 88у;
- копия удостоверения лица, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС, или иной документ о праве на льготы.

Совет имеет право запрашивать подлинники медицинской документации и может приглашать для участия в работе совета медицинских работников, принимавших участие в наблюдении и лечении пациентов. При необходимости экспертный совет запрашивает соответствующую информацию и документацию об условиях труда в до- и послеаварийный период.

При проведении экспертизы совет опирается на ориентировочный перечень заболеваний, возникновение которых может быть поставлено в связь

с радиационным воздействием на человека (табл. 20), и учитывает дозовую зависимость риска заболевания.

В случае отсутствия необходимой информации совет обязан направлять обследуемых лиц на экспертизу с целью расчетной оценки полученной дозы по утвержденной методике с заполнением «маршрутного листа» или «анкеты ликвидатора» с привлечением экспертов по физической и биологической дозиметрии и радиационной эпидемиологии.

Экспертный совет применяет строго индивидуальный подход к каждому рассматриваемому случаю заболевания, инвалидности, смерти и учитывает их возможную причинную связь с иными, помимо радиации, неблагоприятными факторами, связанными или не связанными с аварией на Чернобыльской АЭС или других ядерных объектах. При необходимости обследуемое лицо приглашается для амбулаторного освидетельствования или госпитализации в специализированную клинику.

**Таблица 20**

Ориентировочный перечень заболеваний, возникновение которых может быть поставлено в связь с радиационным воздействием на человека

№	Заболевание
1	Острая и хроническая лучевая болезнь
2	Лучевая катаракта
3	Лучевые ожоги
4	Лучевой гипотиреоз, лучевой аутоиммунный тиреодит, узловой зоб и доброкачественные опухоли щитовидной железы
5	Злокачественные новообразования
6	Гемобластозы (острые лейкозы, хронический миелолейкоз, миеломная болезнь, лимфосаркомы)
7	Миелодисплазии и апластическая анемия
8	Умственная отсталость и микроцефалия у детей, период внутриутробного развития которых приходился на время проживания матери в зоне радиационного воздействия в период 1986 г. и 1-й половины 1987 г.
9	Пороки развития, относящиеся к периоду основного органогенеза у детей, матери которых имели беременность во 2-й половине 1986 г. и 1-й половине 1987 г.

При возникновении сложностей в экспертизе, которые не удается решить региональному экспертному совету, обследуемый случай заболеваний, инвалидности или смерти направляется на экспертизу в Российский межведомственный экспертный совет.

Срок рассмотрения поступивших материалов в экспертных советах – не более 2 мес.

### Вопросы для самоконтроля

1. В каких организациях осуществляется экспертиза радиационной патологии?
2. Каковы основные правила работы экспертного совета по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти лицам, подвергшимся радиационным воздействиям?
3. Развитие каких заболеваний может быть связано с радиационным воздействием?

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита : учебник / С.А. Куценко, Бутомо Н.В. Гребенюк А.Н [и др.] ; под ред. С.А. Куценко ; Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. – СПб. : Фолиант, 2004. – 528 с.
2. Гепарин и радиорезистентность / Б.П. Лукашин ; под ред. А.Н. Гребенюка. – СПб. : Фолиант, 2007. – 128 с.
3. Клиническая радиология : учебное пособие / А.Н. Власенко [и др.] ; под ред. А.Е. Сосюкина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 224 с.
4. Медицинские средства противорадиационной защиты : пособие для врачей / В.И. Легеза [и др.] ; под ред. А.Н. Гребенюка, В.И. Легезы. – СПб. : Лань, 2001. – 96 с.
5. Медицинские средства профилактики и терапии радиационных поражений : учеб. пособие / А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза, В.Б. Назаров, А.А. Тимошевский. – СПб. : Фолиант, 2011. – 92 с.
6. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009) : СанПиН 2.6.1.2523-09 : утв. Гл. гос. сан. врачом Рос. Федерации 07.07.2009 г. – М. : Федер. центр гигиены и эпидемиол. Роспотребнадзора, 2009. – 100 с.
7. Основы медицинской радиобиологии / Н.В. Бутомо, А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза [и др.] ; под ред. И.Б. Ушакова. – СПб. : Фолиант, 2004. – 380 с.
8. Основы радиобиологии и радиационной медицины : учеб. пособие / А.Н. Гребенюк, О.Ю. Стрелова, В.И. Легеза, Е.Н. Степанова. – СПб. : Фолиант, 2012. – 232 с.
9. Практикум по токсикологии и медицинской защите : учеб. пособие / А.Н. Гребенюк [и др.] ; под ред. А.Н. Гребенюка. – СПб. : Фолиант, 2011. – 296 с.
10. Противолучевые лекарственные средства / М.В. Васин. – М., 2010. – 180 с.
11. Радиационная медицина : руководство для врачей-исслед. и организаторов здравоохранения / под общ. ред. Л. А. Ильина. – М. : ИздАТ, 2001. – Т. II: Радиационные поражения человека / В.М. Абдуллаева [и др.] ; науч. ред. А.К. Гуськова, Г.Д. Селидовкин. – 432 с.
12. Радиационные поражения человека : избр. клинич. лекции : метод. пособие / А.В. Барабанова, А.Е. Баранов, А.Ю. Бушманов, А.К. Гуськова ; под ред. А.Ю. Бушманова, В.Д. Ревы ; Ин-т повышения квалификации Федер. мед.-биол. агентства России. – М. : Слово, 2007. – 176 с.
13. Радиация и патология : учеб. пособие / А.Ф. Цыб [и др.] ; под ред. А.Ф. Цыба. – М. : Высш. шк., 2005. – 341 с.

14. Радиобиология человека и животных: учеб. пособие / С.П. Ярмоненко, А.А. Вайнсон ; под ред. С.П. Ярмоненко. – М. : Высш. шк., 2004. – 549 с.
15. Синдромы острой лучевой болезни. Клинические проявления, профилактика и лечение / Г.М. Аветисов, В.Г. Владимиров, С.Ф. Гончаров [и др.]. – М. : ВЦМК «Защита», 2003. – 244 с.
16. Сочетанные радиационные поражения / Е.Е. Гогин, В.М. Емельяненко, Б.А. Бенецкий, В.Н. Филатов. – М. : Известия, 2000. – 240 с.
17. Средства профилактики и лечения лучевых поражений / М.В. Васин. – М. : РМАПО, 2006. – 340 с.
18. Эметический синдром / В.И. Легеза, И.Ш. Галеев, А.Б. Селезнев. – СПб. : Фолиант, 2005. – 144 с.

## Радиационная медицина.

### Ч. 2. Клиника, профилактика и лечение радиационных поражений. Учебное пособие

Алексанин Сергей Сергеевич – д-р мед. наук проф., засл. врач РФ;  
Гребенюк Александр Николаевич – д-р мед. наук проф., e-mail: grebenyuk\_an@mail.ru;  
Легеза Владимир Иванович – д-р мед. наук проф., засл. деят. науки РФ;  
Евдокимов Владимир Иванович – д-р мед. наук проф., e-mail: 9334616@mail.ru;  
Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук доц.;  
Тимошевский Александр Анатольевич – д-р мед. наук доц.

Компьютерная верстка Евдокимова Л.Н.  
Корректор Агапова Л.Н.

Отпечатано в РИЦ Санкт-Петербургского университета ГПС МЧС России  
198107, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 146.

---

Направлено в печать 20.11.2012 г. Формат 60×84/16. Объем 9,75 печ. л. Тираж 150 экз.

---