

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ КОСТНОМОЗГОВОЙ ФОРМЫ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Самойлов А. С.¹, Кончаловский М. В.¹, Бушманов А. Ю.¹, Галстян И. А.^{1*}, Нугис В. Ю.¹, Давтян А. А.¹, Колганова Л. Р.², Метляева Н. А.¹, Торубаров Ф.С.¹

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, 123098, Москва, Россия

² ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, 111123, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Только массовая радиационная авария, а не отдельные гетерогенные по условиям воздействия инциденты, способствует ревизии и развитию знаний и лечебных возможностей при острой лучевой болезни (ОЛБ).

Цель — представить рекомендации по диагностике и лечению костномозговой формы ОЛБ от относительно равномерного облучения.

Общие сведения. Проведен анализ литературы по проблеме диагностики и лечения ОЛБ, а также обобщен опыт оказания медицинской помощи пострадавшим 26 апреля 1986 г. во время радиационной аварии на ЧАЭС (104 больных ОЛБ) в клиническом отделе ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России. При поступлении в медицинское учреждение участников радиационной аварии важным мероприятием является проведение медицинской сортировки, то есть распределения пострадавших на группы по принципу нуждаемости в однородных лечебно-профилактических и эвакуационных мероприятиях в зависимости от медицинских показаний, конкретных условий обстановки и прогноза выживаемости больного на основании оценки дозы и прогнозирования тяжести течения ОЛБ всеми доступными методами физической и биологической дозиметрии (расчетный метод, моделирование ситуации, клинические признаки первичной реакции на облучение, цитогенетический метод, абсолютное количество лимфоцитов периферической крови в течение первых 8 дней после облучения, динамика абсолютного количества нейтрофилов периферической крови и др.). Объем лечебных мероприятий зависит от степени тяжести развивающейся ОЛБ и включает в себя терапию инфекционных осложнений и геморрагического синдрома. Назначение миелостимуляции с целью уменьшения глубины и длительности радиационно-индуцированной цитопении рекомендуется при облучении в дозе свыше 1,5 Гр. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при ОЛБ рекомендуется в узком дозовом диапазоне от 10 до 13 Гр при отсутствии сопутствующих тяжелых травм и ожогов. Даны рекомендации по лечению орофарингеального и кишечного синдромов.

Ключевые слова: острая лучевая болезнь, диагностика, биодозиметрия, лечение, миелостимуляция, трансплантация костного мозга

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Самойлов А.С., Кончаловский М.В., Бушманов А.Ю., Галстян И.А., Нугис В.Ю., Давтян А.А., Колганова Л.Р., Метляева Н.А., Торубаров Ф.С. Рекомендации по диагностике и лечению костномозговой формы острой лучевой болезни. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(1): 98–128. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-98-128>

RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BONE MARROW FORM OF ACUTE RADIATION SYNDROME

Samoylov A. S.¹, Konchalovsky M. V.¹, Bushmanov A. Yu.¹, Galstyan I. A.^{1*}, Nugis V. Yu.¹, Davtyan A. A.¹, Kolganova L. R.², Metlyaeva N. A.¹, Torubarov F. S.¹

¹ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, 123098, Moscow, Russian Federation

² The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, 111123, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Only a massive radiation accident, and not individual incidents heterogeneous in terms of exposure conditions, contributes to the revision and development of knowledge and therapeutic capabilities in acute radiation syndrome (ARS).

Aim — to present recommendations based on literature data and own clinical experience for the diagnosis and treatment of a typical bone marrow form of ARS from relatively uniform irradiation.

General information. An analysis of the literature on the problem of diagnosis and treatment of ARS was carried out, and the experience of providing medical care to victims of the April 26, 1986 radiation accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant (104 patients with OLB) in the clinical department of the A.I. Burnazyan State Medical Center of the FMBA of Russia is summarized. When admitting individuals involved in a radiation accident into a medical institution, one of the most important measures of action is to conduct medical sorting, that is, the distribution of victims into groups according to the principle of need for homogeneous therapeutic, preventive and evacuation measures, depending on medical indications, specific conditions of the situation and the prognosis of the patient's survival based on dose assessment and prediction of the severity of the course of ARS by all available methods of physical and biological dosimetry (calculation method, simulation of the situation, clinical signs of the primary reaction to radiation, cytogenetic method, absolute number of peripheral blood lymphocytes during the first 8 days after irradiation, dynamics of the absolute number of peripheral blood neutrophils, etc.). The scope of therapeutic measures depends on the severity of the developing ARS, including the therapy of infectious complications and hemorrhagic syndrome. The appointment of myelostimulation in order to reduce the depth and duration of radiation-induced cytopenia is recommended when irradiated at a dose of more than 1.5 Gy. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells in ARS is recommended in a narrow dose range from 10 to 13 Gy in the absence of concomitant severe injuries and burns. Recommendations for the treatment of oropharyngeal and intestinal syndromes are given.

Keywords: acute radiation syndrome, diagnosis, biodosimetry, treatment, growth factors, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Samoylov A.S., Konchalovsky M.V., Bushmanov A.Yu., Galstyan I.A., Nugis V.Yu., Davtyan A.A., Kolganova L.R., Metlyaeva N.A., Torubarov F.S. Recommendations for the diagnosis and treatment of bone marrow form of acute radiation syndrome. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(1): 98–128 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-98-128>

1. Введение

Со времени последней массовой радиационной аварии в Чернобыле прошло 37 лет. В течение всего последующего времени наблюдались лишь единичные случаи общего облучения с разнообразными его условиями и дозами, а также радиационные ожоги. Представляется очевидным, что только массовая ава-

рия, а не отдельные гетерогенные по условиям воздействия инциденты, способствует ревизии и развитию знаний и лечебных возможностей при острой лучевой болезни (ОЛБ). Соответственно, большая часть научных и практических разработок была осуществлена в первое десятилетие после чернобыльской аварии

и к настоящему времени требует своего дальнейшего осмысления и обобщения.

В основе современной медицины лежит доказательный принцип, т. е. использование диагностических и лечебных приемов, базирующихся на определенной категории исследований с надежной статистикой, например, на категориях IA и IB — метаанализе системных рандомизированных и контролируемых исследований с большим объемом данных, обработанных статистическими методами. По очевидным причинам такой тип доказательности принципиально неосуществим в радиационной медицине. Прежде всего, отсутствует контрольная когорта случаев. Кроме того, даже наиболее массовые аварии, пригодные для статистически обоснованных выводов (Япония, 1945 г.; атолл Бикини, 1954 г.), лишены достаточной доказательной ценности из-за неопределенности с величиной доз и неполноценным обследованием. В этом плане чернобыльская катастрофа может рассматриваться как отправная точка, поскольку при ней условия облучения были достаточно однородны, индивидуальные дозы весьма корректно оценены и располагались в широком диапазоне и, наконец, все пострадавшие прослежены с первых часов после аварии. Однако никакой речи о статистически обоснованных выводах и здесь быть не может, так как на один дозовый интервал приходилось порядка 10–15 облученных.

В связи со всем вышеизложенным, в радиационной медицине применяются преимущественно уровни доказательности категории III и IV — аналитическое описание случаев и мнение экспертов. Тем не менее отдельные частные вопросы диагностики и лечения ОЛБ разработаны в соответствии с уровнями доказательности от I+ и до II+. К ним относятся: цитогенетическая индикация дозы облучения, проблемы лечения инфекции и ряд вопросов трансфузиологии. В частности, проблемы инфекции на фоне агранулоцитоза решались путем использования высокодоказательных данных, полученных в области онкологии при химиотерапии.

В настоящей работе представлены основанные на данных литературы и собственном опыте рекомендации по диагностике и лечению ОЛБ от относительно равномерного облучения, когда перепад уровня дозы в объеме тела составляет не более 10–15 % и формируется так называемая типичная костномозговая форма ОЛБ. Неравномерное облучение рассматривается лишь частично, а вопросы лучевых ожогов и инкорпорации радионуклидов в статье не затрагиваются.

Цель настоящей работы — представить рекомендации по диагностике и лечению типичной костномозговой формы ОЛБ от относительно равномерного облучения.

2. Определение понятия и классификация ОЛБ

ОЛБ — детерминированный эффект кратковременного (острого) радиационного воздействия глубоко проникающей радиации на все тело в дозе, превышающей 1,0 Гр, клинические проявления которого связаны с поражением различных органов и тканей [1, 2]. В англоязычной литературе принято название «острый лучевой синдром», хотя это заболевание отличается полисиндромальностью клинических проявлений.

ОЛБ представляет собой сочетание детерминированных (тканевых) синдромов, время развития и степень клинической выраженности которых зависят от величины и мощности поглощенной дозы кратковременного относительно равномерного облучения. В диапазоне доз, вызывающих развитие курабельной формы ОЛБ, от 1 до 10 Гр наиболее значимыми являются: поражение кроветворения — костномозговой синдром, поражение слизистых (мукозит с формированием орофарингеального синдрома (ОФС) и кишечного синдрома) и поражение кожи с лучевым ожогом различной степени тяжести.

Само понятие «острое воздействие» достаточно условно. Общепринятой является его временная трактовка от долей секунды при гамма-нейтронном облучении до 3 дней. Более продолжительное облучение уже именуется пролонгированным и хроническим.

Для клинического течения ОЛБ характерна определенная периодизация: период первичной реакции на облучение, латентный период, длительность которого обратно пропорциональна дозе облучения, период основных клинических проявлений, период исходных, период отдаленных последствий [1].

В соответствии с классификацией, выделяют следующие формы ОЛБ [1]:

1. костномозговая (курабельная, типичная) форма — при дозах облучения от 1 до 10 Гр, в рамках которой в зависимости от дозы выделяют различные степени тяжести заболевания:

- I (легкая) степень, при дозах 1,0–2,0 Гр;
- II (средняя) степень, при дозах 2,1–4,0 Гр;
- III (тяжелая) степень, при дозах 4,1–6,0 Гр;
- IV (крайне тяжелая) степень, при дозах 6,1–10,0 Гр.

2. кишечная форма — при дозах облучения 11–20 Гр (летальный исход — на 8–10-е сутки);

3. токсемическая форма — 21–50 Гр, (летальный исход — на 4–7-е сутки);

4. церебральная форма — более 50 Гр (летальный исход — на 1–3-и сутки).

3. Основные принципы диагностики острой лучевой болезни

3.1. Медицинская сортировка при радиационной аварии

Одной из важнейших задач при организации и оказании экстренной медицинской помощи пострадавшим при массовых радиационных авариях является медицинская сортировка. Целью сортировки является распределение пострадавших на группы по принципу нуждаемости в однородных лечебно-профилактических и эвакуационных мероприятиях в зависимости от медицинских показаний, конкретных условий обстановки и прогноза выживаемости больного. Сортировка пострадавших на месте и транспортировка в лечебно-профилактические учреждения именно тех, кто нуждается в медицинской помощи, необходима также из-за больших финансовых затрат, особенно когда речь идет о сотнях жертв. Основой сортировки является оценка дозы и прогнозирование тяжести течения ОЛБ всеми доступными методами физической и биологической дозиметрии.

Первичная сортировка проводится на месте инцидента врачами скорой помощи и командами спасателей. Пострадавшие делятся на три группы:

1. нуждающиеся в срочной госпитализации, лечении и деконтаминации;
2. свидетели инцидента, которые не затронуты радиационным событием и которые не будут иметь ОЛБ;
3. больные с тяжелыми радиационными поражениями, смерть которых неизбежна, но которые нуждаются в паллиативной терапии.

Вторичная (продолжающаяся) сортировка или окончательная ранняя диагностика степени тяжести развивающихся острых лучевых синдромов и форм ОЛБ проводится непосредственно в специализированном стационаре. Главная задача — в первые 5–7 суток после аварийного облучения прогнозировать отдельно степени тяжести костномозгового синдрома и всех других острых лучевых синдромов, а также локальных поражений кожи, подлежащих тканей и органов. Основой такой сортировки или первичной диагностики степени тяжести ОЛБ являются методы биологической (клинические симптомы и лабораторные данные) и физической дозиметрии. Обычно существует пограничная доза сортировки, чаще 2 Гр общего облучения, так как при облучении в дозах 1–2 Гр и при развитии легкой степени ОЛБ цитопенические проявления возникают не раньше, чем спустя 3–4 недели после облучения. До этого времени больные могут оставаться под амбулаторным наблюдением и в лечении не нуждаются. При комбинированных радиационно-механических и радиационно-термических повреждениях пограничная доза сортировки уменьшается до 1 Гр.

Наиболее точные данные о дозе облучения могут быть получены методами физической дозиметрии. Прямые измерения основаны на показаниях дозиметров и мониторинга окружающей среды, т. е. физическая дозиметрия более применима для случаев с небольшим количеством вовлеченных.

Непрямые методы учитывают характер радиационного события, расстояния до источника и продолжительность экспозиции. Эти измерения также более применимы для мелкомасштабных инцидентов. Когда речь идет о крупном радиационном событии, возникают следующие проблемы: калькуляция требует определенного времени, пораженные могут не знать точно о своем местонахождении во время инцидента и продолжительности пребывания в поле излучения источника, могут не помнить о своих перемещениях и действиях в момент события. Кроме того, при крупных инцидентах источник излучения может быть не обнаружен или может быть захоронен без полного дозиметрического исследования, может быть разрушен и расчленен. Пострадавшие и вовлеченные в аварию лица чаще всего не имеют индивидуальных дозиметров.

