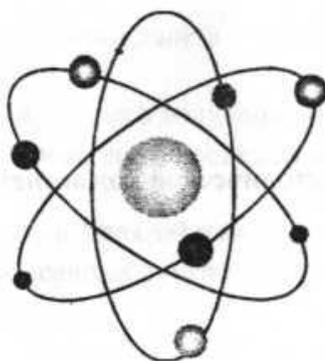


Министерство здравоохранения Республики Беларусь
**Минский ордена трудового красного знамени
государственный медицинский институт**

А. В. Чантурия, Ф. И. Висмонт

**ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ
ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ**
(Патофизиологические аспекты)

Учебно-методическое пособие по патофизиологии
для студентов 3-его курса всех факультетов



Минск - 1999

УДК 616-001.28/.29-092

ББК 53.6

Ч-18

А.В. Чантурия, Ф.И. Висмонт

Ч-18 Повреждающее действие ионизирующего излучения (Патофизиологические аспекты). - Учебно-методическое пособие по патофизиологии. - Мн.: МГМИ, 1999,- 34 с.

Учебно-методическое пособие посвящено изложению патофизиологических аспектов повреждающего действия ионизирующего излучения. В пособии в краткой форме даётся общая характеристика лучевых поражений, их патогенез, рассматриваются основные формы поражения - острая и хроническая лучевая болезнь, особенности лучевой болезни от внутреннего облучения, защитно-приспособительные реакции и процессы восстановления при лучевой болезни, действие ионизирующего излучения на эмбрион и плод. Особое внимание уделяется отдалённым последствиям лучевого воздействия, в частности, отдалённым последствиям действия малых доз.

Приводятся принципы патогенетической коррекции лучевых поражений.

Пособие предназначено для студентов III курса всех факультетов медицинских вузов.

Рецензенты: профессора Т.С.Морозкина, А.Н.Стожаров.

Утверждено Центральной методической комиссией в качестве учебного пособия.

Минский государственный
медицинский институт, 1999

ТЕМА: ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ

/Патофизиологические аспекты/

1. Цель занятия: Изучить патофизиологические аспекты повреждающего действия ионизирующих излучений; их природу, механизмы развития, исходы.

Дать патогенетическую оценку различных видов радиационных повреждений.

Учебные цели:

Студент должен:

I. Знать:

- определение понятия ионизирующего излучения, общую характеристику его повреждающего действия;
- особенности действия ионизирующих излучений как повреждающего фактора;
- основные радиобиологические эффекты, их виды; общие вопросы патогенеза радиационного повреждения, развивающегося на различных уровнях биологической организации /молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевоорганном, организменном, популяционном/;
- факторы, определяющие радиочувствительность клетки, механизмы клеточной гибели;
- понятие о критических органах и тканях;
- характеристику различных форм острой лучевой болезни, их патогенез;
- основные клинические синдромы острой лучевой болезни;
- особенности патогенеза хронической лучевой болезни; клинические проявления, основные синдромы;
- особенности радиационных повреждений, вызванных поступлением в организм радионуклидов;
- особенности действия ионизирующего излучения на эмбрион и плод;
- защитно-приспособительные реакции и процессы восстановления в организме при лучевой болезни;
- отдаленные последствия лучевого воздействия;
- принципы патогенетической терапии лучевого поражения.

II. Приобрести навыки:

- решения ситуационных задач по определению формы лучевой болезни на основании данных анамнеза, клинической картины, гемограммы больных с лучевой патологией.

III. Уметь:

- дать обоснованное заключение о наличии лучевого поражения;
- по комплексу симптомов, с учетом дозовых характеристик дать заключение:
 - а/ развилась ли у пострадавшего лучевая болезнь?
 - б/ каков её характер по клиническому течению (острая или хроническая)?
 - в/ если острая, то какова её форма?
- по картине крови судить о степени поражения кроветворной системы:

- дать патогенетическую (в отдельных случаях и прогностическую) оценку гемограмм больных с острой и хронической лучевой болезнью.

IV. Быть ознакомлен:

- с клиническими проявлениями и изменениями со стороны основных анато-физиологических систем при острой и хронической лучевой болезнях:
- с принципами профилактики и терапии лучевых поражений.

Структура и порядок проведения занятий

	<u>3 акад. часа</u>	<u>2 акад. часа</u>
1. Разбор теоретического материала путём опроса студентов и объяснения преподавателя, направленного на достижение учебных целей I-IV	30 мин	10 мин
2. Просмотр и обсуждение учебно-научного кинофильма «Острая лучевая болезнь»	25 мин	25 мин
3. Разбор /с группой студентов/ 1-2 ситуационных задач по определению форм лучевой болезни, направленный на достижение учебной цели II.	15 мин	10 мин
4. Программированный контроль по теме занятия и решение ситуационных задач /самостоятельная работа студентов/, направленные на достижение учебных целей I-IV	45 мин	40 мин
5. Ответы преподавателя на вопросы студентов, возникшие в ходе самостоятельной работы. Подведение итогов занятия	5 мин	5 мин

Содержание темы.

В связи с ухудшением в последние десятилетия экологической ситуации в мире и в республике, принявшей глобальные размеры после аварии на ЧАЭС, особую актуальность приобрело изучение всех аспектов влияния ионизирующего излучения на живой организм. Однако, в учебной литературе многие вопросы) той проблемы, в частности, патофизиологические аспекты повреждающего действия ионизирующих излучений, освещены недостаточно. В то же время, знание их необходимо для практической деятельности врача любого профиля, что и явилось основанием для разработки настоящего учебно-методического пособия.

В пособии в краткой форме излагаются патофизиологические аспекты повреждающего действия ионизирующего излучения на организм: общая характеристика лучевых поражений, их патогенез, основные формы - острая и хроническая лучевая болезнь, особенности лучевой болезни от внутреннего облучения; местное действие ионизирующего излучения; особенности действия ионизирующих излучений на эмбрион и плод; защитно-приспособительные реакции и процессы восстановления в организме при лучевой болезни. Особое внимание уделяется отдалённым последствиям лучевого воздействия и, в частности, отдалённым последствиям действия малых доз. Приводятся принципы патогенетического лечения лучевого поражения и дозовые характеристики ионизирующих излучений.

2. Ионизирующее излучение. Общая характеристика повреждающего действия ионизирующего излучения.

В процессе своей жизни человек подвергается воздействию ионизирующего излучения /ИИ/ как от естественных источников /космическое облучение, радионуклиды, находящиеся в земной коре, воде, атмосфере/, так и от искусственных /техногенных/. Естественная радиация сопровождает жизнь на земле постоянно, она не имеет ни цвета, ни запаха, ни вкуса её воздействие столь незначительно, что не может вызвать заметных нарушений жизнедеятельности организма

Человечество, как и весь живой мир в целом, ранее не испытывало воздействие высоких доз ИИ; в процессе эволюции не сформировались специфические рецепторные структуры, человек не мог приспособиться к повреждающему эффекту ИИ, следовательно, не мог и обрести значимых индивидуальных защитных свойств.

По своей природе все ионизирующие излучения подразделяются на электромагнитные / рентгеновские излучения и γ -лучи, сопровождающие радиоактивный распад/ и корпускулярные /заряжённые частицы: α -частицы - ядра гелия, β -лучи - электроны, протоны, π -мезоны, а также нейтроны, не несущие электрического заряда/.

Повреждающее действие различных видов ИИ зависит от их проникающей способности и плотности ионизации в тканях. Чем короче пробег частиц в тканях, тем больше плотность ионизации и сильнее повреждающее действие. Наибольшей ионизирующей способностью обладают α -лучи, имеющие длину пробега в биотканях несколько десятков микрон, наименьшей - γ -лучи. Проникающая способность ИИ настолько велика, что при тотальном облучении ни один участок организма не остаётся интактным.

По характеру воздействия различают внешнее облучение (источник находится вне организма), контактное и внутреннее /инкорпорированное/, когда радиоактивные вещества проникли в организм.

Облучение может быть однократным, фракционированным /дробным/ и длительным. При дробном и длительном облучении поражение организма тяжелее, чем при однократном, т.к. выше суммарные поглощённые дозы.

Действие ИИ проявляется на всех уровнях биологической организации: на уровне макромолекул, клеток, тканей, органов, целостного организма (табл. 1). Оно чревато возникновением местных изменений /лучевые ожоги, некрозы, катаракты/ и общими явлениями /острая и хроническая лучевая болезнь/, а также отдалёнными последствиями /злокачественные новообразования, гемобластозы, наследственная патология, нарушения репродуктивной функции, функций нейроэндокринной, иммунной и др. систем, снижение адаптационных возможностей, преждевременное старение, уменьшение средней продолжительности жизни/.

Таблица 1

Радиационные повреждения на всех уровнях биологической организации

Уровень биологической организации	Радиационные повреждения
Молекулярный	Повреждение ферментов, ДНК, РНК, нарушение обмена веществ
Субклеточный	Повреждение клеточных мембран, ядер, хромосом, митохондрий, лизосом
Клеточный	Остановка деления и гибель клеток; трансформация в злокачественные клетки
Тканевый, органнй	Повреждение ЦНС, костного мозга, желудочно-кишечного тракта
Организменный	Сокращение продолжительности жизни или смерть
Популяционный	Генетические изменения в результате мутаций

Своеобразие формирования и исхода патологического процесса, многообразие непосредственных и отдаленных последствий облучения определяются:

- действием ИИ на молекулярном уровне;
- стойкостью местных патологических изменений при определенном уровне доз, наряду с выраженными общими компенсаторно-приспособительными реакциями за счет сохранившегося неповрежденного резерва;
- наличием длительного скрытого периода;

- большим разнообразием клинических проявлений и форм реакции в зависимости от характера и дозы излучения;
- зависимостью частоты и выраженности непосредственно возникающих патологических изменений и исходов заболевания от дозы облучения.

Тяжесть поражения, биологический и клинический эффект, тип лучевых реакций, их значимость для организма, время проявления /непосредственно после облучения, вскоре после него или в отдаленные сроки/ определяются:

- видом ИИ, его физическими характеристиками (в таблице 8 представлены основные физические величины, используемые в радиационной биологии и их единицы);
- дозой облучения /доза-эффект/, мощностью дозы /мощность дозы-эффект/.

Однако прямая зависимость от дозы существует только для больших и средних доз. Действие малых доз ИИ подчиняется особым закономерностям;

- характером воздействия /внешнее или внутреннее, общее или местное, однократное или дробное/;
- общей реактивностью организма;
- радиочувствительностью тканей, органов и систем, существенных для выживания организма.

Радиочувствительность - способность живого объекта отвечать определенной реакцией на воздействие ИИ. Она выражается в единицах поглощенной энергии, способной вызвать наблюдаемую реакцию у определенного процента исследуемой популяции биологических объектов. Для определения сравнительной радиочувствительности используется доза радиации, вызывающая определенный процент гибели /например, 50%/ взятой популяции.

Радиочувствительность клетки, ткани, организма определяется:

- объемом и структурной организацией генома;
- активностью энергообеспечивающих систем;
- уровнем метаболизма и активности ферментов репарации;
- активностью защитных и сенсibiliзирующих систем;
- устойчивостью биологических мембран и их репарируемостью;
- уровнем активности систем антиоксидантной защиты и эндогенных радиопротекторов (серотонин, меланин и др.);
- наличием в клетке предшественников радиотоксинов;
- гетерогенностью клеток и возможностью репопуляции.

По мнению Груздева Г.П. и др. /1988/, радиочувствительность ткани высока, если в ней: а) популяция пролиферирующих клеток относительно многочисленна по отношению к стволовым клеткам; б) снижена устойчивость клеток, особенно стволовых, к интерфазной гибели; в) длителен цикл генерации пролиферирующих клеток; г) мала способность к ускорению их пролиферации; д) коротка продолжительность жизни клеток, отсутствует резерв к увеличению сроков жизни зрелых клеточных элементов.

Установлено, что радиочувствительность ткани пропорциональна пролиферативной активности и обратно пропорциональна степени дифференцированности составляющих её клеток /правило Бергонье-Трибондо/.

По чувствительности к ИИ различают два типа клеток и тканей: а) радиочувствительные /делящиеся клетки и малодифференцированные ткани/ - кроветворные клетки костного мозга, зародышевые клетки семенников, кишечный и кожный эпителий; б) радиорезистентные /неделяющиеся клетки и дифференцированные ткани/ - мозг, мышцы, печень, почки, хрящи, связки. Исключение составляют лимфоциты, которые несмотря на их дифференцированность и неспособность к делению, обладают высокой чувствительностью к ИИ. В тоже время ткани радиорезистентные к непосредственному действию ИИ оказываются весьма уязвимыми в отношении отдаленных последствий.

По степени чувствительности к ИИ (в убывающем порядке) ткани располагаются в следующей очередности: лимфоидная ткань, кроветворная ткань, эпителиальная ткань /гонады, ЖКТ/, покровный эпителий кожи, эндотелий сосудов, хрящ, кость, нервная ткань. Наиболее радиочувствительными клетки оказываются во время митоза.

Жизненно важные органы или системы с высокой радиочувствительностью, которые первыми выходят из строя в исследуемом диапазоне доз, что обуславливает гибель организма в определённые сроки после облучения, называются критическими. К ним относятся: красный костный мозг, гонады, хрусталик, эпителий слизистых оболочек и кожи.

Выявлена общая закономерность: чем сложнее живой организм, тем он более чувствителен к действию радиации. По степени возрастания чувствительности к ИИ живые организмы располагаются в следующем порядке: вирусы → амёба → черви → кролик → крыса → мышь → обезьяна → собака → человек.

3. Общие вопросы патогенеза лучевых повреждений.

Вопросы патогенеза лучевых повреждений и механизмов радиобиологических эффектов в облучённом организме наиболее полно раскрывает структурно-метаболическая теория /А.М.Кузин, 1986/. Основные положения структурно-метаболической теории /СМТ/ сводятся к представлению о том, что при общем облучении первичные процессы возникают на молекулярном, субклеточном, клеточном, органном, тканевом, организменном уровнях. Радиобиологические эффекты реализуются в результате взаимодействия процессов нормально протекающих в организме и развившихся после облучения. Тем самым подчеркивается многофакторный характер формирования любого радиобиологического эффекта. В соответствии с этой теорией, в процессе радиационного повреждения условно можно выделить три этапа:

а) первичное действие ионизирующего излучения на облучённую структуру (прямое и опосредованное);

б) влияние радиации на клетки;

в) действие радиации на целостный организм.

В развитии радиобиологических эффектов условно выделяют следующие стадии:

1. Физическую – физическое взаимодействие, поглощение энергии излучения;
2. Стадию радиационно-химических процессов - образование свободных радикалов /радиолиз воды/ и «радиотоксинов»;
3. Стадию радиационного нарушения биохимических процессов;
Стадию ультраструктурных и видимых повреждений /табл. 2/.

Первичное действие ИИ бывает прямое - непосредственное и не прямое - косвенное, опосредованное /табл. 3/. Прямое действие ИИ - изменения, возникшие в результате поглощения энергии излучения молекулами-мишенями облучаемой ткани. Оно проявляется ионизацией, возбуждением атомов и молекул. Ионизации могут подвергаться все составные элементы организма. Наибольшее значение имеет ионизация воды /радиолиз - наведённая радиоактивность/. В результате образуются свободные радикалы - атомарный водород ($H \bullet$), гидроксильный ($OH \bullet$), гидропероксидный ($HO_2 \bullet$), пероксид водорода (H_2O_2). Время их существования не превышает 10^{-5} - 10^{-8} с.

Образующиеся свободные радикалы вступают во взаимодействие с ферментными системами, содержащими SH-группы, переводя их в неактивные дисульфидные группы /S=S/.

Непрямое /косвенное, опосредованное/ действие ИИ связано с изменениями структуры ДНК, ферментов, белков и т.д., индуцированными продуктами радиолиза воды или растворенных в ней веществ, вызывающих реакции окисления; образованием липидных и хиноновых первичных «радиотоксинов», угнетающих синтез нуклеиновых кислот, подавляющих активность ферментов, повышающих проницаемость биологических мембран, изменяющих диффузионные процессы в клетке; возникают нарушения обменных процессов, структурно-функциональные повреждения клеток, органов, систем организма.

Таблица 2

Биологические эффекты действия ионизирующего излучения

ВРЕМЯ	ЭФФЕКТ ВОЗДЕЙСТВИЯ
10^{-24} - 10^{-4} с 10^{-16} - 10^{-8} с	Поглощение энергии (рентгеновское, γ -нейтронное излучения) Поглощение энергии (электроны, протоны, α -, β -частицы)
10^{-12} - 10^{-8} с	Физико-химическая стадия. Перенос энергии в виде ионизации на первичной траектории. Ионизированные и электронно-возбужденные молекулы.
10^{-7} - 10^{-5} с, несколько часов	Химические повреждения. Прямое действие. Косвенное действие. Свободные радикалы, образующиеся из воды. Возбуждение молекулы до теплового равновесия.
Микросекунды, секунды, минуты, несколько часов	Биомолекулярные повреждения; изменения молекул белков, нуклеиновых кислот под влиянием нарушения процессов обмена.
Минуты, часы, недели	Ранние биологические и физиологические эффекты. Биохимические повреждения. Гибель клеток и отдельных животных.
Годы, столетия	Отдаленные биологические эффекты; стойкое нарушение функций; генетические мутации, действующие на потомство; соматические эффекты (рак, лейкоз, сокращение продолжительности жизни, гибель организма).