Так как при поступлении в медицинское учреждение пострадавших данные о дозе облучения часто отсутствуют, широкое распространение при оценке радиационного воздействия получили тесты биологической и клинической дозиметрии. Эти методы оценивают клинико-лабораторные параметры у пострадавших и соотносят их с аналогичными при известной средней дозе и мощности дозы равномерного гамма-излучения. Дифференциально-диагностические критерии различных степеней тяжести костномозговой формы ОЛБ приведены в таблице 1 [1]. Врачу сведения о величине дозы нужны как критерий развития определенного варианта и тяжести заболевания, симптомы которого появляются позднее.

Для организации сортировки больных ОЛБ также важен прогноз по их выживанию, который при костномозговой форме болезни следующий [2]:

- ОЛБ I (легкой) степени тяжести — выживание гарантировано без лечения;
- ОЛБ II (средней) степени тяжести — современное лечение должно обеспечить выживание всех больных;
- ОЛБ III (тяжелой) степени тяжести — современное лечение должно привести к выживанию большинства больных;
- ОЛБ IV (крайне тяжелой) степени тяжести — выживание маловероятно, но современное лечение должно привести к выживанию единичных больных.

При всех остальных формах ОЛБ к настоящему времени не выжил ни один больной.

Строго говоря, основные задачи самой ранней сортировки при массовой аварии — это выделение контингента с несомненным и тяжелым облучением и определение участников, которые практически

Таблица 1. Общая характеристика костномозговой формы ОЛБ различной степени тяжести [1]
Table 1. General characteristics of the bone marrow form of ARS of varying severity [1]

Показатели Parameters	I (легкая) — 1,0–2,0 Гр I (mild) — 1.0–2.0 Gy	II (средняя) — 2,1–4,0 Гр II (moderate) — 2.1–4.0 Gy	III (тяжелая) — 4,1–6,0 Гр III (severe) — 4.1–6.0 Gy	IV (крайне тяжелая) — 6,1–10,0 Гр IV (extremely severe) — 6.1–10.0 Gy
Продолжительность первичной реакции Duration of the primary reac- tion	Может отсутствовать May be absent	От 4–6 до 10 ч. From 4–6 to 10 hours	> 12 часов (до 1–1,5 сут.) > 12 hours (up to 1–1,5 days)	> 2 сут.
Латентный период Latency period	Неотчетливый Indistinct	До 2 недель Up to 2 weeks	1–2 недели 1–2 weeks	До 1 недели, может отсутствовать Up to 1 week, may be absent
Цитопения Cytopenia	На 4–5-й неделе At 4–5 weeks	На 3–4-й неделе At 3–4 weeks	На 2–3-й неделе At 2–3 weeks	С 1–2-й недели From 1–2 weeks
Минимальное количество лейкоцитов, × 10 ⁹ /л Minimum white blood cell count, × 10 ⁹ /L	1,5–2,0	< 1,0	< 0,1–0,5	Единичные в препарате Single in the preparation
Минимальное количество тромбоцитов, × 10 ⁹ /л Minimum platelet count, × 10 ⁹ /L	40–50	20–40	10–20	0–10

не подверглись воздействию. Врачебная и экспертная поддержка на начальных этапах сортировки пострадавших необходима только для адекватной помощи больным с тяжелой и крайне тяжелой степенью ОЛБ.

3.2. Физическая дозиметрия при внешнем и внутреннем облучении

Целью применения методов физической дозиметрии является определение поглощенных доз облучения в отдельных органах, тканях, частях тела, всего тела пострадавшего для оценки тяжести радиационного поражения, планирования лечения и оценки прогноза жизни больного. Физическая дозиметрия позволяет наиболее точно оценить максимальную дозу в теле пострадавшего и определить локализацию этой дозы. Оценить распределение доз по телу пострадавшего возможно только при комплексном использовании методов и физической, и биологической дозиметрии, а также с привлечением клинических оценок развития радиационно-индуцированных эффектов.

3.2.1. Реконструктивный расчетный метод

Реконструктивный расчетный метод основан:

- на показаниях индивидуальных дозиметров, располагавшихся на теле пострадавшего в момент аварийного облучения; метод быстрый и точный;
- на характеристиках источника излучения, геометрии облучения и данных измерения мощностей доз излучения в момент аварии или результатах моделирования аварийной ситуации с помощью фантомов тела или частей тела человека, а также информации о действовавших аварийных факторах и условиях индивидуального облучения, полученной из офици-

альных документов по расследованию аварии наряду с показаниями пострадавшего и свидетелей аварии;

- на результатах измерений наведенной активности в теле пострадавшего (при облучении нейтронами); данные оценки требуют информации о действовавших нейтронных спектрах, и они достаточно точны [1–3].

3.2.2. Метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР)

Для ЭПР используют образцы одежды, эмаль зуба и ногти пострадавшего. Swartz Н.М. и соавт. [3] рекомендовали данный метод для первичной сортировки при крупномасштабных радиационных авариях.

Недостатки метода ЭПР:

- 1) не отражает индивидуальную биологическую реакцию;
- 2) показывает кумулятивную дозу, т. е. в сумме с той, которая была накоплена до инцидента, таким образом, доза облучения во время события может быть несколько переоценена;
- 3) имеет значительное разрешение при сортировке (позволяет определять дозу только свыше 0,5 Гр);
- 4) проведение исследования может быть затруднено у некоторых пострадавших (отсутствие зубов, пригодных для исследования, коротко подстриженные ногти, одежда из синтетических тканей);
- 5) не может измерять энергию нейтронов из-за недостатка атомов водорода в эмали зуба.

На практике исследование ЭПР чаще всего требует для выполнения значительно большего времени, чем заявлено Swartz Н.М. и соавт. [3].

В настоящее время используют метод X-band, для применения которого требуется навеска эмали зуба порядка 40 мкг, которая может быть получена путем биоп-

сии зуба с сохраненной эмалью, и не подвергающегося действию ультрафиолетового компонента солнечных лучей (моляры и премоляры) [4]. Исследование может быть проведено в любое время после облучения, в том числе в отдаленном периоде. Результат соответствует дозе облучения головы, шеи и верхней трети грудной клетки. При исследовании ЭПР ногтей используют свободные края ногтей, не подвергавшиеся стрижке после облучения. При проведении исследования ЭПР эмали зуба и ногтей ограничений по времени нет [5]. Хлопчатобумажная одежда, которая была на пострадавшем в момент аварии, подвергается анализу в течение 2 недель после облучения при условии, что после воздействия ее не стирали.

Кроме того, предложен к применению высокочастотный метод Q-band (37 Гц) с быстрым определением дозы (менее 15 мин). Требуется всего 2–10 мкг эмали зуба. Высокая разрешающая способность метода Q-band позволяет изолировать радиационно-индуцированный сигнал от нерадиационного компонента без применения химических реакций для удаления нерадиационно-индуцированного компонента ЭПР-сигнала. Поэтому метод Q-band является более быстрым и чувствительным, чем вышеописанный метод X-band, не требует приготовления образцов и обработки сигнала ЭПР для удаления нерадиационного компонента [6]. Однако в связи с необходимостью использования дорогостоящего оборудования метод широкого применения не получил.

3.3. Биологическая индикация дозы

Биологическую дозиметрию после радиационного поражения можно определить как оценку величины биологически значимой дозы, полученной живым субъектом, на основании наблюдения за ним или по изменению параметров извлеченных из него материалов, измеренных с помощью физических, химических или биологических методов [7]. С физической точки зрения выражение «биодозиметрия» не совсем корректно, т. к. доза определяется как энергия, поглощенная единицей массы вещества. Биологическая же реакция на облучение зависит также и от вида ионизирующего излучения, мощности дозы и распределения ее во времени, состояния самого биологического субстрата. Поэтому более правильным было бы говорить о биологической индикации дозы, а термин «биодозиметрия» применять в целях фразеологического разнообразия. Если же собственно физическая дозиметрия осуществлена адекватно возникшим обстоятельствам, то она обладает более высокой чувствительностью и точностью. Однако при этом она должна быть доступна, что зависит, например, от наличия адекватных индивидуальных дозиметров в момент аварийного облучения, которые чаще всего отсутствуют (население) или не соответствуют возникшей аварийной си-

туации по своим дозиметрическим характеристикам (профессиональные работники). При применении же расчетных подходов сведения о длительности облучения, мощности дозы, расстоянии между пострадавшими и источником излучения, положении тела в период радиационного воздействия могут иметь разную степень достоверности. По данным Национального совета по радиационной защите (National Radiological Protection Board) Великобритании, в период с 1968 по 1996 гг. только в 624 из 904 случаев в ситуациях с подозрением на переоблучение имелись сведения о физической дозиметрии [8]. Поэтому в этих условиях методы биологической индикации дозы становятся единственными источниками необходимых данных. Принимая во внимание, что индивидуальные конституциональные или функциональные особенности каждого отдельного живого организма могут влиять на его радиочувствительность, величина биологических индикаторов может учитывать не только реально полученную «физическую» поглощенную дозу, но и отражать реальное «биологическое» поражение [9]. При этом реализуется основное назначение биологической дозиметрии, заключающееся не только в собственно оценке дозы, но и в предсказании клинических последствий облучения, например тяжести костномозгового синдрома после острого радиационного воздействия.

Существует несколько направлений использования биологической дозиметрии:

1. первоначальная идентификация пострадавших, нуждающихся в госпитализации в медицинские учреждения;
2. более точная клиническая оценка тех, кто нуждается в госпитализации после начальной сортировки;
3. рекомендации по лечению при облучении больного в определенном дозовом диапазоне;
4. рекомендации по лечению в зависимости от равномерности облучения;
5. рекомендации по лечению специфических повреждений отдельных органов, например, кожи;
6. мониторинг эффективности терапии;
7. оценка долгосрочных рисков и прогнозирование последствий.

3.3.1. Симптомы первичной реакции на облучение

В ранние сроки после воздействия внешнего излучения в надпороговой дозе организм отвечает рядом неспецифических симптомов, отражающих проявления, которые называются «первичной реакцией на облучение». Выраженность первичной реакции зависит от дозы облучения и ее мощности — чем они выше, тем раньше, дольше и интенсивнее клинические проявления первичной реакции. Это позволяет использовать их в качестве тестов прогнозирования степени тяжести ОЛБ и местных лучевых поражений (лучевых ожогов).

Общие проявления первичной реакции при ОЛБ: диспептические (анорексия, тошнота, рвота, диарея), нейромоторные (утомляемость, общая слабость), вегетативно-сосудистые (потливость, гипертермия, головная боль, артериальная гипотензия).

Эритема кожи и слизистых, отек мягких тканей и паротит свидетельствуют о локальном облучении или определенном уровне общего облучения. Наиболее четко связанными с дозой облучения тела и последующей клинической картиной поражения, его тяжестью являются время возникновения и интенсивность тошноты и рвоты, меньшее значение имеют другие физиологические данные (табл. 2) [2].

Показательными являются ранние реакции на облучение сосудов слизистых рта и носоглотки (мукозит), кожи. Сроки их появления зависят от величины и мощности дозы излучения: через 6–8 часов при гамма-, гамма-нейтронном облучении большой мощности дозы или от 10–12 часов и до конца первых суток и позже при гамма-облучении малой мощности дозы (в сочетании с бета-компонентой в том числе).

При появлении гиперемии слизистой рта к концу первых суток принято считать, что доза облучения составила более 6 Гр. Через 1–2 суток интенсивность гиперемии уменьшается, и к концу недели она исчезает. Лучевой сиалоаденит (паротит) при дозе более 4–5 Гр, а чаще 7–8 Гр, проявляется временным (1–3 сут.), болезненным увеличением слюнных желез, чаще околоушных (с уменьшением количества слюны или без такового), иногда односторонним, даже при близком к равномерному внешнему воздействию.

В 2005 г. международное совещание по консенсусу Европейского общества по трансплантации костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) создало объединенную базу данных по медицинскому менеджменту пострадавших при радиационных инцидентах. Была утверждена база METREPOL (Medical Treatment Protocols for Radiation

Accident), основанная на данных о 800 пострадавших в 70 радиационных авариях. В METREPOL используется оценка повреждения гемопоэтической, невровазкулярной, гастроинтестинальной, кожной систем в ранний период после облучения для определения дальнейшего исхода (первые 48 часов) (табл. 3) [10].

3.3.2. Цитогенетическая оценка дозы после острого облучения в ближайшие сроки после воздействия

В настоящее время одним из основных (наряду с выявлением радиационно-индуцированных сигналов в спектре ЭПР эмали зуба и одежды) способов биологической индикации дозы является подсчет аберраций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови, стимулированных к делению каким-либо митогеном (обычно фитогемагглютинином). Такой подход для дозовых оценок после случайного облучения людей с помощью построенных на основании опытов *in vitro* кривых доза-эффект предложили в 1962 г. Bender M.A. и Gooch P.C. [11, 12]. Указанный метод, несмотря на ряд нюансов, обусловленных особенностями характера и режима воздействия, хорошо зарекомендовал себя в случаях аварийного относительно равномерного облучения в дозах, вызывающих развитие ОЛБ. Его общее описание и особенности применения отражены в методических и обобщающих работах [13, 14].