Первичное действие ионизирующего излучения

Первичное действие излучений	
<p>непосредственное (прямое)</p> <p>Расщепление атомов и молекул вещества. Отрыв электронов от атомов, образование ионов, возникновение возбужденных атомов, появление радикалов. Активные молекулы и обломки молекул индуцируют различные реакции. Наблюдается повреждение комплексов клеток. Ранние физиологические эффекты. Генетические и соматические мутации</p>	<p>косвенное (непрямое)</p> <p>Расщепление молекул воды с образованием свободного водорода и пероксидов. Последние вступают в реакции с белковыми и липидными молекулами. В результате происходят структурные изменения тканей и клеток. Биохимические повреждения. Гибель тканей, нарушение ферментативных систем, повреждение РНК. ДНК и пр. Гибель клеток. Гибель организма</p>

3.1. Действие ИИ на клетки.

На уровне клетки и субклеточных структур ИИ вызывают различные реакции - от временной задержки деления клеток до их гибели.

В основе радиационного повреждения клеток лежат нарушения ультраструктуры органелл и связанные с этим изменения обмена веществ.

Повреждения цитоплазматических структур проявляются в нарушении энергетического обеспечения клеток и проницаемости клеточной мембраны, нарушении обмена веществ, целостности лизосом, что ведёт к аутолизу, и в конечном итоге к гибели клеток.

Изменения в ядре клетки под влиянием ИИ приводят к торможению синтеза ДНК. Возникают однонитевые и двунитевые разрывы, приводящие к хромосомным абберациям. Появляются генные мутации. При однонитевых разрывах и других незначительных повреждениях могут идти репаративные процессы. Повреждения ядра приводит к синтезу изменённых белков, которые впоследствии способствуют образованию злокачественных опухолей, вторичных радиотоксинов, вызывающих лучевую болезнь и преждевременное старение. Наиболее чреваты последствиями повреждения генома клетки и хромосомного аппарата, ведущие к нарушению механизма митоза.

Малые дозы ИИ вызывают обратимые изменения клетки. Они проявляются сразу или через несколько минут после облучения и с течением времени исчезают. К ним относятся: ингибирование нуклеинового обмена, изменения проницаемости клеточных мембран, задержка митозов, изменения хроматина ядер и др.

При больших дозах облучения в клетках наступают летальные изменения, приводящие к их гибели до вступления в митоз /интерфазная гибель/, либо в момент митотического деления /митотическая-репродуктивная гибель/.

Оценка жизнеспособности облучённых клеток основана на определении их способности к неограниченному размножению путём образования колоний, возникших из одиночных клеток. Клеточная гибель является основой радиационного повреждения организма. Интерфазной гибели предшествуют изменения проницаемости ядерной, митохондриальной и цитоплазматической мембран. Изменения структуры и проницаемости мембран лизосом приводят к освобождению и активации ДНК-азы, РНК-азы, катепсинов, фосфатазы, ферментов гидролиза гликозаминогликанов и др. Угнетается клеточное дыхание, наблюдается деградация дезоксирибонуклеинового комплекса в ядре. Появляются различные дегенеративные изменения (пикноз ядра, фрагментация хроматина и др.). Эта форма клеточной гибели возникает после облучения в десятки и сотни грей. При меньших дозах отмечается репродуктивная форма гибели. Основной причиной репродуктивной гибели клеток являются структурные повреждения ДНК (хромосомные абберации), возникшие под влиянием облучения. Погибают все делящиеся клетки, все интенсивно обновляющиеся ткани (кровотворная, иммунная, генеративная, слизистая кишечника). Считается, что радиочувствительность ядра выше, чем цитоплазмы. Это и играет решающую роль в исходе радиационного повреждения клетки. Однако имеется зависимость проявления масштаба ядерных нарушений от степени облучения цитоплазмы; в реализации летального клеточного эффекта её роль несомненна. Гибель клеток ведёт к опустошению тканей, нарушению их структуры и функции.

Различают два механизма лучевой гибели клеток: а) апоптоз, при котором гибель начинается с изменений ядерного аппарата – межнуклеосомной фрагментации хроматина, конденсации ядерного материала, образования апоптозных телец; эти изменения сопровождаются возрастанием проницаемости клеточных мембран; б) некротическая форма, при которой изменения в ядре вторичны, им предшествуют нарушения проницаемости биологических мембран и набухание клеточных органелл. Что касается индуцированных радиацией повреждений на уровне клеток, нужно отметить что многие из них легко переносятся клеткой, т.к. являются следствием повреждения структур, утрата которых быстро восполняется. Такие преходящие клеточные реакции называют физиологическими, их относят к кумулятивным эффектам облучения. Это различные нарушения метаболизма. Как правило, подобные реакции проявляются в ближайшие сроки после облучения и с течением времени исчезают. Наиболее универсальная из них - временное угнетение клеточного деления - радиационное блокирование митозов. Время задержки деления зависит от дозы облучения и возрастает при её увеличении, а также от стадии клеточного цикла, в которой находятся клетки при облучении: наиболее длительно оно в тех случаях, когда клетки облучаются в стадии синтеза ДНК или постсинтетической стадии, а самое короткое при облучении в митозе.

В отличие от временного угнетения, полное подавление митозов наступает после воздействия больших доз ИИ, когда клетка значительное время продолжает жить, но необратимо утрачивает способность к делению. В ре-

зультате такой необратимой реакции на облучение часто образуются патологические формы гигантских клеток, содержащие несколько наборов хромосом вследствие их репликации в пределах одной и той же неразделившейся клетки.

Помимо прямых влияний радиации, при облучении имеют место и другие, вторичные механизмы гибели. Так распад клетки или ткани может быть следствием нарушения кровообращения, наличия кровоизлияний, развитие гипоксии. Прямое повреждение клеток влечет за собой цепь явлений, связанных с особенностями архитектоники ткани или органа. Развивается системное нарушение, модифицирующее первоначальное поражение клеток. Однако и эти последующие изменения обусловлены начальным клеточным повреждением.

Повреждения соматических клеток способствуют впоследствии развитию злокачественных опухолей, преждевременному старению; повреждение генетического аппарата половых клеток ведет к наследственной патологии. Эффекты действия ИИ могут длиться от доли секунд до столетий (табл. 2).

Патогенез лучевого поражения представлен на табл. 4.

3.2. Действие ионизирующих излучений на уровне целостного организма. Лучевая болезнь человека.

Действие ИИ на уровне целостного организма проявляется в лучевой болезни. Лучевая болезнь (ЛБ) – заболевание, развивающееся в результате действия на организм ИИ в дозах, превышающих допустимые. Изменения функций нервной, эндокринной систем, нарушение регуляции деятельности других систем организма наряду с клеточно-тканевыми поражениями формируют клинические проявления лучевой болезни.

Повреждающее действие ИИ особенно сказывается на стволовых клетках кроветворной ткани, эпителии гонад, тонкого кишечника и почек; в первую очередь поражаются системы, находящиеся во время облучения в состоянии активного органогенеза и дифференцировки.

Различают острые лучевые поражения и хронические.

3.2.1. Острая лучевая болезнь (ОЛБ).

С острой лучевой болезнью человек познакомился лишь в 20 веке. Она представляет собой одномоментную травму органов и систем организма и, прежде всего, острое повреждение генома клеток, главным образом, кроветворных клеток костного мозга, лимфатической системы, эпителия желудочно-кишечного тракта и почек, клеток печени, легких и других органов. ОЛБ возникает после тотального однократного внешнего равномерного облучения в дозе превышающей 1,0 Гр. При этом радиационному воздействию подвергаются одновременно все системы, органы, ткани и клетки в одинаковой дозе. ОЛБ представляет собой своеобразную клеточно-тканевую патологию, в основе возникновения которой лежит прямое поражение радиацией об-

ОЛБ характеризуется тремя основными клиническими синдромами:

1. Костно-мозговой (гематологический) синдром. В основе его возникновения лежит первичное повреждение ИИ родоначальных клеточных элементов, главным образом, стволовых клеток, массовая гибель делящихся клеток костного мозга. Глубокие нарушения в кроветворной системе определяют склонность к кровотечениям - возникают вторичные изменения - множественные кровоизлияния в кожу, слизистые, паренхиматозные органы, обнаруживающиеся в разгар заболевания (геморрагический синдром).
2. Желудочно-кишечный эпителиальный синдром. Он включает клеточное опустошение ворсинок и крипт кишечника, инфекционные процессы, поражения кровеносных сосудов, нарушение баланса жидкости и электролитов, нарушения секреторной, моторной, барьерной функции кишечника.
3. Церебральный синдром. Поражение ЦНС характеризуется нарушением кровообращения и ликворообращения с развитием отека мозга. Причиной гибели нервных клеток может явиться их непосредственное повреждение, либо опосредованное при повреждении других систем, в частности, кровеносных сосудов.

В зависимости от дозы ИИ, вызвавшей ОЛБ и преобладания того или иного синдрома, выделяют несколько форм ОЛБ (табл. 5).

Таблица 5

Шкала биологических эффектов при общем облучении

Доза /Грей/	Э ф ф е к т
менее 0,001	Угнетение жизнедеятельности
0,001-0,002	Оптimum жизнедеятельности
0,002-0,05	Стимуляция жизнедеятельности
0,05-0,1	Регистрация мутаций
0,1-0,5	Временная мужская стерильность
0,5-1,0	Нарушение кроветворения, первичные нарушения иммунитета, удвоение мутаций, учащение злокачественных новообразований
1-2	Иммунодефицитные состояния /пострадиационный канцерогенез и др./
1-10	Костно-мозговая форма ОЛБ /тяжёлое поражение костного мозга, геморрагический синдром/. Летальность 50 %.
10-20	Кишечная форма ОЛБ /тяжёлое поражение слизистой кишечника. Эпителиально-клеточный синдром/. Летальность 100 %.
20-80	Токсемическая форма ОЛБ /тяжёлая аутоинтоксикация, нарушения гемодинамики/. Летальность 100 %.
свыше 80	Церебральная форма ОЛБ /судорожно-паралитический синдром, коматозное состояние/. Летальность 100 %.
150-200 и выше	Смерть под лучом

Краткая характеристика отдельных форм ОЛБ.

1. Типичная костно-мозговая форма.

Развивается при облучении в дозах 1-10 Гр. Характеризуется преимущественным поражением костного мозга (костно-мозговой синдром). Летальность 50%. В зависимости от дозы различают IV степени тяжести типичной формы ОЛБ:

I - лёгкой степени (1-2 Гр);

II - средней степени (2-4 Гр);

III - тяжёлой степени (4-6 Гр);

IV - крайне тяжёлой степени (свыше 6 Гр).

В течение этой формы лучевой болезни различают три периода: формирования, восстановления, исхода и последствий.

Период формирования протекает в 4 фазы:

- первичной острой реакции;
- мнимого клинического благополучия (скрытая фаза);
- разгара болезни – выраженных клинических проявлений;
- раннего восстановления.

Фаза первичной острой реакции проявляется при дозах, превышающих 1 Гр, развивается в первые минуты-часы после облучения и продолжается 1-3 дня. Появляется тошнота, рвота, сухость и горечь во рту, чувство тяжести в голове, головная боль, общая слабость, сонливость. В тяжёлых случаях - падение АД, кратковременная потеря сознания, субфебрильная температура, асимметрия сухожильных рефлексов, кожных вазомоторных реакций. В периферической крови - нарастающий нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, переходящий в лейкопению, абсолютная и относительная лимфопения. В костном мозге - снижение митотического индекса и исчезновение молодых форм клеток. Возникшая активация гипофиз-адреналовой системы приводит к усиленной секреции гормонов коры надпочечников, что может иметь приспособительное значение.

Фаза мнимого клинического благополучия характеризуется включением защитных механизмов организма. Самочувствие больных становится удовлетворительным, проходят клинические видимые признаки болезни. Длительность - 1-2 недели - 1 месяц. Однако, в эту фазу нарастает поражение системы крови: в периферической крови прогрессирует лимфопения на фоне лейкопении, нейтропения, снижается содержание ретикулоцитов и тромбоцитов. В костном мозге развивается истощение ростков кроветворения может отмечаться эпиляция волос, атрофия гонад, развитие изменений в тонком кишечнике и коже.

Фаза выраженных клинических проявлений (фаза разгара). Самочувствие больных резко ухудшается, нарастает слабость, вновь проявляются диспептические расстройства, повышается температура, увеличивается СОЭ, прогрессирует анемия и тромбоцитопения, развивается агранулоцитоз, геморрагический синдром, степень его выраженности колеблется в широких пределах в зависимости от тяжести поражения; дополнительные травмы усиливают явления кровоточивости. Лимфатические узлы выглядят увеличенными за

счёт геморрагического пропитывания. Обильные кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, желудок, кишечник, надпочечники, лёгкие, мозг сердце, захватывая проводящую систему, могут иметь решающее значение в исходе заболевания. Усугубляют ситуацию возникающие инфекционные осложнения - язвенно-некротические гингивиты, некротические ангины, пневмония, воспалительные изменения в кишечнике. Всё это создаёт угрозу для жизни больного.

Фаза раннего восстановления характеризуется нормализацией температуры, улучшением самочувствия, появлением аппетита, восстановлением сна; прекращается кровоточивость, исчезают диспептические явления, нарастает масса тела, восстанавливаются морфологические и биохимические показатели крови, мочи. Продолжительность фазы восстановления - 2-2, 5 месяцев, хотя отдельные проявления (облысение, способность к воспроизводству) возобновляются лишь к 4-6 месяцам.

Общая продолжительность периода формирования острой лучевой болезни и его фаз определяется дозой и индивидуальной радиочувствительностью организма. Возможен летальный исход.

Кишечная форма ОЛБ возникает при облучении в диапазоне доз 10-20 Гр. Летальность 100 %. Основные клинические проявления связаны с поражением желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, кровавый понос, метеоризм, паралитическая непроходимость кишечника. Отмечается лейкопения, лимфопения, может иметь место картина сепсиса. К летальному исходу при кишечной форме ОЛБ приводит дегидратация организма, сопровождающаяся потерей электролитов и белка, развитие необратимого шока, связанного с действием микробных и тканевых токсинов, интоксикация организма продуктами кишечного содержимого организма в связи с нарушением барьерных функций кишечника.

3. Токсемическая форма ОЛБ возникает при облучении в дозах 20-80 Грей, характеризуется выраженными гемодинамическими нарушениями, главным образом, в кишечнике, печени, парезом сосудов, тахикардией, кровоизлияниями, тяжелой аутоинтоксикацией и менингеальными симптомами (отёк мозга). Наблюдается олигурия и гиперазотемия вследствие поражения почек. Развивается интоксикация организма продуктами распада. Смерть наступает на 4-7-е сутки (летальность 100 %).

4. Церебральная форма ОЛБ возникает при облучении в дозах 80 Гр и выше. Смерть наступает в течении 1-3 суток сразу после или в ходе самого облучения («смерть под лучом»). Характеризуется развитием судорожно-паралитического синдрома, нарушениями крово- и лимфообращения в ЦНС, сосудистого тонуса и терморегуляции. Позднее появляются нарушения со стороны ЖКТ, происходит прогрессивное снижение кровяного давления. Летальность 100 %. Причиной смерти при церебральной форме ОЛБ является тяжелые и необратимые нарушения ЦНС, характеризующиеся значительными структурными изменениями, гибелью клеток коры головного мозга и нейронов ядер гипоталамуса.

3.2.2. Хроническая лучевая болезнь /ХЛБ/.

Хроническая лучевая болезнь представляет собой самостоятельную форму лучевой патологии, которое развивается в результате продолжительного одно- и многократного облучения организма в малых дозах – при интенсивности 0,1-0,5 Гр/сут, после суммарной дозы 0,7-1,0 Гр. Она характеризуется определённой динамикой – фазностью развития. Особенности ХЛБ обусловлены характером внешнего облучения, многообразием клинических синдромов, сочетанием симптомов повреждения критических органов с реакциями приспособительного характера. Она имеет отдалённые последствия.

ХЛБ никогда не возникает как исход ОЛБ. Но клиническая картина ХЛБ во многом сходна с остающимися на всю жизнь явлениями после перенесённой острой лучевой болезни (астенический синдром, функциональная недостаточность костного мозга разной степени, склонность к лейкопении). Это связано с тем, что в основе развития ХЛБ и остаточных явлений после ОЛБ лежат одни и те же механизмы повреждения радиочувствительных клеток с развитием процессов репарации, в результате чего сохраняются более радиорезистентные клетки стромы.

Различают два варианта ХЛБ (А.К.Гуськова, Г.Д.Байсоголов, 1971):

1. С развёрнутым клиническим синдромом, обусловленным общим внешним облучением либо поступлением в организм изотопов, равномерно распределяющихся в органах и тканях.
2. С клиническим синдромом преимущественного поражения отдельных органов и систем от внутреннего или внешнего облучения.

К общим реакциям организма при ХЛБ относятся: нарушения нейровисцеральной регуляции, астения, органические поражения ЦНС /рассеянный энцефаломиелоз/; изменения регионарной и общей гемодинамики (вегето-сосудистая дистония, нарушения периферического кровообращения в коже, конечностях, головном мозге), развитие миокардиодистрофии; угнетение секреторной и ферментативной активности пищеварительных желез, нарушения моторики желудка и кишечника, гипо- и анацидный гастрит; лейкопения с нейтропенией и сдвигом лейкоцитарной формулой влево по дегенеративному типу, тромбоцитопения; при большой дозе облучения - анемия. При длительном облучении возрастает вероятность развития лейкозов.