В крови подавляющая часть лимфоцитов находится в G₀-фазе (фазе «покоя») клеточного цикла, когда в основе каждой хромосомы лежит одна двойная спираль ДНК. Поэтому при облучении в них происходит индукция аберраций хромосомного типа, классифицируемых при классической однородной окраске хромосом как дицентрики и другие полицентрики, парные фрагменты, центрические кольца, ацентрические кольца (часто с выделением небольших интерстициальных делеций в виде так называемых «минут»), атипичные хромосомы (результат транслокаций, инверсий и ин-

Таблица 2. Время возникновения и интенсивность рвоты при ОЛБ различной степени тяжести и соответствующие им диапазоны доз общего кратковременного относительно равномерного облучения [2]

Table 2. Time of onset and intensity of vomiting in ARS of varying severity and corresponding dose ranges for total short-term relatively uniform exposure [2]

Степень тяжести ОЛБ Severity of ARS	Доза облучения Radiation dose	Время появления рвоты Time of onset of vomiting		Интенсивность рвоты Intensity of vomiting
		Гамма-облучение малой мощности Low power gamma irradiation	Гамма- и гамма-нейтронное облучение большой мощности Gamma and gamma neutron irradiation of high power	
I	1,0–2,0 Гр 1,0–2,0 Gy	4–6 ч 4–6 h	2–4 ч 2–4 h	однократная single
II	2,1–4,0 Гр 2,1–4,0 Gy	2–4 ч 2–4 h	1–2 ч 1–2 h	повторная repeated
III	4,1–6,0 Гр 4,1–6,0 Gy	1–1,5 ч 1–1,5 h	от 30 мин до 1 ч from 30 min to 1 hour	многократная multiple
IV	> 6 Гр > 6 Gy	от 30–40 мин до 1 часа from 30–40 min to 1 hour	10–20 мин 10–20 min	очень частая very often

Таблица 3. Принципы сортировки пострадавших в первые часы после аварии по симптомам первичной реакции
Table 3. Triage principles in the first hours after the accident according to the symptoms of the primary reaction

Симптомы Symptoms	Степень тяжести / ARS Severity		
	Легкая степень (< 2 Гр) Mild ARS (< 2 Gy)	Средняя степень (2–6 Гр) Moderate ARS (2–6 Gy)	Тяжелая степень (6–10 Гр) Severe ARS (6–10 Gy)
Время до первых симптомов Time to first symptoms	< 12 ч < 12 h	< 5 ч < 5 h	< 30 мин < 30 min
Кожная эритема Skin erythema	0	+/-	+++; до 3 ч up to 3 h
Астения Asthenia	+	++	+++
Тошнота Nausea	+	+++	++++
Рвота за 24 часа (число приступов) Vomiting per 24 h (number of attacks)	Максимум 1 Maximum 1	1–10	> 10
Диарея (число дефекаций в 24 часа) Diarrhea (number of bowel movements per 24 hours)	Не более 2–3 раз, оформленный стул No more than 2–3 times, formed stool	2–9 раз, кашицеобразный стул 2–9 times, semi-liquid feces	> 10 раз, жидкий стул > 10 times loose stool
Абдоминальная боль Abdominal pain	Минимальная Minimum	Интенсивная Intensive	Мучительная Grinding
Головная боль Headache	0	++	Мучительная; признаки внутричерепной гипертензии Grinding, signs of intracranial hypertension
Температура Temperature	< 38 °C	38–40 °C	> 40 °C
Артериальное давление Blood pressure (BP)	Нормальное Normal	Нормальное; возможно временное снижение Normal; possible transitory lowering BP	Систолическое < 80 мм рт. ст. Systolic BP < 80 mm Hg
Временная потеря сознания Temporary loss of consciousness	0	0	+/кома +/coma
Уменьшение количества лимфоцитов Decrease of lymphocyte count			
к 24 ч by 24 h	> 1,5 × 10 ⁹ /л > 1.5 × 10 ⁹ /L	< 1,5 × 10 ⁹ /л < 1.5 × 10 ⁹ /L	< 0,5 × 10 ⁹ /л < 0.5 × 10 ⁹ /L
к 48 ч by 48 h	> 1,5 × 10 ⁹ /л > 1.5 × 10 ⁹ /L	< 1,5 × 10 ⁹ /л < 1.5 × 10 ⁹ /L	< 0,1 × 10 ⁹ /л < 0.1 × 10 ⁹ /L
Рекомендуемый вид медицинской помощи Recommended type of medical care	Наблюдение Observation	Госпитализация для лечения Hospitalization for treatment	Госпитализация для лечения с целью предотвратить тяжелые мультиорганные повреждения Hospitalization for treatment to prevent severe multi-organ damage

серций). Среди всего этого набора перестроек дицентрики (полицентрики) считаются настолько основным цитогенетическим индикатором радиационного воздействия, что их анализ в культурах лимфоцитов периферической крови называют «золотым стандартом» в биодозиметрии [15–17]. Данная точка зрения обусловлена их специфичностью для действия радиации, они отличаются характерным внешним видом, низкой фоновой частотой и хорошо выраженной дозовой зависимостью. Также для оценки дозы может быть ис-

пользована сумма дицентриков и центрических колец. Специфичность дицентриков и центрических колец в культурах лимфоцитов периферической крови обусловлена тем, что только крайне незначительное количество химических агентов способно индуцировать аберрации хромосомного типа. В подавляющем большинстве под их действием образуются аберрации хроматидного типа, возникающие в синтетической S-фазе и постсинтетической G₂-фазе клеточного цикла, т. е. в пролиферирующих клетках. К хроматидным абер-

рациям относятся хроматидные обмены различного вида, хроматидные (одионочные) фрагменты, изохроматидные фрагменты, которые визуальнo неотличимы от парных (хромосомных) фрагментов.

Спонтанные уровни аберраций хромосом могут колебаться в широких пределах. Например, при их сравнении в статье [18], обобщившей сведения, полученные в разных отечественных цитогенетических лабораториях, средняя фоновая частота дицентриков в возрастной группе доноров 18 лет и более варьировала от 0,05 до 1,43 на 1000 проанализированных метафаз. Поэтому желательнo, чтобы каждая лаборатория имела результаты своих собственных исследований фонового уровня. В рекомендациях МАГАТЭ приводится мнение, что в целом средняя фоновая частота дицентриков в различных популяциях людей составляет примерно 0,5–1,0 на 1000 клеток [13].

Так как радиочувствительность хромосом лимфоцитов одинакова при радиационном воздействии в организме и вне его, то для оценки доз редко- и плотноионизирующих излучений используют полученные после облучения крови здоровых доноров *in vitro* кривые доза-эффект линейно-квадратичного (1) и линейного (2) вида соответственно:

$$Y = C + \alpha \times D + \beta \times D^2 \quad (1),$$

$$Y = C + \alpha \times D \quad (2),$$

где C — фоновая частота дицентриков (на 1 или 100 клеток), D — доза (Гр или мГр), α и β — коэффициенты уравнений.

В связи с имеющимися межлабораторными различиями в критериях выбора метафаз для анализа и идентификации аберраций хромосом каждой лаборатории рекомендуется иметь собственные кривые доза-эффект [13]. При этом, с одной стороны, предлагается для ионизирующих излучений с разными характеристиками (вид, энергия) строить отдельные калибровочные кривые, а, с другой стороны, в качестве альтернативного подхода использовать не оценку самой дозы, например, при нейтронном облучении, а определять величину гамма-эквивалентного биологического повреждения по дозовым кривым для гамма-облучения. В этом есть смысл, например, при предсказании конечной тяжести радиационного поражения по гематологическим данным. У лиц, пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС и имевших клинические проявления ОЛБ, наблюдалась сильная корреляция между цитогенетическими оценками дозы и ее оценками по «стандартным» кривым пострадационной динамики количества нейтрофилов в периферической крови, которые были получены для редкоионизирующих излучений [19]. Для острого воздействия последних порогом чувствительности при анализе дицентриков считается доза 0,1 Гр [13].

Поскольку дицентрики могут представлять механическое препятствие для протекания митоза и имеют тенденцию к элиминации с течением времени после облучения, то их относят к так называемым нестабильным аберрациям хромосом, вследствие чего в рамках биодозиметрии необходимо производить цитогенетический анализ только (или главным образом) в клетках первого митоза в культуре. Здесь имеется два подхода. Первый заключается в использовании времени инкубации клеток примерно 48 ч, хотя в разных лабораториях оно варьирует от 46 до 52 ч, когда в культуре присутствуют преимущественно клетки первого митоза. Второй состоит в использовании методики дифференциального окрашивания сестринских хроматид. Другие названия метода: арлекиновая окраска или окраска флуоресцент + Гимза (FPG-окраска). Она позволяет различать метафазы первого (однородная окраска хромосом), второго и последующих митозов в культуре.

Однако деление клеток происходит и в целостном организме, что приводит к элиминации в нем нестабильных аберраций хромосом с течением времени после облучения. В настоящее время предлагается ориентировочно считать, что срок неизменности уровня радиационно-индуцированных дицентриков составляет примерно 4,5 недели после воздействия [20].

Для снижения статистической неопределенности оценки дозы с помощью подсчета аберраций хромосом необходимо проанализировать определенное количество клеток, которое может быть достаточно большим и часто является результатом выбора, зависящего от важности случая, наличия имеющихся сил специалистов и качества препаратов во всех аспектах, включая просто наблюдаемое число метафаз. В рекомендациях МАГАТЭ предлагается исходить из общего правила, что для более или менее точной индикации дозы необходимо подсчитать 500 клеток или 100 дицентриков [6]. Таким образом, при больших дозах (несколько Гр и выше) может потребоваться проанализировать лишь несколько десятков клеток. Для просмотра 500 метафаз в зависимости от квалификации сотрудников и качества препаратов требуется 3–5 человеко-дней работы.

В настоящее время практическое применение устройств по автоматизированному цитогенетическому анализу позволяет значительно ускорить и облегчить работу цитогенетиков. В частности, была разработана система «Метафер» фирмы «МетаСистемс» (Германия). Первоначально ее компьютерное обеспечение позволяло производить только автоматическое сканирование предметных стекол с целью поиска метафаз [21]. Сейчас имеется возможность полуавтоматического анализа дицентриков, требующее внешнего контроля [22]. Конечная задача состоит в достижении полностью автоматического определения числа дицен-

триков и построении на этой основе соответствующих калибровочных кривых [23].

Кроме дицентрического подхода, для оценки средней дозы на все тело может быть использован микроядерный тест [13]. Микроядро представляет собой фрагмент ядра, не содержащий полного генома. Имеется два источника его происхождения: 1. целые хромосомы, отставшие в анафазе в результате нарушения расхождения их в дочерние клетки; 2. ацентрические фрагменты, образовавшиеся при структурных перестройках хромосом. Последние также могут не попасть в дочерние клетки, т. к. они не имеют центромеры. Кстати, поэтому их тоже относят к нестабильным цитогенетическим показателям, как и дицентрики, хотя и по другой вышеуказанной причине. В настоящее время применяют метод анализа микроядер в культурах лимфоцитов в условиях блокирования цитокинеза с помощью цитохалазина В (cytokinesis-block micronucleus, CBMN) [13, 24]. В этом случае производят подсчет вновь возникших микроядер только в двуядерных клетках, образовавшихся после первого митоза в культуре, с исключением из анализа неподелившихся одноядерных клеток, которые не экспрессируют микроядра *in vitro*. Такой подход повышает точность методики, т. к. исключается межиндивидуальная вариабельность активности пролиферации лимфоцитов в культуре. Правда, время их культивирования приходится увеличивать примерно до 72 ч, чтобы клетки прошли через первый митоз.

Для фоновой частоты микроядер характерна их более высокая межиндивидуальная вариабельность по сравнению с дицентриками или дицентриками + центрическими кольцами, например, от 0 до 40 на 1000 проанализированных двуядерных клеток [13], тогда как, например, в контрольной группе жителей Казахстана частоты дицентриков + центрических колец колебались от 0 до 3,8 на 1000 метафаз [25]. Для спонтанных частот микроядер, выявляемых с помощью CBMN-подхода, характерны положительная связь с возрастом и большая величина у женщин. Когда к анализу микроядер был подключен панцентромерный метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH), то оказалось, что это связано с наличием центромер-положительных микроядер, т. к. с возрастом растет потеря целых хромосом и особенно X-хромосомы. Большая же часть радиационно-индуцированных микроядер возникает из ацентрических структур (фрагменты, кольца). Полагают, что CBMN-тест в своей исходной форме позволяет фиксировать воздействие редкоизирующей радиации при дозах выше 0,2–0,3 Гр. Сообщается о снижении порога чувствительности до 0,1 Гр при подключении FISH-метода [13].

Для практического применения микроядерного теста для биологической индикации дозы необходимо

получить соответствующие калибровочные кривые после облучения крови *in vitro*, которые будут иметь тот же общий вид, что и для дицентриков при действии редко- и плотно-ионизирующих излучений: уравнения (1) и (2) соответственно. В основе радиационно-индуцированных микроядер лежат преимущественно ацентрические фрагменты, и поэтому его специфичность ниже, чем у дицентриков, т. к. ацентрические хроматидные aberrации, образовавшиеся при действии химических агентов, могут также лежать в основе микроядер, как и ацентрики хромосомного типа. Данный недостаток является существенным, но в наибольшей степени он проявляется при низкоуровневых радиационных воздействиях. Преимущество же микроядерного анализа связано с большей возможностью его автоматизации, направленной не только на поиск необходимых объектов, но и на осуществление автоматизированного подсчета микроядер, что может быть использовано для сортировки предположительно пострадавших при крупномасштабных радиационных инцидентах с быстрым разграничением доз до 1,0 и от 1,0 до 3,0 Гр. Чтобы добиться этого, были разработаны специальные алгоритмы анализа изображений, встроенные в системные программные модули, например, «Метафер 4» компании «МетаСистемс» (Германия).

3.3.3. Цитогенетическая оценка неравномерности радиационного воздействия

Хотя настоящая работа посвящена относительно равномерному облучению, целесообразно привести некоторые способы биологической индикации этого вида поражения. В связи с существенными особенностями течения ОЛБ при неравномерном радиационном воздействии, например меньшей выраженности костномозгового синдрома, одновременно имеются и другие задачи — не только определение средней дозы на все тело, но и выявление существенной неоднородности воздействия, а также распределение полученных доз по костному мозгу или массе тела. Распределение дозы по телу в целом отражает и таковое по костному мозгу, что важно представлять для прогноза тяжести костномозгового синдрома. В радиационной цитогенетике для решения данных проблем имеются следующие подходы:

1. Качественное выявление неравномерности воздействия: существенное отклонение распределения клеток по количеству содержащихся в них дицентриков в культуре лимфоцитов периферической крови от теоретического распределения Пуассона в сторону большей дисперсии.

2. Оценка доли пораженного участка и поглощенной в нем дозы при парциальном радиационном воздействии (вариант неравномерности с облучением некоторой части тела в одной определенной дозе).

2а. «Загрязненный» метод Пуассона [13]. Он опирается на избыточную величину дисперсии распределения клеток по числу содержащихся в них дицентриков в культуре лимфоцитов периферической крови, считая, что наблюдаемое распределение является суммой распределения Пуассона из облученной части тела и неповрежденных клеток из необлученной части. Реализация данного метода требует соответствующей компьютерной программы [13].

2б. Qdr-метод [13]. Рассматривает выход дицентриков + центрических колец во всех лимфоцитах с нестабильными абберациями, считая, что все они относятся к облученной части тела.

2в. Более простой вариант решения той же задачи (без привлечения компьютерной программы) основан на использовании дозовой зависимости частоты дицентриков на 1 клетку с дицентриками для оценки дозы на пострадавший участок тела, считая, что этот показатель является характеристикой лишь облученной популяции лимфоцитов. Другая зависимость связывает частоту дицентриков на 1 клетку с дицентриками с процентом клеток с дицентриками после гамма-облучения *in vitro*. С ее использованием можно рассчитать долю облученных лимфоцитов, которую в первом приближении, как и в предыдущих подходах, можно уподобить доле облученной массы тела [26].

3. Более общий подход оценки распределения доз по массе тела при разных вариантах неравномерного облучения основан на специальной компьютерной программе и представлении, что в смеси клеток, облученных в разных дозах, распределение дицентриков по клеткам является суперпозицией парциальных пуассоновских распределений [27]. Успешная работа этой программы была продемонстрирована на примере восстановления с ее помощью дозовых распределений после составления искусственных («на бумаге») смесей лимфоцитов, облученных в разных дозах [28]. Также для учета зависимых от дозы процессов интерфазной гибели лимфоцитов и задержки их пролиферации были проведены специальные эксперименты со смешанными культурами лимфоцитов из подвергнутой и не подвергнутой *in vitro* гамма-облучению (50 на 50 %) крови здоровых доноров. В результате этой работы были получены уравнения, необходимые для коррекции как объема облученной фракции, так и величины оценки дозы в случаях неравномерного облучения [28].

4. Оценка локальных доз, полученных различными участками костного мозга, доступными для пункции (грудина, передняя и задняя ости подвздошных костей справа и слева, остистые отростки грудных позвонков) с помощью цитогенетики.

4а. По доле абберантных клеток в «прямых» цитогенетических препаратах клеток костного мозга [29]. Было получено следующее уравнение для индикации дозы по результатам исследования материала, взятого из кроветворной ткани, попавшей в зону терапевтиче-

ского облучения при различных онкологических заболеваниях:

$$D = \frac{2 \arcsin \times (0,01 \times P)^{1/2} - 1,445 + 0,0177 \times T}{0,286},$$

где D — поглощенная доза, Гр; P — процент абберантных клеток; T — время, прошедшее после облучения, ч. Последний показатель необходим для учета элиминации абберантных клеток в связи с высокой пролиферативной активностью большинства клеточных элементов гемопоэтической ткани. На рисунке 1 представлено графическое решение данного уравнения в виде номограммы. В костном мозге клетки находятся в различных фазах клеточного цикла. Поэтому радиационное воздействие индуцирует абберации как хромосомного, так и хроматидного типов. При этом метод имеет следующие ограничения. Во-первых, дозовая оценка по данной схеме возможна не более, чем через 4 суток после облучения, т. к. при больших сроках в связи с процессом элиминации абберантных клеток их обнаруживаемая частота может не отличаться от фоновых значений. Во-вторых, имеется дозовое ограничение в связи с тем, что при анализе через 24 ч после облучения количество абберантных клеток достигает 100 % уже при дозе 5,0 Гр, а точный подсчет общего количества аббераций в каждой метафазе становится невозможным уже при дозе 4,0 Гр. С увеличением дозы количество неанализируемых клеток увеличивается, что приводит к возможности осуществления только ориентировочных экспертных оценок. На рисунке 2 приведены примеры таких метафазных клеток из пунктатов облученного костного мозга с еще различной структурой хромосом (2а) и их полной фрагментацией (2б).

4б. По частотам аббераций хромосом в культурах лимфоцитов костного мозга [29]. Показано, что радиочувствительность хромосом лимфоцитов костного мозга не отличается от их радиочувствительности в периферической крови [30]. Поэтому для оценки доз, полученных различными участками кроветворной ткани, возможно использование кривых доза-эффект для дицентриков (дицентриков + центрических колец), построенных по результатам облучения периферической крови *in vitro*. Данный метод ограничен довольно частым разведением пунктатов костного мозга периферической кровью: следовательно, при исследовании наиболее и наименее пораженных участков кроветворной ткани будут наблюдаться, соответственно, занижение и завышение дозы.

Таким образом, все представленные методы цитогенетической оценки неравномерности облучения и распределения дозы по кроветворной ткани имеют свои преимущества и недостатки, и поэтому они должны использоваться комплексно. Полученные данные (распределение полученных доз по костному мозгу или по массе тела) могут быть использованы для предсказания тяжести пострадиационного костномозгово-

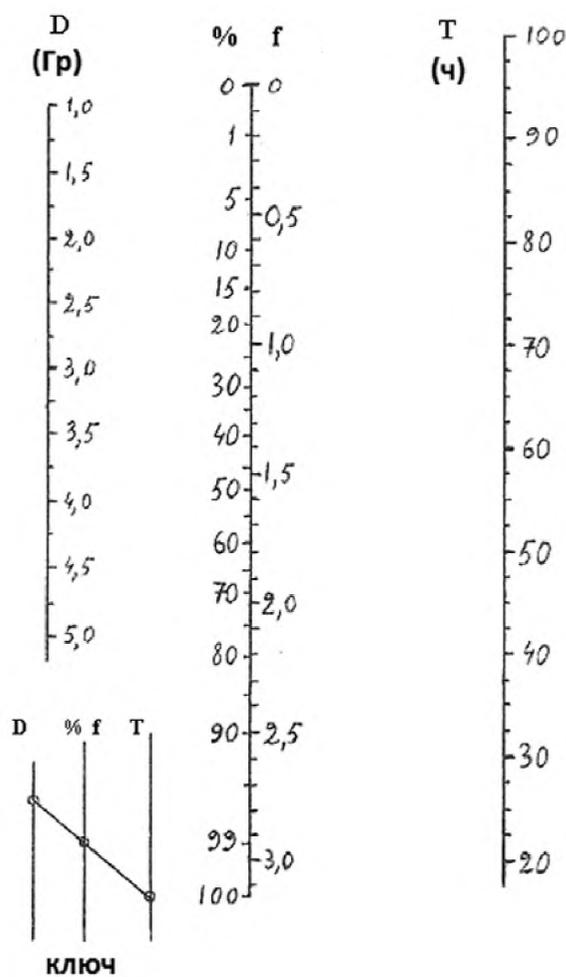


Рисунок 1. Номограмма для оценки локальной дозы (D, Гр) в пунктатах костного мозга в зависимости от количества (%) aberrантных клеток в «прямых» препаратах хромосом и времени (T, ч), прошедшего после облучения ($f = 1,445 + 0,286 \times D - 0,0177 \times T$) [7]

Figure 1. Nomogram for local dose estimation (D, Gy) in bone marrow punctures depending on the amount (%) of aberrant cells in "direct" preparations of chromosomes and time (T, h), which has passed after irradiation ($f = 1.445 + 0.286 \times D - 0.0177 \times T$) [7]

го синдрома, например, для построения прогностических кривых динамики нейтрофилов периферической крови, о чем свидетельствуют работы [31, 32].

3.3.4. Динамика абсолютного количества лимфоцитов в первые 8 дней после облучения

Лимфопения коррелирует с величиной поглощенной дозы при относительно равномерном облучении. Барановым А.Е. и соавт. [33] были построены дозовые кривые абсолютного количества лимфоцитов в интервале доз 1–6 Гр. Прослеживаются только 3 фазы: начальное опустошение, стабильно низкое количество и восстановление (рис. 3) [33].

При исследовании по дням связи количества лимфоцитов и величины дозы облучения получены математические зависимости между этими величинами (табл. 4).

В таблице 5 представлено абсолютное количество лимфоцитов через 48 ч после облучения в зависимости от степени тяжести развивающейся ОЛБ и, соответственно, прогноз для жизни больного [2].

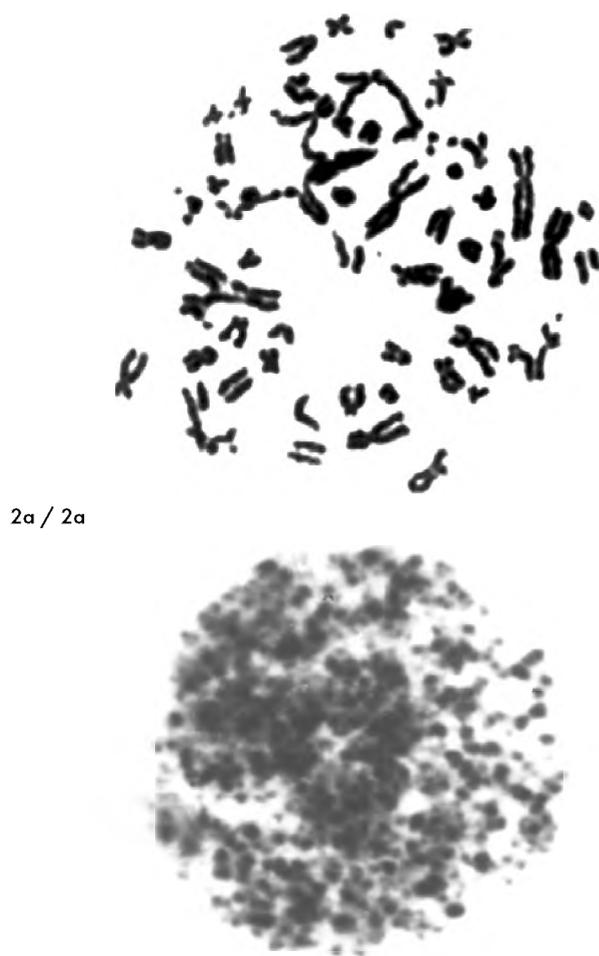


Рисунок 2. Метафазы в «прямых» препаратах пунктатов костного мозга у случайно облученных больных со средней дозой на все тело 5,5 Гр (2а) и примерно 9 Гр (2б) [7]

Figure 2. Metaphases in "direct" preparations of chromosomes in bone marrow punctures in accidentally irradiated patients with an average dose for the whole body 5.5 Gy (2a) and approximately 9 Gy (2b) [7]

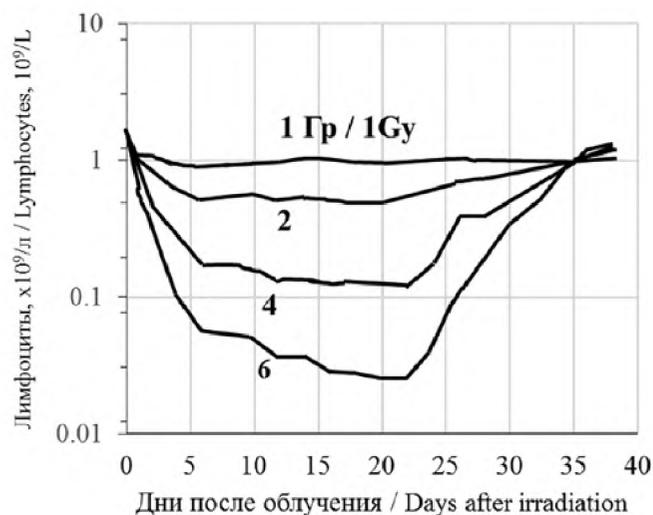


Рисунок 3. Стандартные дозовые кривые абсолютного количества лимфоцитов при относительно равномерном общем гамма-облучении

Figure 3. Standard dose curves for absolute lymphocyte count under relatively uniform total gamma exposure

Таблица 4. Определение дозы (Гр) общего относительно равномерного гамма-облучения по количеству лимфоцитов в течение 8 дней после воздействия [2]

Table 4. Determination of the dose (Gy) of total relatively uniform gamma irradiation by the number of lymphocyte count during 8 days after exposure [2]