Превалирование тех или иных изменений обусловлено тем, что при длительном действии относительно малых доз ИИ повреждаются системы с ограниченной способностью к регенерации (нервная, эндокринная, сердечно-сосудистая).

По степени тяжести ХЛБ, обусловленная общим облучением может быть лёгкой (1), средней (2) и тяжёлой (3) степени.

Развитие ХЛБ 1-й степени тяжести характеризуется чувством усталости, головной болью, нарушениями сна, обратимыми функциональными расстройствами деятельности различных органов и систем, умеренной преходящей лейкопенией, тромбоцитопенией.

При ХЛБ 2-й степени наблюдаются нарушения со стороны нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, геморрагические явления, снижение иммунитета.

При тяжёлой (3-й) степени ХЛБ отмечаются необратимые изменения в органах: гипоплазия кроветворной ткани, слизистой ЖКТ, инфекционно-токсические осложнения, нарушения кровообращения, вегето-сосудистая дистония, астенический синдром.

Своеобразие ХЛБ при неравномерном облучении заключается в сочетании глубоких местных изменений со слабо выраженными и поздно появляющимися общими реакциями. При действии радионуклидов, избирательно накапливающихся в отдельных органах, изменения зависят от уровня дозовых нагрузок и анатомо-функциональных особенностей ткани и органа. По тяжести болезни также выделяют различные степени поражения.

3.2.3. Особенности лучевой болезни от внутреннего облучения.

Лучевая болезнь от внутреннего облучения является самостоятельной нозологической формой, представляет собой преимущественно хроническое заболевание, на фоне которого формируется избирательное поражение отдельных органов и систем. Она имеет существенные особенности по сравнению с лучевой болезнью от внешнего облучения. Возникает при попадании в организм радиоактивных веществ, поражающее действие которых зависит от: а) путей и способов попадания этих веществ в организм, их растворимости и всасываемости с мест аппликации; б) суммарной активности изотопов; в) типа излучения, его энергетического спектра; г) характера распределения и перераспределения радиоактивных веществ в организме; путей их элиминации; эффективного периода полувыведения.

Внутреннее облучение по сравнению с внешним чревато более тяжёлыми последствиями для организма, т.к. на сегодняшний день отсутствует возможность использовать достаточно эффективные методы защиты; имеет место контактное облучение - длительное воздействие на ткань; нет поглощения α -частиц роговым слоем кожи, повреждаются органы и ткани, где концентрируются радионуклиды.

Радиоактивные вещества (РВ) могут поступать в организм разными путями, однократно или повторно. В зависимости от дозы они приводят к различным эффектам - от несущественных нарушений в организме (лучевой реакции) до собственно лучевой болезни.

Специфические особенности течения лучевой болезни при внутреннем облучении зависят от путей поступления и определяются во многом типом распределения радионуклидов в организме. РВ могут попасть в организм через дыхательные пути с воздухом (аэрозоли, пары, газы), через желудочно-кишечный тракт (с водой, продуктами питания), через кожные покровы при нарушении их целостности (раны, ожоги). Некоторые изотопы относительно равномерно распределяются в организме, вызывая общее облучение, но большинство - избирательно накапливаются в различных органах и тканях, часть из них

фиксируется преимущественно в костной ткани, другие - в печени, селезенке, почках, легких. Особую опасность при внутреннем облучении приобретают радионуклиды тяжелых элементов, которые испускают и β - и α -частицы. Они обладают высокой биологической эффективностью, повреждают эндотелии и эпителии воздухоносных путей и кишечника. Различные органы по-разному накапливают и выводят радионуклиды.

Распределение радионуклидов в организме зависит от их свойств и химической природы и идет по трем основным типам: скелетному, ретикулоэндотелиальному и диффузному.

По скелетному типу распределяются, главным образом, радионуклиды щелочно-земельной группы элементов, накапливающиеся в минеральной части скелета - кальций, стронций, барий, радий. Ретикулоэндотелиальный тип распределения характерен для нуклидов редкоземельных элементов - цинка, тория, америция, трансурановых элементов. По диффузному типу распределяются щелочные элементы - калий, натрий, цезий, рубидий, нуклиды водорода и др. Известны «органотропные» радионуклиды, избирательно накапливающиеся в некоторых органах (например, изотопы йода, накапливающиеся в щитовидной железе).

Патогенетически внешнее и внутреннее облучение (в сопоставимых дозах) вызывает одинаковую реакцию со стороны отдельных органов и систем (органы кроветворения, костная ткань, печень, легкие).

Клиника лучевой болезни от внутреннего облучения складывается из синдромов общего и избирательного (локального) поражения в местах преимущественного поступления радиоактивных веществ в организм, их выведения и накопления в тканях и органах.

Характерные особенности ЛБ от внутреннего облучения обусловлены избирательностью повреждения отдельных органов и систем и заключаются нередко в преобладании местных расстройств над общими лучевыми поражениями. В клинической картине могут доминировать поражения отдельных органов и систем (системы крови, костно-суставной системы и др.). При попадании РВ в организм с воздухом через дыхательные пути со стороны органов системы дыхания отмечаются катары дыхательных путей, бронхиты, бронхопневмонии, пневмосклерозы, опухоли легких; при поступлении с водой и пищей – желудочно-кишечные расстройства, нарушения секреторной и моторной функции и т.д. Характерно медленное, постепенное развитие, вялость течения, отсутствие четкой периодизации. Признаки болезни могут не выявляться длительное время, однако это не исключает возможности развития отдаленных последствий.

3.2.4. Местное действие ионизирующего излучения.

При местном воздействии ИИ возникают лучевые ожоги. Они могут являться следствием передозировки при лучевой терапии, аварий на атомных реакторах, попадания на кожу радиоактивных изотопов и т.д. Их характер зависит

от дозы ИИ, общего состояния организма, его радиоустойчивости и радиорезистентности, вида и времени облучения. Низкорентгеновское облучение и β -частицы проникают в ткань на незначительную глубину и вызывают поражения в пределах толщи кожи. Высокоэнергетическое рентгеновское и гамма-излучения, нейтроны, обладающие высокой проникающей способностью, оказывают воздействие и на глублежащие ткани.

В течении лучевых ожогов выделяют 4 периода:

Первый период - ранняя лучевая реакция - эритема - выявляется через несколько часов или суток после поражения и постепенно исчезает.

Второй период - скрытый, когда никаких внешних проявлений не наблюдается. Он длится в зависимости от тяжести поражения от нескольких часов до нескольких суток, недель.

Третий период характеризуется развитием острого воспаления (вторичная эритема) с появлением пузырей, эрозий, лучевых язв. Продолжительность его от нескольких недель до нескольких месяцев.

Четвертый период - период восстановления - исчезновения эритемы, заживление эрозий и язв. Однако, на месте поражения остаются последствия в виде трофических расстройств.

По тяжести поражения различают ожоги трех степеней. Ожоги I степени (легкие) возникают при дозе 8-12 Гр; II степени (средние) - при дозе 12-20 Гр; III степени (тяжелые) - при дозе более 20 Гр. В последнем случае погибает не только кожа, но и подкожная клетчатка, фасции, мышцы, кости; появляются точечные геморрагии, очаги некроза, флебиты, тромбозы вен, рецидивирующие эрозии и язвы, тяжелый болевой синдром, высокий лейкоцитоз, лихорадка. На месте заживших язв формируются рубцы, склонные к изъязвлению и малигнизации.

3.2.5. Опосредованные эффекты действия ионизирующих излучений.

В облученном организме повреждения одних органов, тканей и систем неизбежно вызывают изменения в других и возникают опосредованные эффекты, связанные, обычно с локальным радиационным воздействием. В их формировании принимают участие основные регулирующие системы организма – нервная и эндокринная. Примером опосредованных реакций может явиться болезненное состояние, напоминающее алкогольную интоксикацию, возникающее при локальной лучевой терапии - «лучевое похмелье».

Опосредованное влияние ИИ на органы кроветворения проявляется в гибели и исчезновении целого ряда клеток костного мозга, но эти изменения менее выражены, чем при его непосредственном действии. Выраженные изменения отмечаются и в некритических органах и тканях – органах чувств, нервной, эндокринной, иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной (кроме тонкого кишечника), костно-мышечной системе, печени, органах выделения, размножения и других, не ответственных за исход лучевого поражения.

Особая роль в патогенезе лучевой болезни принадлежит изменениям в иммунной системе, которая занимает промежуточное место между критическими и некритическими системами организма. Возникают иммунодепрессия, иммунодефициты, снижается резистентность организма к возбудителям инфекционных болезней, обусловленные гибелью и нарушением функции лейкоцитов, нарушением количественного соотношения субпопуляции лимфоцитов и их функциональных взаимодействий, а также аутоиммунные процессы.