Среднее количество лимфоцитов с 4-го по 7-й день, $\times 10^9/\text{л}$ Mean number of lymphocytes from day 4 to day 7, $\times 10^9/\text{L}$	Доза, Гр Dose, Gy	Минимальное количество лимфоцитов с 1-го по 8-й день, $\times 10^9/\text{л}$ Minimum number of lymphocytes from day 1 to day 8, $\times 10^9/\text{L}$	Доза, Гр Dose, Gy
0,001	15,4	0,001	12,8
0,002	13,9	0,002	11,5
0,005	12,4	0,005	10,3
0,01	10,9	0,01	9,0
0,02	9,4	0,02	7,7
0,03	8,5	0,03	6,9
0,04	7,9	0,04	6,4
0,05	7,4	0,05	6,0
0,06	7,0	0,06	5,7
0,07	6,7	0,07	5,4
0,08	6,4	0,08	5,1
0,09	6,1	0,09	4,9
0,10	5,9	0,10	4,7
0,11	5,7	0,11	4,6
0,12	5,5	0,12	4,4
0,13	5,3	0,13	4,2
0,14	5,2	0,14	4,1
0,15	5,0	0,15	4,0
0,16	4,9	0,16	3,8
0,17	4,7	0,17	3,7
0,18	4,6	0,18	3,6
0,19	4,5	0,19	3,5
0,20	4,4	0,20	3,4
0,21	4,3	0,21	3,3
0,22	4,2	0,22	3,2
0,23	4,1	0,23	3,2
0,24	4,0	0,24	3,1
0,25	3,9	0,25	3,0
0,30	3,5	0,30	2,7
0,35	3,2	0,35	2,4
0,40	2,9	0,40	2,1
0,45	2,6	0,45	1,9
0,50	2,4	0,50	1,7
0,55	2,2	0,55	1,5
0,60	2,0	0,60	1,4
0,65	1,8	0,65	1,2
0,70	1,7	0,70	1,1
0,75	1,5	0,75	1,0
0,80	1,4	0,80	0,9
0,85	1,2	0,85	0,7
0,90	1,1	0,90	0,6
0,95	1,0	0,95	0,5

Таблица 5. Абсолютное количество лимфоцитов через 48 часов после облучения в зависимости от степени тяжести развивающейся ОЛБ и прогноза для жизни больного [2]

Table 5. Absolute lymphocyte counts in 48 hours after irradiation depending on the severity of developing ARS and the prognosis for the life of the patient [2]

Абсолютное количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ Absolute lymphocyte counts, $\times 10^9/\text{L}$	Степень тяжести развивающейся ОЛБ Severity degree of developing ARS	Прогноз для жизни Prognosis
0,7–1,0	легкая / mild	хороший / good
0,4–0,7	средняя / moderate	благоприятный / favorable
0,1–0,4	тяжелая / severe	благоприятный при лечении в специализированном центре favorable if treatment in specialized center
< 0,1	крайне тяжелая / extremely severe	неблагоприятный / poor

3.3.5. Динамика количества нейтрофильных гранулоцитов

Исследования Баранова А.Е. и соавт. [33] позволили выявить, что временные и количественные характеристики кривых нейтрофилов обратно пропорционально коррелируют с величиной дозы облучения. Чем выше доза, тем больше глубина последующей нейтропении.

На рисунке 4 представлены стандартные дозовые кривые нейтрофилов. Они имеют несколько фаз:

1. первое опустошение;
2. abortивный (временный) подъем;
3. второе опустошение;
4. восстановление.

При облучении в дозах свыше 6 Гр через 4–6 ч после облучения может выявляться первичный реактивный нейтрофилез. Кривые, представленные на рисунке 4,

соответствуют наблюдениям с изолированным воздействием излучения.

При изучении динамики количества нейтрофилов прослеживается следующая закономерность: чем выше доза, тем закономерно раньше развивается второе «опустошение» клеток и раньше начинается фаза их восстановления. Соответственно, укорачивается фаза abortивного подъема. Abortивный подъем, начинаясь все с более глубокой фазы первого «опустошения», становится все ниже, вплоть до его полного исчезновения при дозах, превышающих 6 Гр.

Наибольшей корреляцией с дозой облучения обладает такой временной показатель, как день после облучения, когда кривая нейтрофилов достигает в своем падении в фазу второго опустошения количества нейтрофилов крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (Д500) (рис. 5, табл. 6) [33].

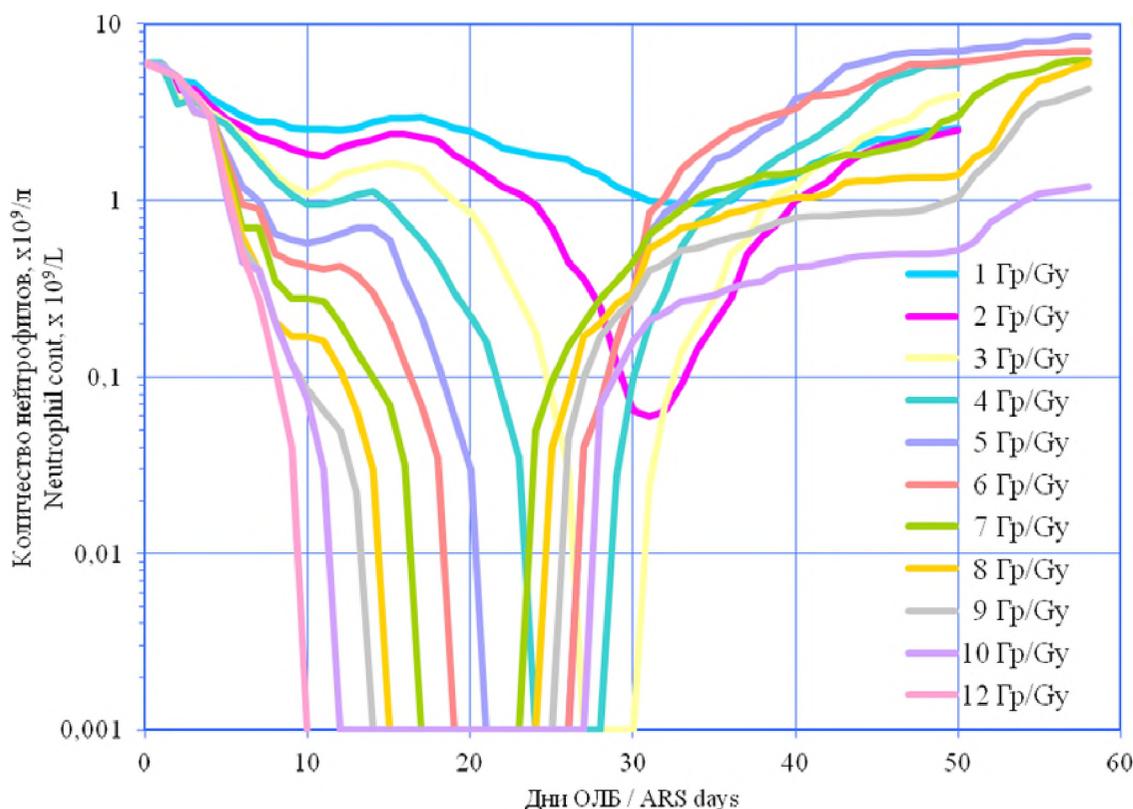


Рисунок 4. Стандартные дозовые кривые нейтрофилов при относительно равномерном общем гамма-облучении [33]

Figure 4. Standard dose curves for neutrophils in cases with relatively uniform total body gamma irradiation [33]

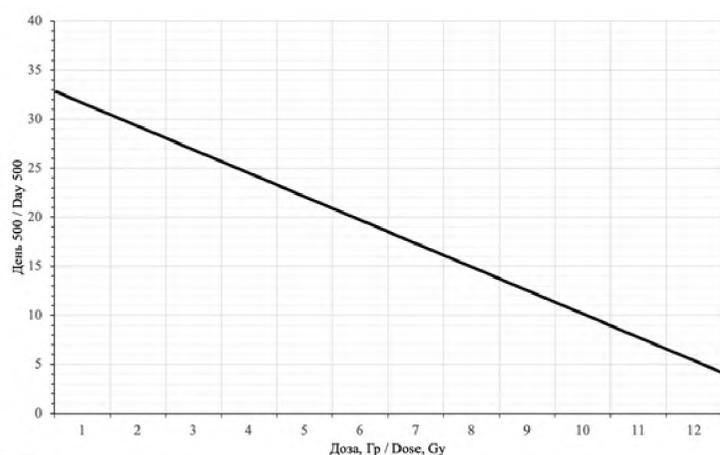


Рисунок 5. Зависимость показателя D500 (нейтрофилы $0,5 \times 10^9/\text{л}$) от дозы облучения

Figure 5. Dependence of the indicator D500 (peripheral blood absolute neutrophil count decreased to $0,5 \times 10^9/\text{L}$) on the radiation dose

3.3.6. C-реактивный белок (СРБ)

СРБ является неспецифическим для облучения маркером. Его концентрация в сыворотке крови может повышаться при острых и хронических воспалительных процессах. Поэтому СРБ непригоден в качестве самостоятельного инструмента биодозиметрии. Однако СРБ может быть одним из биодозиметрических компо-

нентов при больших массовых поражениях. Изучали изменения концентрации СРБ после облучения приматов. Отмечено повышение концентрации СРБ крови в течение с 8 ч до 24 ч после экспозиции в дозе 6,5 Гр [34, 35]. Концентрация в крови СРБ коррелировала с клиническими проявлениями у пострадавших при ликвидации аварии на ЧАЭС [36]. Отмечено также повышение концентрации в крови СРБ при радиотерапии [37]. СРБ измеряется автоматически и довольно быстро. Метод не может разграничить полное и частичное облучение тела человека.

3.3.7. Сывороточная амилаза

Ионизирующее излучение вызывает воспалительные и дегенеративные изменения тканей с повышением концентрации амилазы крови. Показатель является дозозависимым, пик повышения концентрации амилазы в крови наблюдается через 18–30 ч после облучения и возвращается к исходным значениям через несколько дней [38]. Эта зависимость установлена у больных после радиотерапии и у 3 пострадавших в Токай-Мура [39]. Степень повышения концентрации амилазы зависит от дозы, полученной слюнными железами. Если имеется облучение других тканей, то концентрация амилазы в крови может значительно не повышаться. Межиндивидуальные различия из-за воздействия

Таблица 6. Оценка дозы относительно равномерного общего гамма-облучения и степени тяжести костномозгового синдрома по времени наступления агранулоцитоза (D500) [33]

Table 6. Dose assessment of relatively uniform total gamma irradiation and the severity of bone marrow syndrome by the time of onset of agranulocytosis (D500) [33]

Степень тяжести костномозгового синдрома при ОЛБ Severity of bone marrow syndrome in ARS patients									
IV (V)		IV		III		II		I	
D500	D, Гр / Gy	D500	D, Гр / Gy	D500	D, Гр / Gy	D500	D, Гр / Gy	D500	D, Гр / Gy
4	12,6	6,5	9,8	13	5,8	18,5	3,8	26	1,9
4,5	11,9	7	9,4	13,5	5,6	19	3,7	26,5	1,8
5	11,3	7,5	9	14	5,4	19,5	3,5	27	1,6
5,5	10,7	8	8,6	14,5	5,2	20	3,4	27,5	1,5
6	10,2	8,5	8,2	15	5	20,5	3,2	28	1,4
		9	7,9	15,5	4,8	21	3,1	28,5	1,3
		9,5	7,6	16	4,6	21,5	2,9	29	1,2
		10	7,3	16,5	4,5	22	2,8	29,5	1,1
		10,5	7	17	4,3	22,5	2,7	30	1
		11	6,8	17,5	4,1	23	2,6	30,5	0,9
		11,5	6,5	18	4	23,5	2,4	31	0,9
		12	6,3			24	2,3	31,5	0,8
		12,5	6			24,5	2,2	32	0,7
						25	2,1	32,5	0,6
						25,5	2	33	0,5
								33,5	0,4
								34	0,3
								34,5	0,2
								35	0,2
								35,5	0,1

Примечание. D — доза, Гр; D500 — день, когда количество нейтрофилов стало $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$

Note. D — dose, Gy; D500 — day, when the neutrophil count decreased $\leq 0,5 \times 10^9/\text{L}$

разных факторов (стресс) ограничивают использование амилазы как самостоятельного маркера. Однако, как и СРБ, сывороточная концентрация амилазы может быть одним из параметров в мультипараметрической системе [40].

Подводя итог по биодозиметрии, можно заключить, что для использования в случае радиационных аварий при большом количестве вовлеченных МАГАТЭ предлагает следующий набор тестов (табл. 7) [1].

3.3.8. Комплексное использование различных методов биодозиметрии в случае масштабной аварии

С целью улучшения и ускорения принятия решений при сортировке лиц, пострадавших при массовых радиационных авариях, был разработан проект MULTIBIODOSE (multi-disciplinary biodosimetric tools

to manage high-scale radiological casualties) [40]. Его смысл состоял в том, чтобы на основе использования данных, полученных с помощью разных специфических и неспецифических для действия радиации методик, принять одно правильное решение для отнесения данного пострадавшего индивидуума к одной из следующих трех категорий в зависимости от полученной дозы:

- менее 1 Гр (низкий уровень поражения);
- 1–2 Гр (средний уровень поражения);
- больше 2 Гр (высокий уровень поражения).

Консорциум лабораторий, участвовавших в проекте MULTIBIODOSE, протестировал, адаптировал и принял к использованию несколько методик в согласованном порядке в качестве инструмента для оценки биологической дозы в случае массовых радиационных

Таблица 7. Методы, рекомендуемые для определения дозы радиационного воздействия при подозрении на облучение всего тела пострадавшего [1]

Table 7. Methods recommended for determining the dose of radiation exposure in case of suspected irradiation of the whole body of the victim [1]

Лабораторные тесты <i>Laboratory tests</i>	Обоснование <i>Rationale</i>
<p>Гемограмма (общий анализ крови + подсчет ретикулоцитов) <i>Hemogram (complete blood count + reticulocyte count)</i></p>	<p>Для оценки диапазона доз облучения; начальные подсчеты устанавливают исходную линию; последующие подсчеты отражают степень повреждения. <i>To assess the range of radiation doses; initial counts set the baseline; subsequent counts reflect the extent of the damage.</i></p>
<p>Общий анализ крови и подсчет абсолютного количества лимфоцитов каждые 6 часов в течение 48 часов в том случае, когда данные анамнеза указывают на возможное облучение всего тела <i>Complete blood count, absolute lymphocyte count every 6 h for 48 h when history indicates possible whole-body exposure</i></p>	<p>Кинетика нейтрофилов и тромбоцитов в циркулирующей крови чрезвычайно важна для прогноза, а также для указания на необходимость специфических медицинских вмешательств, таких как введение цитокинов (Г-КСФ или ГМ-КСФ), переливание тромбоцитов и применение антибиотиков. <i>Circulating kinetics of neutrophils and platelets is extremely important for prognosis, as well as for indicating the need for specific medical interventions such as cytokine administration (G-CSF or GM-CSF), platelet transfusions, and antibiotics.</i></p>
<p>Сывороточная амилаза <i>Serum amylase</i></p>	<p>Облучение слюнных желез вызывает быстрое повышение уровня слюнной амилазы в сыворотке крови, выделяемой высокочувствительными к радиации серозными клетками желез. Последовательные анализы могут служить индикатором дозы в области верхней части шеи и, косвенно, дозы для всего тела. <i>Irradiation of the salivary glands causes a rapid increase in the level of salivary amylase in the blood serum, secreted by highly sensitive to radiation serous cells of the glands. Sequential analyzes can serve as an indicator of upper neck dose and indirectly for the dose of the whole body.</i></p>
<p>СРБ <i>CRP</i></p>	<p>Маркер воспаления, отражает тяжесть воздействия. <i>Inflammation marker, reflects the severity of the exposure.</i></p>
<p>Анализ хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови с подсчетом частоты дицентриков (дицентриков + центрических колец) <i>Analysis of chromosomal aberrations in the culture of peripheral blood lymphocytes with the calculation of the frequency of dicentric (dicentric + centric rings)</i></p>	<p>Для обеспечения своевременной оценки радиационного облучения, особенно в тех случаях, когда физическая дозиметрия недоступна или ненадежна. При массовых несчастных случаях, связанных с воздействием ионизирующего излучения на население, важно быстро предоставлять оценки доз для оказания медицинской помощи пострадавшим. Были предложены различные стратегии для обеспечения более быстрого подсчета метафаз, что зависит от лаборатории. <i>To ensure timely assessment of radiation exposure, especially in cases where physical dosimetry is not available or unreliable. In case of mass accidents involving exposure of the population to ionizing radiation, it is important to provide dose estimates quickly in order to provide medical care to the victims. Various strategies have been proposed to achieve faster metaphase counts, depending on the laboratory.</i></p>

Примечание. Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Note G-CSF — granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF — granulocyte colony-stimulating factor.

поражений. С 2014 г. в проекте участвуют 11 организаций, из которых 5 постоянно занимаются биологической индикацией дозы, а другие 6 занимаются другими проблемами действия облучения, но в случае необходимости могут переключаться на это исследование. Для интегрирования осуществленных измерений и связи между лабораториями было разработано специальное программное обеспечение.

В рамках проекта используются следующие 7 методов анализа:

1. дицентрики (ручной и автоматический подсчет);
2. микроядра (автоматический подсчет);
3. фокусы гамма-H2AX;
4. анализ кожных пятен (skin speckle assay, SSA);
5. определение концентрации белков в сыворотке (serum protein assay, SPA);
6. электронный парамагнитный резонанс (ЭПР);
7. индуцированная светом люминесценция (optically stimulated luminescence, OSL).

Дицентрики, ЭПР и OSL рассматриваются как специфические методики выявления радиационного воздействия, причем для ЭПР и OSL имеются портативные электронные устройства. Предполагается, что SSA и SPA являются подходами, потенциально позволяющими детектировать локальные радиационные повреждения.

4. Лечение ОЛБ при равномерном облучении

4.1. Первичная реакция и ее лечение

Первичная реакция представляет собой комплекс симптомов, развивающихся в первые часы после облучения, главными из которых являются тошнота и рвота. Время наступления эметической реакции связано с величиной дозы и мощностью облучения, что позволяет ориентировочно определить степень ОЛБ. Другими проявлениями являются: паротит, первичная гиперемия кожи (эритема), слизистых ротовой полости и конъюнктив, гипертермия, диарея и гипотония. Последние два симптома, если они развиваются в пределах 1 ч после облучения и правильно оценены, свидетельствуют об ОЛБ крайне тяжелой степени с дозой не менее 10 Гр и позволяют усомниться в возможности выживания больного. В целом, чем раньше развивается первичная реакция и чем интенсивнее ее симптомы, тем больше полученная доза.

Основная цель лечения в этот период — эффективно купировать рвоту. В настоящее время для этого применяются антагонисты рецепторов серотонина — препараты ондансетрона, которые можно вводить как внутримышечно, так и внутривенно (по 4–8 мг). При ранней тяжелой и неукротимой рвоте следует предпринять постоянную круглосуточную инфузию препарата со скоростью 1 мг/ч.

Следующее поколение антиэметиков сходного действия представляют препараты гранисетрона, кото-

рые можно применять только внутривенно — болюсно и капельно по 1 мг либо в виде продолжительной инфузии со скоростью 0,04 мг/ч, суточная доза — 1 мг.

Может быть эффективен блокатор допаминовых рецепторов домперидон, который нормализует моторику желудка и уменьшает тошноту, применяется только внутрь.

Глюкокортикостероиды потенцируют действие любых противорвотных препаратов. При тяжелой первичной реакции, протекающей с паротитом, гиперемией и лихорадкой следует ввести внутривенно метилпреднизолон в дозе 125 мг или дексаметазон 12–32 мг. Целесообразно также назначение нестероидных противовоспалительных препаратов.

В случае гипотонии и диареи необходимо наладить сосудистый доступ для постоянного введения жидкости, вазопрессоров и глюкокортикостероидов. При очень выраженной диарее и больших потерях жидкости со стулом показаны опиаты внутрь в каплях или продолжительное введение морфина гидрохлорида.

4.2. Лечение и профилактика инфекционных осложнений костномозгового синдрома

Инфекция в период нейтропении и агранулоцитоза является главным осложнением, во многом определяющим клиническую картину и исход поражения кроветворения при равномерном облучении в дозах от 2 и до 10 Гр. Принято рассматривать все лечебные мероприятия в зависимости от степени тяжести ОЛБ.

4.2.1. Первая степень ОЛБ

Первая (легкая) степень ОЛБ развивается при дозе облучения 1,0–2,0 Гр. Пострадавшие в госпитализации не нуждаются, их можно наблюдать амбулаторно. При таких дозах нейтропения развивается только после 25–30-го дня, никогда не бывает глубокой и продолжительной. Соответственно, в течение этого времени лечебные мероприятия не нужны, достаточно осматривать больного 2 раза в неделю и выполнять клинический анализ крови, контактируя с пострадавшим ежедневно по телефону. После 25-го дня необходим ежедневный осмотр врача и общий анализ крови. Если на фоне нейтропении появилась лихорадка ≥ 38 °С, нужно немедленно начать пероральный прием антибактериальных препаратов. Возможна комбинация одного из фторхинолонов, например, ципрофлоксацина 1000 мг/сут., левофлоксацина 500 мг/сут. или моксифлоксацина 400 мг/сут., с амоксициллином/клавуланатом 2,4 г/сут. [41–45]. Последний может быть заменен на оральный цефалоспорин III поколения цефиксим в дозе 400 мг/сут. Данный режим лечения продолжают до восстановления количества нейтрофилов крови $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$. Если лечение в течение 3 суток не приводит к исчезновению или регрессу лихорадки и не происходит восстановление количества нейтрофилов, необходимо начать

внутривенную эмпирическую антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия. Можно использовать монотерапию цефалоспоридами III–IV поколения (цефтазидим, цефепим) или карбапенемами (имипенем, меропенем). Возможна их комбинация с аминогликозидами (например, с амикацином в дозе 15 мг/кг/сут.). Если полученная доза превышает 1,5 Гр, то сразу после ее индикации по дицентракам нужно прибегнуть к миелостимуляции. С этой целью используются препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) по 5 мкг/кг подкожно один раз в сутки и до восстановления количества нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

4.2.2. Вторая степень ОЛБ

Вторая (средняя) степень — 2,1–4,0 Гр. Показана обязательная госпитализация всех пострадавших в первые дни после воздействия с последующей их изоляцией до развития костномозгового синдрома и агранулоцитоза. Возможно пребывание в обычных палатах, рассчитанных на 3–4 человек, но с обязательной стерилизацией воздуха ультрафиолетовыми лампами и соблюдением особого режима входа в палату для персонала. Все предметы, с которыми соприкасается больной, в том числе пищу, стерилизуют или обрабатывают антисептиками. Персонал входит в палату только в сменной одежде и в масках, контакт с больным — только в стерильных перчатках. Если есть такая возможность, поместить пострадавшего в асептическую палату с ламинарным потоком воздуха и соблюдением того же режима асептики. Это необходимо для профилактики экзогенной инфекции.

Предупреждение эндогенной инфекции включает ежедневную обработку кожи и видимых наружных слизистых растворами антисептиков (хлоргексидин, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний или мирамистин) и энтеральной деконтаминации кишечника фторхинолонами. С первых дней поступления пострадавшего применяют с этой целью левифлоксацин 500 мг/сут. или моксифлоксацин 400 мг/сут. Эти препараты отменяют только после восстановления показателей крови. Пероральный прием противогрибковых препаратов при данной степени костномозгового синдрома необязателен.

До развития агранулоцитоза и тромбоцитопении должен быть установлен центральный венозный катетер. С появлением лихорадки, также как при ОЛБ I-й степени, следует немедленно начать эмпирическую антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия (например, меропенем 3 г/сут., либо цефепим 3–4 г/сут.) [41, 42]. В период агранулоцитоза все антибиотики вводят только внутривенно. Внутримышечные инъекции категорически запрещены.

При острой миелодепрессии и иммунодепрессии инфекция часто полиэтиологична, но данное обстоятельство трудно бывает подтвердить и объективизировать

бактериологически. Тем не менее, с началом лихорадки следует ежедневно исследовать кровь и мочу бактериологически с целью идентификации флоры и ее чувствительности.

При сохранении лихорадки в течение более 72 ч, несмотря на проведение системной антибактериальной терапии, необходимо добавление к лечению антибактериальных препаратов, направленных против грамположительных микроорганизмов (ванкомицин 30 мг/кг/сут. или линезолид 1200 мг/сут.) [43, 44]. Основание для такого назначения — высокая частота (до 50–80 %) нозокомиальных инфекций, обусловленных грамположительными микроорганизмами, в частности, метициллин-резистентными штаммами. Кроме того, наличие постоянного центрального венозного доступа также является фактором риска катетерассоциированной грамположительной инфекции кровотока [45, 46].

При отсутствии эффекта от данной терапии в течение 48 ч, сохранении лихорадки и/или нестабильном состоянии больного при сохраняющемся агранулоцитозе нужно рассмотреть назначение противогрибковых препаратов (амфотерицин В 1–1,5 мг/кг либо липосомальный комплекс амфотерицина В в дозе 3–5 мг/кг) [47–52]. Поскольку при данной степени ОЛБ нейтропения более 14 дней наблюдается редко, системные грибковые и вирусные инфекции представляют относительную редкость. Обычно указанного объема терапии бывает достаточно, чтобы «пережить» агранулоцитоз.

Сохраняющаяся лихорадка вынуждает ревизовать лечение, опираясь на результаты посевов крови. Большой объем лекарственной терапии диктует необходимость помимо ежедневного анализа крови дважды в неделю исследовать сывороточные концентрации креатинина, общего белка, альбумина, электролитов, плазменную концентрацию фибриногена, исследовать печеночные пробы, протромбин.

4.2.3. Третья и четвертая степень ОЛБ

При третьей (тяжелой) и четвертой (крайне тяжелой) степенях ОЛБ, развивающихся при облучении в дозах 4,1–6,0 и 6,1–10,0 Гр, стратегия противoinфекционной терапии на фоне такой тяжести поражения кроветворения принципиально не различается. Отличие заключается лишь в том, что при ОЛБ IV всегда имеется ранний и тяжелый лучевой мукозит ротовой полости (ОФС) и начинает манифестировать кишечный синдром, именно поэтому она называется еще переходной формой. ОФС и кишечный синдром будут отдельно рассмотрены ниже.

При тяжелой и крайне тяжелой степенях ОЛБ справедливы все базовые положения, указанные при ОЛБ средней степени, но есть и некоторые нюансы.