Радиационные воздействия сказываются и на обмене веществ. В радиочувствительных тканях, клетки которых претерпевают интерфазную гибель, изменения обмена веществ проявляются, главным образом, в ингибировании синтеза ДНК и активации гликолиза; в поздней стадии происходит угнетение всех биосинтетических процессов и резкое усиление катаболизма.

Таким образом, нарушения функций различных органов и систем в отдалённые сроки после облучения определяются не только непосредственными изменениями в клетках данных систем; они могут быть следствием нарушений нейроэндокринной регуляции, определяющей снижение адаптационнокомпенсаторных возможностей организма.

4. Действие радиации на эмбрион и плод.

В период внутриутробного развития организм обладает высокой чувствительностью к действию повреждающих факторов и чем он моложе, тем выше его радиочувствительность. Это обусловлено тем, что в ранние стадии развития эмбрион представляет собой конгломерат из делящихся и дифференцирующихся клеток, которым свойственна наибольшая радиочувствительность. Основные этапы антенатального развития - предимплантация (до 9 дня с момента зачатия), органогенез (с 9 дня по 6 неделю), фетогенез (с 6 недели после зачатия) характеризуются различной чувствительностью и возможными последствиями. Существуют определенные периоды, когда чувствительность к повреждению особенно высока - критические (сенситивные) периоды.

Экспериментальными исследованиями установлены общие закономерности реакций эмбриона, плода, особенности развития патологии и генетических последствий облучения. Радиационные эффекты не являются специфическими для ИИ; они могут наблюдаться и при действии других повреждающих агентов. Эти эффекты определяются дозой ИИ и временем его воздействия. ИИ могут вызвать внутриутробную гибель, уродства, расстройства различных функций. По-видимому, нет пороговой дозы, ниже которой облучение не вызвало бы никакого эффекта. Наиболее опасным является первая половина беременности, причем наибольшая поражаемость отмечается в период от момента зачатия до 38 дня. На этом этапе облучение, как правило, заканчивается внутриутробной гибелью.

В период имплантации независимо от дозы облучение индуцирует повышенную частоту генных и хромосомных мутаций, причем нелетальные мутации стойко передаются из поколения в поколение и являются причиной различных уродств потомства.

Воздействие в период органогенеза вызывает тератогенный эффект - различные пороки развития: нарушения роста, развития, гибель новорожденного.

При облучении в плодный период у потомства возникают изменения, характерные для лучевого поражения - лейкопения, тромбоцитопения, геморрагические явления, изменения со стороны иммунной, эндокринной и др. систем.

В условиях инкорпорации радионуклидов в организм беременной женщины опасность для внутриутробного организма обуславливается как прямым, непосредственным его облучением, так и опосредованным через организм матери. Мать-носительница радионуклида является постоянным источником, передающим радиоактивность как в период эмбрионального развития (проникновение радионуклидов через плаценту), так и в постэмбриональный период (кормление молоком матери). При этом опасность пороков прямо пропорциональна дозе внутриутробного облучения.

Доза ИИ 0,1 Гр в период органогенеза вызывает повреждение глаз, мозга, нервной системы, скелета, конечностей; облучение в дозе 0,5 Гр приводит к повреждению в любой период беременности, гибель эмбриона в преимплантационный период, пороки развития в период органогенеза, гибель клеток и гипоплазию тканей в плодном периоде.

У облученных беременных женщин Хиросимы и Нагасаки рождались дети со значительным отставанием в размерах, массы тела, пороками развития; наблюдалась высокая смертность новорожденных, замедление психического развития потомства

Имеются данные, что в районах, пострадавших при аварии на ЧАЭС, обнаруживается увеличение числа самопроизвольных выкидышей, токсикозов беременности, преждевременных родов, мертворождаемости в 2-3 раза; отмечены грубые уродства у новорожденных; дети, находившиеся в момент катастрофы на ЧАЭС в критические периоды цереброгенеза (8-15 неделя беременности) имеют выраженные нарушения функционального состояния головного мозга.

5. Защитно-приспособительные реакции и процессы восстановления в облученном организме.

В облученном организме наряду с явлениями повреждения и нарушений функций разыгрываются и восстановительные внутри- и межклеточные компенсаторно-приспособительные процессы. Это прежде всего пролиферация клеток, сохранивших свою жизнеспособность, благодаря чему восстанавливается популяция клеток критических органов и их функциональная активность.

Резервом пролиферации клеток критических органов и тканей могут быть как непораженные клетки, так и клетки частично обратимо пораженные, восстановившие свою способность к размножению. При этом имеет место репарация как на тканевом, клеточном, так и субклеточном уровнях, важнейшими механизмами которых являются гиперплазия и гипертрофия клеток и клеточных ультраструктур. Восстановление организма после облучения во многом связано с регенерацией сохранившихся жизнеспособных кроветворных полипотентных стволовых клеток. Активная регенерация костного мозга приводит к количественной нормализации его клеточных элементов. При этом увеличение количества клеток происходит тем раньше, чем меньше доза облучения, и определяется различиями в сроках восстановления митотической активности.

Темп восстановления оценивается по величине периода полу восстановления - времени, необходимого для восстановления костного мозга на 50%. По данным разных авторов он составляет для человека 25-45 дней. Чем меньше доза радиации, чем короче задержка митозов, тем раньше начинается восстановление клеточной массы. Скорость заполнения кровеносного русла зрелыми жизнеспособными клетками обратно пропорциональна дозе радиации, глубине и длительности лейкопении. В зависимости от тяжести лучевой болезни период восстановления длится от 2 недель до 1 месяца и более. При тяжелом течении болезни полного восстановления не происходит.

Таким образом, имеется прямая зависимость между дозой облучения, числом погибших клеток и началом регенерации. В разных тканях восстановление протекает с разной скоростью, часть изменений может остаться необратимой. Активно пролиферирующие ткани обладают наибольшей скоростью репарации. Репарация малообновляющихся тканей протекает медленнее. Как показали исследования, восстановление самых разнообразных функций после облучения, оказывается неполноценным, при этом степень неполноценности определяется в основном поглощенной дозой. Остаточные явления могут оставаться до конца жизни (общая слабость, неустойчивое кроветворение, пониженная сопротивляемость и т.п.). Но даже полное восстановление не гарантирует от отдаленных последствий, а потомство от генетических и врожденных нарушений.

6. Отдалённые последствия лучевого воздействия.

Отдалённые последствия облучения - различные изменения, которые возникают в отдалённые сроки (10-20 лет и более) после лучевой болезни в организме внешне полностью «выздоровевшем» и восстановившемся от лучевого поражения. Выделяют последствия соматические (опухолевые и неопухолевые) и генетические. При оценке возможных последствий облучения следует учитывать стохастические и нестохастические эффекты.

Стохастические эффекты - последствия, носящие вероятностный, случайный характер. Вероятность их проявления существует при малых дозах ИИ

и возрастает с дозой, но тяжесть проявления облучения от дозы не зависит. К последствиям этого характера относят:

а) злокачественные новообразования, лейкозы, обуславливающие главный риск соматических последствий облучения в небольшой дозе. Они выявляются лишь при длительном наблюдении (15-30 лет) за большими группами населения (десятки, сотни тысяч человек). Так, в частности, обнаружено, что в отдалённые сроки после облучения (9-11 лет) возрастает частота случаев возникновения гемобластозов. Злокачественные новообразования, как показали экспериментальные исследования и клинические наблюдения, могут возникать после облучения во всех органах. Наиболее часто - это опухоли кожи, костей, рак молочной железы, яичников, лейкозы. При этом опухоли кожи и костей возникают чаще при местном облучении, а остальные - в результате тотального облучения, внешнего или внутреннего. Для сомато-стохастических эффектов характерен длительный латентный период. Для лейкозов он составляет 10 лет, для других форм опухолей 15-30 лет. Так для опухолей молочной железы у жителей Хиросимы и Нагасаки он составил примерно 18 лет;

б) наследственная патология, проявляющаяся у потомства облучённых индивидов, является следствием повреждения генома половых клеток. Для выявления этих эффектов необходим анализ множества популяций, включающий целый ряд поколений потомков облучённых животных. Изменения в генетическом аппарате - «генетический груз» в настоящее время обнаруживается у новорожденных во многих странах. Для жизнеспособности общества опасными являются условия, увеличивающие «генетический груз» в 2 раза. По данным научного комитета ООН по действию атомной радиации «удваивающая доза» облучения для человека - 0,7 Гр.