Желательно изолировать всех пострадавших в асептический блок с палатами, оборудованными НЕРА-фильтрами. Многочисленными исследованиями

при химиотерапии была показана их более высокая эффективность по сравнению с ламинарным потоком.

Поскольку агранулоцитоз и глубокая лимфопения возникают уже на ранних этапах и сочетаются с мукозитом, а затем и с энтеритом, необходимо уже с первой недели начать профилактическую противовирусную терапию (ацикловир внутривенно 5 мг/кг каждые 8 ч) [53, 54]. При ОЛБ тяжелой степени следует предусмотреть еженедельное применение внутривенного иммуноглобулина, а при крайне тяжелой степени — дважды в неделю в дозе 0,5 г/кг [33]. При ОЛБ крайне тяжелой степени оправдано профилактическое внутривенное введение амфотерицина В в дозе 1 мг/кг 2 раза в неделю, особенно если в данном стационаре аспергиллез является госпитальной инфекцией.

В связи с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) при ОЛБ крайне тяжелой степени, чему способствуют возникающие уже в первые дни после облучения поражения слизистых и кожи, целесообразно начать ежедневные трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) из расчета 10–20 мл/кг.

Энтеральная стерилизация кишечника должна быть усилена добавлением к фторхинолонам противогрибковых препаратов, обладающих активностью в отношении аспергилл (позаконазол 800 мг/сут. внутрь) [55–58]. Хотя в настоящее время не принято профилактировать инвазивные микозы из-за риска селекции резистентных видов грибов, особенно при повторных курсах химиотерапии, при тяжелой ОЛБ с одним эпизодом миелодепрессии такая профилактика вполне оправдана.

С появлением лихорадки следует начать эмпирическую антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия (меропенем 3 г/сут., либо цефепим 3–4 г/сут.) [41, 42]. В период агранулоцитоза все антибиотики вводят только внутривенно. При сохранении лихорадки в течение более 48 ч необходимо добавление к лечению антибактериальных препаратов, направленных против грамположительных микроорганизмов (ванкомицин 30 мг/кг/сут. или линезолид 1200 мг/сут.) [43, 44]. При тяжелой ОЛБ редко удается добиться регресса лихорадки при сохраняющемся агранулоцитозе, соответственно объем лечения все время увеличивается. Последнее обстоятельство диктует необходимость мониторинга биохимических показателей, электролитов, показателей коагулограммы, посева крови и мочи трижды в неделю. При наличии озноба отдельно исследуется посев крови. При появлении дыхательной недостаточности и/или физикальной симптоматики со стороны легких мониторируют насыщение крови кислородом с помощью пульсоксиметрии и газы крови. В этом же случае немедленно производят компьютерную томографию легких. В плановом порядке желателен исследовать

легкие рентгенологически еженедельно вне зависимости от симптомов.

Несмотря на такой режим терапии, если агранулоцитоз продолжается более 14 дней, наступает угроза инвазивных микозов — аспергиллеза и кандидоза. Соответственно, у пострадавших этой группы показано регулярное исследование уровня галактоманна, его повышение в крови выше 0,5, а в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) более 1,0 свидетельствует об инвазивном аспергиллезе. Повышенный уровень бета-глюкана — также индикатор инвазивного микоза [59–61].

Наличие клинико-лабораторных данных, свидетельствующих в пользу инвазивного микоза, является показанием к переходу от профилактических введений амфотерицина В (дважды в неделю) к лечебному применению. Терапией выбора является либо липосомальная форма амфотерицина В 5 мг/кг/сут., либо вориконазол (6 мг/кг два раза в сутки в первый день и далее 4 мг/кг каждые 12 ч). Оба препарата равноэффективны в отношении кандид и аспергилл, а также менее нефротоксичны, чем амфотерицин В [62–64]. Хотя при миелодепрессии инвазивный микоз часто не имеет клинической симптоматики, в случае выявления очагов (кожа, бронхи, слизистые) нужно пытаться выполнить биопсию для микробиологического исследования биоптата. При наличии очагов в легких необходимо выполнить БАЛ и исследовать жидкость БАЛ [65].

Нередко длительный агранулоцитоз сопровождается активацией вирусной инфекции, особенно при возникновении пневмонитов при ОЛБ крайне тяжелой степени, т. к. доза облучения 8 Гр и более приводит к увеличению частоты лучевого пневмонита. Последний часто сочетается с вирусной инфекцией и рано приводит к развитию дыхательной недостаточности. Среди вирусов чаще всего выявляют герпес-вирусы и цитомегаловирус (ЦМВ). При наличии везикулярных элементов возможна быстрая идентификация вируса методом иммуноферментного анализа (ИФА), который позволяет выявить антитела к вирусу простого герпеса и к вирусу варицелла-зостер. Труднее идентифицировать природу пневмонита. В настоящее время возможна диагностика с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), которая позволяет выявить ДНК вируса в крови (герпес-вирусы). Диагностика ЦМВ-инфекции невозможна у облученного ни по колебаниям титров иммуноглобулинов G и M, ни по ПЦР (для априорно серопозитивных). Помогают в диагностике обнаружение клеточного феномена цитомегалии в биопсийном материале или жидкостях (БАЛ), а также выделение культуры вируса. В редких случаях при угрожающей ситуации может возникнуть необходимость в биопсии легкого.

Ранней диагностики и специфической терапии лучевого интерстициального пневмонита до настоящего

времени не разработано. Тяжелая дыхательная недостаточность требует проведения искусственной вентиляции легких и введения глюкокортикостероидов в большой дозе (0,5–1 г/сут.).

При герпесвирусной инфекции применяют ацикловир 15 мг/кг/сут. (по 5 мг/кг внутривенно каждые 8 ч). В тяжелых случаях (пульмонит) возможно круглосуточное непрерывное введение препарата в дозе 20 мг/кг в сутки. При инфекции, вызванной вирусом варицелла-зостер, ацикловир вводят в дозе 10 мг/кг каждые 8 часов. При поражениях легких, вызванных ЦМВ, применяют ганцикловир по 5 мг/кг дважды в сутки внутривенно. Длительная терапия ганцикловиром может усугубить и продлить нейтропению, поэтому при резистентности к терапии ганцикловиром альтернативой является внутривенное введение фоскарнета 180 мг/сут. в два или три приема в течение 14 дней [66]. Однако в настоящее время этот препарат не зарегистрирован в РФ. Все эти средства нефротоксичны. Помогают в лечении вирусных осложнений также внутривенные иммуноглобулины в дозе 0,5 г/кг 2–3 раза в неделю.

Рецидив лихорадки, нестабильное состояние больного, появление признаков деструктивного поражения легких на 5–6-й неделе агранулоцитоза могут быть следствием присоединения грамположительной инфекции. Этому способствует как селекция флоры из-за длительной антибактериальной терапии, так и наличие центрального венозного катетера. В этих случаях терапия выбора — линезолид по 600 мг каждые 12 ч [67–71].

В итоге можно сформулировать следующее заключение: в результате применения поддерживающей терапии при костномозговой форме ОЛБ вплоть до уровня дозы 10 Гр возможно выживание пострадавшего без трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Следует принимать во внимание и то, что алло-ТГСК может усугубить прогноз. Отдельно некоторые вопросы алло-ТГСК при ОЛБ будут рассмотрены ниже.

4.2.4. Кишечная форма ОЛБ при облучении в диапазоне доз 10–15 Гр

Во время аварии на Чернобыльской АЭС был получен опыт ведения пострадавших с кишечной формой ОЛБ. При превышении дозы 15 Гр выживание невозможно ни при каких условиях. В диапазоне 10–15 Гр все попытки спасения облученного были обречены на неудачу (последние — в начале века в Японии и Китае). Однако теоретическая возможность выживания, скорее в нижних пределах данного диапазона дозы, в принципе возможна. Сложность клинической ситуации заключается в наличии с определенного времени после воздействия одновременного сочетания прямого лучевого поражения кишечника, кожи и легких с последующей полиорганной недостаточностью,

вовлекающей прежде всего печень и почки. Генез такого поражения многофакторный: прямое лучевое повреждение органов и сосудов (порозность мелких сосудов), цитокиновый дисбаланс с системным воспалительным синдромом, тяжелая инфекция и ятрогения, когда огромный объем терапии продолжается более 1 мес. В данном случае сам по себе костномозговой синдром не определяет прогноз, но является очень ранним и тяжелым. Кроме того, спонтанное и полноценное восстановление кроветворения не наступает за 60 дней. Следовательно, без алло-ТГСК выживание невозможно. Костномозговой синдром является единственным синдромом, который можно разрешить путем алло-ТГСК у этой категории больных. Если алло-ТГСК окажется удачной, т. е. при условии быстрого приживления без последующей реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), полноценные параметры крови могут позволить преодолеть кишечный синдром, пульмонит, и, возможно, полиорганную недостаточность.

Таким образом, можно рассчитывать на выживание отдельных больных только после алло-ТГСК. При этом ведение их возможно только в специализированном реанимационном отделении с перманентным мониторингом большого количества параметров, опытом лечения ожогов, полиорганной патологии и введения очень больших объемов жидкости (более 10 л/сут.). Очевидно, что массовое лечение пострадавших при данных дозах в настоящее время невозможно.

4.3. Миелостимуляция

Представляет собой одновременно и специфическую терапию костномозгового синдрома, и вспомогательное лечение инфекции за счет сокращения продолжительности агранулоцитоза. Еще в конце прошлого века было принято экспертное консенсусное решение о том, что гранулоцитарные рекомбинантные гемопоэтические факторы роста должны применяться при любой степени тяжести аварийной ОЛБ. Это положение заимствовано из опыта химиотерапевтической миелодепрессии и ограниченных наблюдений по введению гемопоэтических факторов роста при ОЛБ, свидетельствовавших о позитивном влиянии на сроки агранулоцитоза, сокращение количества инфекций и дней с лихорадкой, но никогда не влиявших на общую выживаемость [72–75]. Гемопоэтические факторы роста должны назначаться в течение первых 3–4 дней после облучения, отсрочка применения до 7-го дня приводит к утрате эффекта.

4.3.1. Гранулоцитарные гемопоэтические факторы роста

К ним относятся различные препараты рекомбинантных Г-КСФ и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) — природных стимуляторов гранулоцитопоэза. Обе груп-

пы веществ по стимуляции равноэффективны, но менее реактогенны препараты Г-КСФ, которые с этой целью применяют чаще. При ОЛБ 1-й и 2-й степени (1–4 Гр) показаны подкожные введения филграстима по 5 мкг/кг массы тела ежедневно вплоть до восстановления количества нейтрофилов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$. При ОЛБ 3-й или 4-й степени (4–10 Гр) лучше применять филграстим в дозе 10 мкг/кг до восстановления количества нейтрофилов $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$.

4.3.2. Эритропоетины

Анемия является редким осложнением лучевого костномозгового синдрома, по крайней мере в течение первого месяца после облучения. Исключение составляет тяжелая ОЛБ с большими по площади ожогами. В таком случае анемия может возникнуть уже в конце первой недели. Генез ее, скорее всего, многофакторный, но не связан с лучевым поражением костного мозга. С другой стороны, тяжелые проявления костномозгового синдрома при ОЛБ 3-й и 4-й степени всегда способствуют анемии спустя 3–4 недели после облучения, не говоря уже о ситуациях, когда присоединяются кровотечения. Учитывая эти обстоятельства, при ОЛБ 3–4-й степени оправдано применение препаратов эритропоетина, особенно при сопутствующих ожогах. Используют эпоэтин бета по 30 мг/кг массы тела подкожно 2–3 раза в неделю. Пегилированные формы эритропоетина можно вводить реже. Дарбопоетин альфа вводят по 50 мкг один раз в 14 дней.

4.4. Алло-ТГСК при ОЛБ

Алло-ТГСК представляет собой один из методов преодоления тяжелого (условно необратимого) костномозгового синдрома и, в частности, фатальных инфекционных осложнений. После аварии на Чернобыльской АЭС стало очевидным, что контингент облученных, у которых следует применять алло-ТГСК, весьма ограничен. С одной стороны, даже при дозах порядка 10 Гр и более поражение кроветворения обратимо: спонтанное восстановление кроветворения начинается на 4-й неделе после облучения, даже несмотря на последующий летальный исход от других причин (кишечный синдром, ожоги и др.). С другой стороны, алло-ТГСК при таких дозах и, тем более при меньших, чревата развитием РТПХ, особенно если не применяется дополнительная иммуносупрессия [76, 77].

Попытки выполнения алло-ТГСК при радиационных авариях, при которых дозы облучения превышали 10 Гр, были предприняты в Японии и Китае (1999 и 2004 г.). Все четыре попытки спасения пострадавших оказались неуспешными, несмотря на алло-ТГСК. В частности, при аварии в Шандонге (Китай) [77, 78] у одного пострадавшего с дозой общего облучения 20–25 Гр была проведена алло-ТГСК от гаплоид-

дентичного донора, у второго пострадавшего с дозой 10–15 Гр выполнили алло-ТГСК от HLA-идентичного донора. В обоих случаях в режим кондиционирования были включены антилимфоцитарный глобулин, флударабин и циклофосфамид (60 мг/кг однократно). Приживление донорского кроветворения произошло у каждого облученного и было подтверждено наличием химеризма (клетки донора) в костном мозге.