Нестохастические эффекты - последствия, проявляющиеся после накопления дозы больше пороговой. В этом случае тяжесть поражения изменяется в зависимости от дозы (лучевая катаракта, нарушения репродуктивной функции, косметические дефекты кожи, склеротические и дистрофические поражения соединительной ткани, поражения зародыша и плода). Всем видам животных свойственно сокращение продолжительности жизни и, как показали экспериментальные исследования, существует прямая зависимость между степенью сокращения продолжительности жизни и дозой излучения. Экстраполирование экспериментальных данных показало, что у человека на каждые 0,01 Гр сокращение продолжительности жизни составит при однократном облучении 1-15 суток, а при хроническом воздействии - 0,08 суток. Анализ продолжительности жизни жертв атомной бомбардировки показал, что в основном сокращение продолжительности жизни объясняется возникновением лейкозов и опухолей.

Таким образом, при рассмотрении мутагенного действия ИИ необходимо отличать радиационно-генетические эффекты, возникающие в соматических клетках, от таковых в половых. Поражение генома соматических клеток приводит к возникновению лейкозов, рака и преждевременному старению, т.е. затрагивает только облученный организм, а следующим поколениям не передаётся. Радиационные эффекты в зародышевых клетках ведут к образованию

генетически ненормальных гамет, вследствие чего может произойти гибель зиготы или эмбриона на разных стадиях развития, рождение особей с наследственными аномалиями или особей, несущих в гетерозиготном состоянии новые, часто неблагоприятные для организма гены. Таким образом, мутагенный эффект, вызываемый облучением в половых клетках, передается из поколения в поколение.

Отдаленные последствия облучения феноменологически близки к таковым при старении. Злокачественные опухоли, катаракты, склероз сосудов, поседение и др. при облучении наступают в более раннем возрасте, продолжительность жизни сокращается, возникает ускоренное радиационное старение (но оно не тождественно нормальному процессу старения). При дозах, вызывающих гибель 50% и более клеток, у потомства большинства выживших клеток изменен генотип, они генетически нестабильны. Это отрицательно сказывается на функциональной активности и жизнеспособности целостного организма. Неполноценность пострадиационного восстановления организма облученных животных усугубляет неблагоприятное влияние внешних факторов, приводит к быстрому изнашиванию организма, возрастанию подверженности заболеваниям, сокращению продолжительности жизни.

Согласно структурно-метаболической теории, лучевое старение так же, как и естественное старение - результат необратимых изменений во многих системах организма, многофакторное явление. Одной из существенных причин как естественного, так и лучевого старения организма является накопление «ошибок» в строении генома, как его суперспирализации, так и в первичной структуре ДНК. Облучение организма резко увеличивает количество клеток с нерепарабельными повреждениями ДНК и, тем самым, «переводит часы старения вперед». На основании многих исследований можно сделать вывод, что сокращение сроков жизни как одно из характерных отдаленных последствий облучения, является интеграционным показателем взаимодействия радиационного изменения ряда структур и метаболических процессов в облученном организме с нормально протекающими процессами старения (табл. 6).

Описанные изменения не являются специфическими для лучевого поражения организма, они лишь следствие пониженной резистентности, в результате чего увеличивается частота возникновения заболеваний человека. Уменьшение продолжительности жизни, вызываемое облучением обусловлено ускорением наступления смерти от всех причин вообще.

Таким образом, можно говорить о следующих механизмах формирования отдаленных последствий облучения:

1. Накопление повреждений в генетическом аппарате соматических и половых клеток;
2. Эпигеномные нарушения;
3. Нарушения нейроэндокринной регуляции, определяющие снижение адапционных возможностей организма.

Непрерывное расширение применения ионизирующих излучений в различных областях науки и техники, сельского хозяйства и медицины неизбежно

приводит к облучению значительных групп людей. Такое облучение происходит преимущественно в малых дозах.

Таблица 6

Причины уменьшения средней продолжительности жизни после облучения
(по Ю.И.Москалеву, 1991)



Авария на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) выдвинула на первый план проблему действия на организм малых доз ИИ. Под малыми дозами понимают дозы, не угрожающие непосредственно жизни и даже не угрожающие непосредственно болезни; это дозы однократного радиационного воздействия, не превышающие 0,5 Гр (500 Рад). Острое облучение в диапазоне от 0,1 - 0,7 Гр может сопровождаться возникновением временной «лучевой реакции», кото-

рая проявляется в состоянии дискомфорта, общей слабости, вегетативной лабильности, незначительных колебаний числа лейкоцитов, кратковременной тромбоцитопении.

В отношении влияния на организм малых доз существуют противоречивые мнения. Ряд исследователей отрицает существенно вредное влияние малых доз ионизирующей радиации. Так, А.М.Кузин (1985) считает, что повреждения важных молекул и субклеточных структур, вызванные малыми дозами, могут быть полностью компенсированы благодаря функционированию специальных репаративных систем клетки. Открыты мощные ферментные комплексы, обеспечивающие восстановление разрывов в молекулах ДНК. По мнению ученого, при малых дозах ИИ эти системы могут успешно справиться с пострadiационными дефектами генома клетки.

Однако доказано, что малые дозы радиации, не оказывающие заметного физиологического влияния на организм, повышают частоту генетических нарушений (мутаций) в облученных клетках. Такое ускорение мутационного темпа крайне нежелательно для животных и особенно для человека, т.к. большинство мутаций отрицательно влияет на их жизнеспособность.

Наблюдения над большим контингентом облученных в малых дозах в результате взрывов атомных бомб в Хиросиме и Нагасаки в 1945 г., взрыва водородной бомбы на Маршалловых островах в 1954 г. и др. показали, что облучение в малых дозах не проходит бесследно, а популяции в целом угрожает развитие определенных групп болезней.

У облученных в Японии уже через 3 года выявлен рост частоты лейкозов, который достиг максимума через 6-7 лет. Это касалось, главным образом, лиц, облученных в возрасте моложе 15 лет. У лиц, облученных в возрасте 30-40 лет и старше, рост частоты лейкозов наблюдался через 15-25 лет, сохраняясь до 1960-71 гг. Выявлена закономерность: чем в более молодом возрасте облучается человек, тем короче латентный период до возможного развития лейкоза или другой опухоли. С повышением дозы облучения частота лейкозов нарастает. Спустя 20 лет обнаружился и рост частоты миеломной болезни, возростала частота опухолей желудка, легких, молочной железы, щитовидной железы. Повышение частоты рака щитовидной железы отмечено через 12-23 года. Анализ крови и костного мозга японцев, получивших малые дозы от взрыва атомной бомбы, проведенный через 11 лет после него, показал некоторые количественные и функциональные отклонения от нормы, в частности, снижение числа лейкоцитов, снижение подвижности и фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение активности пероксидазы нейтрофилов, числа тромбоцитов; в костном мозге - от тенденции к гипоплазии до тенденции к гиперплазии. Кариологический анализ лимфоцитов крови и миелоидных клеток в костном мозге, проведенный спустя 13-28 лет у облученных японских рыбаков, переживших ядерный взрыв обнаружил стабильные абберации (транслокации, инверсии хромосом), обнаруживаемые в клетках костного мозга и крови, которые повышаются с годами.

После аварии на ЧАЭС в связи с радиоактивным загрязнением больших территорий в Белоруссии резко возросли заболевания щитовидной железы: её

гиперплазия, узловой зоб, рак, тиреоидит. Причина: повреждение щитовидной железы в результате её облучения радиоактивным йодом-131, составляющим значительную часть радиоактивных выбросов и избирательно накапливаемом в щитовидной железе. Медико-биологическими исследованиями показано нарушение метаболических процессов и функций ряда важнейших систем организма (иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой и др.), ухудшение состояния здоровья населения, как эвакуированного, так и проживающего на загрязненных территориях, увеличение соматической заболеваемости, в т.ч. рост (особенно в последние годы) онкологических болезней, гемобластозов. Ухудшаются демографические показатели: снижается рождаемость и увеличивается смертность. Особое беспокойство вызывают отдельные последствия аварии в виде «генетического груза». У жителей республики значительно возрос уровень мутаций, хромосомных абберации, увеличилось количество рождения детей с врожденными и наследственными пороками развития.

По оценкам Научного комитета по действию атомной радиации при ООН (НКДАР) от всех взрывов, осуществленных до 1981 г., критические органы человека получают к 2000 г. в среднем дозу порядка 350 мрад (3,5 мЗв), что примерно в 2-3 раза больше годовой дозы естественного радиационного фона. Во многих местах земного шара это значение может быть в 5-10 раз выше (доклад НКДАР ООН, 1982).

7. Принципы коррекции нарушений функций органов и систем при лучевом поражении и повышения радиорезистентности организма

С целью коррекции нарушений функций органов и систем при поражении ИИ используются мероприятия, направленные на:

- восстановление кроветворения (трансплантация костного мозга);
- борьбу с инфекцией, интоксикацией, геморрагическими явлениями;
- восстановление функций нервной, эндокринной, пищеварительной, сердечно-сосудистой и др. систем;
- стимуляцию клеточных восстановительных процессов;
- снижение интенсивности окислительных процессов;
- уменьшение интенсивности перекисного окисления липидов;
- улучшение тканевого дыхания;
- стабилизацию клеточных мембран;
- гашение цепных радиационно-химических реакций;
- ликвидацию иммунодефицита (препараты тимуса и др. иммуномодуляторы); стимуляцию репарации поврежденного хромосомного аппарата (введение ДНК и др.).

Повышение радиорезистентности может быть достигнуто в определенной степени с помощью всех средств, повышающих неспецифическую резистентность организма, способствующих активизации его защитных сил (анти-

оксиданты, витамины, общеукрепляющие средства, оптимальная двигательная активность, рациональное питание и т.д.). В пред- и пострадиационный период - использование различного рода радиопротекторов.

Факторами, усиливающими действие радиации, являются общее снижение неспецифической резистентности, стрессы, шум, пестициды, гербициды и др., а также радиофобия и радиоэйфория.

8. КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ.

1. Ионизирующее излучение. Определение, общая характеристика повреждающего действия ИИ.
2. Особенности действия ионизирующего излучения как повреждающего фактора.
3. Дозовые характеристики ионизирующего излучения.
4. Радиочувствительность клеток и тканей. Факторы её определяющие. Понятие о критических органах.
5. Обратимые и необратимые радиационно-индуцированные повреждения клеток: гибель клеток, её виды.
6. Лучевые поражения. Этиология. Классификация. Общая характеристика.
7. Патогенез лучевых поражений.
8. Острая лучевая болезнь. Её формы, клинические проявления, исход.
9. Характеристика периодов формирования типичной костно-мозговой формы острой лучевой болезни, основные клинические синдромы, принципы терапии.
10. Общая характеристика хронической лучевой болезни; особенности этиологии и патогенеза клинического проявления, основные клинические синдромы.
11. Лучевая болезнь от внутреннего облучения, её особенности.
12. Местное действие ионизирующего излучения.
13. В чем проявляется действие ионизирующих излучений на эмбрион и плод?
14. Характеристика восстановительных процессов и защитно-приспособительных реакций, развивающихся в облученном организме.
15. Отдаленные последствия действия на организм малых доз ионизирующего излучения, механизмы их формирования.
16. Принципы патогенетической терапии лучевых поражений.

9. ЛИТЕРАТУРА:

Основная:

1. Патологическая физиология. Под ред. А.Д.Адо, В.В.Новицкого, 1994, с. 39- 50.
2. Патологическая физиология. Под ред. Н.Н.Зайко, Ю.В.Быць, 1997, с. 45-55.

3. Гринько И.В., Кривчик А.А. Действие на организм ионизирующей радиации. Учебно-методическая разработка. Минск, 1993. 18 С.

Дополнительная:

1. Барабой В.А. Ионизирующая радиация в нашей жизни. М., «Наука», 1991 216 с.
2. Биологические эффекты при длительном поступлении радионуклидов./Борисова В.В., Воеводина Т.М. и др. /, М., Энергоатомиздат, 1988, 168 с.
3. Бриллиант М.Д., Воробьев А.И., Горин Е.Е. Отдаленные последствия действия малых доз ионизирующей радиации на человека. Терапевтический архив. 1987, т. IX, №6. с. 3-8.
4. Владимиров В. Г. Биологические эффекты при внешнем воздействии малых доз ионизирующих излучений. Военно-медицинский журнал, 1989. № 4 с 44- 46.
5. Воробьев А.И. Острая лучевая болезнь. Терапевтический архив, 1986, т XIII № 12, с. 3-8.
6. Груздев Г.П. Острый радиационный костномозговой синдром. 1988, М., «Медицина», 144 с.
7. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. М., Медицина 1971, 383 с.
8. Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии. М., «Наука», 1986.
9. Кульменева Л.Г., Котов Н.Н. Радиобиология, Мн., Народная асвега 1993.
10. Лучевое поражение. Под ред. Ю.Б.Кудряшова. Изд-во Моек. Ун-та, 1987 230 с.
11. Механизмы лучевой патологии. Под ред. Ю.Б.Кудряшова. Изд. Моек Унта, 1984, 139 с.
12. Москалев Ю.И. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. М., Энергоатомиздат, 1989, 263 с.
13. Петрушкина Н.П. Генетические эффекты облучения человека. Вопросы охраны материнства и детства, 1988, № 10, с. 59-62.
14. Радиация. Дозы, эффекты, риск: Пер. с англ. - М., Мир, 1988, 79 с.
15. Севанькаев А.В., Деденков А.Н. Актуальные проблемы современной радиобиологии в свете оценки и прогнозирования последствий аварии на Чернобыльской АЭС.//Радиобиология, 1990, т. 30, с. 579-583.
16. Экологические, медико-биологические и социально-экономические последствия катастрофы на ЧАЭС в Белоруссии// Под ред. акад. Конопки Е.Ф., проф. Ролевича И.В.- Мн., 1996,- 280 с.
17. Ярмоленко С.П. Радиобиология человека и животных, 1988, М., Высшая школа, 424 с.

10. ПРИЛОЖЕНИЕ:

Дозовые характеристики ионизирующих излучений.

Таблица 7

Основные физические величины, используемые в радиационной биологии, и их единицы

Физическая величина	Единица, её наименование, обозначение (международное, русское)		Соотношение между единицами	
	внесистемная	системы СИ	внесистемной и системы СИ	системы СИ и внесистемной
Активность нуклида в радиоактивном источнике	кюри (Ci, Ки)	беккерель (Bq, Бк)	1 Ки = =3,7·10 ¹⁰ Бк	1 Бк = 2,7х х10 ⁻¹¹ Ки
Экспозиционная доза излучения	рентген (R, Р)	кулон на килограмм (C/kg, Кл/кг)	1 Р = 2,58х х10 ⁻⁴ Кл/кг	1 Кл/кг = =3876 Р
Мощность экспозиционной дозы излучения	рентген в секунду (R/s, Р/с)	ампер на килограмм (A/kg, А/кг)	1 Р/с = 2,58х х10 ⁻⁴ А/кг	1 А/кг = =3876 Р/с
Поглощенная доза излучения	рад (rad, рад)	грей (Gy, Гр)	1 рад = 0,01 Гр	1 Гр = =100 рад
Мощность поглощенной дозы излучения	рад в секунду (rad/s, рад/с)	грей в секунду (Gy/s, Гр/с)	1 рад/с = =0,01 Гр/с	1 Гр/с = 100 рад/с
Интегральная доза излучения	рад-грамм (rad·g, рад·г)	джоуль (J, Дж)	1 рад·г = =10 ⁻⁵ Дж	1 Дж = =10 ⁵ рад·г
Эквивалентная доза излучения	бэр (rem, бэр)	зиверт (Sv, Зв)	1 бэр = 0,01 Зв	1 Зв = =100 бэр
Мощность эквивалентной дозы излучения	бэр в секунду (rem/s, бэр/с)	зиверт в секунду (Sv/s, Зв/с)	1 бэр/с = =0,01 Зв/с	1 Зв/с = =100 бэр/с

1. Активность нуклида в радиоактивном источнике - количество распадов в секунду.
2. Экспозиционная доза излучения - величина ионизации, создаваемой рентген- или γ-излучения.
3. Мощность экспозиционной дозы - доза за определённый промежуток времени.
4. Поглощённая доза излучения - кол-во энергии ИИ, поглощённой единицей массы вещества (тканями организма).

5. Мощность поглощённой дозы - распределение поглощённой дозы во времени (интенсивность облучения).
6. Интегральная доза излучения - энергия, суммарно поглощённая во всём объёме объекта (при локальном облучении).
7. Эквивалентная доза излучения - основная дозиметрическая величина, используемая для оценки ущерба здоровью человека при действии ИИ (поглощённая доза, умноженная на коэффициент качества, отражающий способность данного вида излучения повреждать ткани организма).

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Цель, структура и порядок проведения занятия. Содержание темы
2. Ионизирующее излучение. Общая характеристика повреждающего действия ионизирующего излучения
3. Общие вопросы патогенеза лучевых поражений
 - 3.1. Действие ионизирующих излучений на клетки
 - 3.2. Действие ионизирующих излучений на уровне целостного организма. Лучевая болезнь человека
 - 3.2.1. Острая лучевая болезнь
 - 3.2.2. Хроническая лучевая болезнь
 - 3.2.3. Особенности лучевой болезни от внутреннего облучения
 - 3.2.4. Местное действие ионизирующего излучения
 - 3.2.5. Опосредованные эффекты действия ионизирующих излучений
4. Действие радиации на эмбрион и плод
5. Защитно-приспособительные реакции и процессы восстановления в облученном организме
6. Отдаленные последствия лучевого воздействия
7. Принципы коррекции нарушений функций органов и систем при лучевом поражении и повышения радиорезистентности организма
8. Контрольные вопросы
9. Литература
10. Приложение: дозовые характеристики ионизирующих излучений