Все указанное выше позволяет считать, что при аварийном облучении алло-ТГСК в обязательном порядке требует дополнительной иммунодепрессии, прежде всего, с помощью антилимфоцитарного глобулина и флударабина. С учетом сближающихся в последние годы отдаленных результатов алло-ТГСК от неродственных доноров и гаплоидентичных доноров по различным параметрам выживаемости и частоте РТПХ, второй вариант пересадки при ОЛБ вполне может рассматриваться как последняя надежда. Ее выгода очевидна: во-первых, практически у каждого реципиента есть донор (дети, родители, братья и сестры), а, во-вторых, не тратится время на поиск донора в банке.

Тем не менее, все указанные перспективы остаются на сегодня лишь экспериментальными попытками. Ни одной удачной алло-ТГСК при ОЛБ с дозой более 10 Гр к настоящему времени не было. Справедливым, особенно с учетом аварии на Чернобыльской АЭС, остается положение о том, что вплоть до дозы в 10 Гр не следует прибегать к алло-ТГСК. Если доза превышает 15 Гр, то алло-ТГСК также бессмысленна, т. к. не кроветворение определяет прогноз. Реальный диапазон дозы, при которой она показана и критична, еще уже — 10–13 Гр при отсутствии сопутствующих тяжелых травм и ожогов.

4.5. Заместительная терапия компонентами крови

Терапия компонентами крови имеет не меньшее значение, чем профилактика и лечение инфекционных осложнений костномозгового синдрома. Представляет собой замещение недостающих клеточных элементов трансфузиями в период угнетения кроветворения. Наибольшее значение при лучевой миелодепрессии имеют трансфузии концентратов тромбоцитов, меньшее — эритроцитсодержащих компонентов крови и лейкоцитарных концентратов [33].

4.5.1. Концентраты тромбоцитов

Лечение и профилактику тромбоцитопенической кровоточивости осуществляют переливанием концентратов донорских тромбоцитов. Обычно геморрагический синдром при ОЛБ и других миелодепрессиях появляется при количестве тромбоцитов крови менее $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ и дебютирует, как правило, кровотечениями из слизистых. У больных ОЛБ показаниями для трансфузий являются как наличие геморрагического синдрома, так и указанная выраженность тром-

боцитопении, поскольку изосенсибилизация в силу избыточных трансфузий — это редкая проблема на фоне лишь одного периода аплазии. Рефрактерность к трансфузиям, если она возникает, преодолевается подбором доноров по лимфоцитотоксическому тесту и получением концентратов тромбоцитов методом непрерывного цитафереза от одного донора на сепараторе клеток крови. В каждой единице концентрата тромбоцитов при таком методе ее получения содержится минимум две дозы тромбоцитов. Одна доза — это количество клеток (70 млрд), которое в среднем получают из одной порции донорской крови (400–450 мл) путем прерывистого цитафереза.

Для поддержания «безопасных» значений тромбоцитов ($> 30 \times 10^9/\text{л}$) следует переливать по 4–6 доз концентратов тромбоцитов раз в 2–3 дня. Контролировать эффективность и адекватность трансфузий концентратов тромбоцитов необходимо не только по клиническим данным, но и оценивая их прирост в крови больного. Должный прирост — это увеличение количества тромбоцитов на $30\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$ через 1 ч после переливания 4 стандартных доз. При этом через 12 ч прирост должен составлять $20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$. Отсутствие прироста обычно свидетельствует об изосенсибилизации, наличии аллоантител к тромбоцитам. Тогда следует индивидуально подбирать доноров для больного по НЛА-антигенам. При лихорадке, инфекции, обширных ранах и лучевых ожогах требуется трансфузия большего количества тромбоцитов для поддержания их безопасного порога (в 2–3 раза). Лечение тромбоцитопенического геморрагического синдрома другими средствами (этамзилат и т. п.) неэффективно и не должно применяться. Все концентраты тромбоцитов должны быть облучены в дозе 25 Гр для профилактики приживления донорских лимфоцитов на фоне аплазии у реципиента с развитием тяжелой РТПХ.

4.5.2. Эритроцитсодержащие компоненты крови

Анемия как следствие лучевого поражения кроветворения имеет небольшое значение. Даже при ОЛБ тяжелой степени и полном угнетении эритропоэза в течение 1 месяца глубокая анемия не развивается, т. к. сохраняются параметры медленной естественной убыли эритроцитов (1–2 % в день), а на зрелые эритроциты излучение не действует.

При наличии кровотечений, прежде всего, в результате тромбоцитопении, ДВС и инфекции, развивается постгеморрагическая анемия. Она возникает тем чаще, чем тяжелее протекает ОЛБ. Такая ситуация требует традиционного подхода к лечению анемии, исходя из наличия клинических проявлений гипоксемии и количества эритроцитов крови ($< 2,5 \times 10^{12}/\text{л}$). Лучше переливать эритроциты размороженные и отмытые, которые облучают в дозе 25 Гр.

Чернобыльский опыт и ряд предыдущих случаев показали, что при ОЛБ 4-й степени и больших дозах с наличием лучевых ожогов анемия может развиваться уже к концу первой недели после воздействия. Она имеет немиелодепрессивный характер и сцеплена с ожоговой болезнью и интоксикацией, скорее всего происходит резкое укорочение жизни эритроцитов. У этой категории облученных потребуются более ранние и интенсивные трансфузии эритроцитарной взвеси.

Возможна также поздняя анемия в исходе тяжелой ОЛБ, особенно при сохраняющейся ожоговой болезни, когда другие параметры крови уже восстановились. Чаще всего такая анемия соответствует анемии хронического воспаления или синдрому функционального дефицита железа (ФДЖ). При этом концентрации железа и ферритина в сыворотке могут быть нормальными. Документировать ФДЖ не просто, единственный индикатор — низкая концентрация в крови цинкпротопорфирина. ФДЖ преодолевается еженедельными введениями эритропоэтина (30 тыс. МЕ/кг) и внутривенного железа по 100 мг. Такой подход позволяет уменьшить объем трансфузий эритроцитсодержащих компонентов.

4.5.3. СЗП

Главное показание к трансфузии СЗП — профилактика и лечение ДВС-синдрома. Профилактические трансфузии СЗП следует проводить в первые дни после облучения у всех пострадавших с дозой более 10 Гр. Вводят по 10–20 мл/кг массы тела. Показания к трансфузии СЗП возникают при увеличении международного нормализованного отношения более 1,5, при уменьшении плазменной концентрации фибриногена менее 1,5 г/л. При выраженной гипофибриногемии более эффективны трансфузии криопреципитата из расчета 1 доза на каждые 5–10 кг массы тела.

Не следует использовать трансфузии СЗП для поддержания сывороточной концентрации альбумина.

Еще одно показание для трансфузии СЗП — проведение лечебного плазмообмена у облученных с ожогами.

В период лучевой аплазии кроветворения все компоненты крови, включая плазму, перед трансфузией подлежат облучению в дозе 25 Гр с целью профилактики «вторичной болезни».

4.6. Лечение орофарингеального синдрома

ОФС и кишечный синдром в равной степени отражают детерминированный величиной поглощенной дозы лучевой мукозит, который затрагивает слизистые ротовой полости, глотки, пищевода, желудка, тонкого кишечника и проксимальных отделов толстого. Сроки развития и степень мукозита зависят от величины дозы и подчиняются такому же правилу, как при костномозговом синдроме: больше доза — раньше возникают по-

ражения слизистых, и они являются более тяжелыми [33, 79, 80].

Патогенетической терапии нет. Лечение исключительно симптоматическое и поддерживающее. Соответственно, при общем облучении в дозе 15 Гр и выше пережить мукозит не представляется возможным.

Выделение конкретного ОФС в рамках мукозита достаточно условно и отражает скорее клиническую традицию более подробно описывать доступные визуально области поражения. Важным аспектом лечения ОФС является адекватная противоинфекционная и трансфузионная терапия.

ОФС подразделяют на 4 степени тяжести поражения слизистых рта и глотки. Однако 3-я и 4-я степени трудноотличимы из-за неизбежного присоединения инфекции. В связи с этим на практике выделяют три степени тяжести ОФС: легкую, среднюю и тяжелую. Мукозит легкой степени отмечается при дозе 3 Гр и более, развивается через 2–3 недели после облучения и представляет собой катаральные поражения ротовой полости с единичными эрозиями. При средней степени, когда доза составляет 5–6 Гр, мукозит развивается через 2 недели или несколько раньше и представляет собой множественные эрозивно-язвенные поражения, к которым часто присоединяется инфекция в период агранулоцитоза. Тяжелый ОФС манифестирует в конце первой недели, а при дозах более 10 Гр гиперемия в рамках первичной реакции фактически переходит в мукозит на первой неделе после облучения. Характерны язвенно-некротические, глубокие, сливающиеся между собой и кровоточащие поражения слизистых. Всегда присоединяется вторичная инфекция: в начале — вирусная, а в поздние сроки — грибковая инфекция.

Основным лечебным и профилактическим мероприятием при ОФС любой степени являются дезинфицирующие полоскания антисептиками. Используют водный 0,05–0,1 % раствор хлоргексидина, 2 % гидрокарбоната натрия. Можно также применять бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний (мирамистин 0,01 %), бензидамин или водный 2,5 % раствор магния хлорида. Полоскать рот следует 4–6 раз в сутки. При тяжелой ОЛБ, когда ожидается длительный агранулоцитоз, целесообразно добавлять к антисептикам полоскания растворами антибиотиков (полимиксин — 2 мг, гентамицин — 2 мг и амфотерицин В — 10 мг на одно полоскание).

У всех пострадавших с дозой более 6 Гр частота раннего герпеса губ, носа и ротовой полости столь высока, что все они должны получать профилактически ацикловир в дозе 10 мг/кг/сут., а при развернутой клинической картине вирусной инфекции — 20 мг/кг/сут. Предпринимают также внутривенные введения иммуноглобулина. При подозрении на присоединение к ОФС вирусной инфекции желателно установить

ее природу — исследовать соскоб или биопсию слизистой (цитологический метод, культуральный метод или ИФА).

Очевидный кандидоз слизистой оболочки ротовой полости, глотки, а также дисфагия и боли в области пищевода свидетельствуют о присоединении грибковой инфекции. Также следует пытаться получить культуру гриба для изучения его вида и чувствительности. При отсутствии материала показано назначение амфотерицина В или вориконазола.

Применение Г-КСФ и ГМ-КСФ в онкологии уменьшает тяжесть цитостатического мукозита. При ОЛБ таких данных нет, но можно ожидать схожее влияние.

Тяжелый и длительный ОФС требует перевода больного на полное парентеральное питание, как при кишечном синдроме.

4.7. Лечение кишечного синдрома

Проявления кишечного синдрома возможны уже при величине дозы 6 Гр и более. Он более выражен при гамма-нейтронном воздействии высокой мощности. Однако развернутая картина кишечного синдрома, т. е. собственно кишечная форма болезни, определяющая прогноз ОЛБ, наблюдается в диапазоне доз от 10 до 20 Гр. Диарея в течение часа после облучения, а также дебют кишечного синдрома до 5–6-го дня после воздействия являются предикторами фатального исхода [33, 80].

Клинические проявления лучевого кишечного синдрома неспецифичны — это диарея большого объема и лихорадка. Обычно имеется лишь дискомфорт в животе, а выраженные боли не характерны. Кишечный синдром констатируют, если объем стула превышает 0,5–1 л/сут. В тяжелых случаях объем стула может превышать 5 л. По времени начала диареи кишечный синдром подразделяют на 4 степени тяжести:

- после 12-го дня — I степень;
- на 9–12-е дни — II степень;
- на 6–8-е дни — III степень;
- на 4–5-е дни — IV степень.

При двух последних степенях тяжести, когда выраженная диарея развивается на первой неделе после аварии, выживание пострадавшего весьма проблематично.

Единственной опцией лечения кишечного синдрома является проведение полного парентерального питания в ожидании репарации слизистых желудочно-кишечного тракта и спонтанного прекращения мукозита. Главная цель парентерального питания — обеспечить суточный калораж не менее 2500–3000 ккал, а при тяжелых ожогах — не менее 4000 ккал/сут. Кроме того, организм обеспечивают белками, электролитами, микроэлементами и витаминами. Полное парентеральное питание ввиду высокой осмолярности применяемых растворов проводят только через центральные

венозные катетеры. Одновременное введение компонентов парентерального питания возможно либо в виде отдельных флаконов (отдельно — растворы аминокислот, глюкозы, липидов), либо в виде систем «все в одном» (полимерные самосжимающиеся контейнеры, в которых компоненты парентерального питания разделены перегородками, и их смешивание производится непосредственно перед введением путем разрушения перегородок).

Гранулоцитарные гемопоэтические факторы роста (Г-КСФ и ГМ-КСФ) могут улучшить течение кишечного синдрома. Статистически обоснованных доказательств этого факта для больных ОЛБ нет, однако имеются данные в отношении цитостатического мукозита, а патогенез кишечного синдрома и мукозита сходен.

Имеются экспериментальные данные по применению фактора роста кератиноцитов при лучевом кишечном синдроме, но клинического опыта нет. Этот же фактор улучшает течение лучевых ожогов у экспериментальных животных.

5. Отдаленные последствия ОЛБ и медицинское наблюдение за пострадавшими в авариях

Бытует мнение, что любое избыточное облучение не проходит бесследно, обязательно пагубно скажется на состоянии здоровья и укоротит жизнь. Эта точка зрения абсолютно неверна и не подтверждается фактами. Наблюдение за огромной с позиции медицинской статистики когортой японцев, переживших ядерную бомбардировку, показывает, что нет ни укорочения жизни, ни особого круга специфических соматических проблем. Можно утверждать, что при облучении в дозе < 1 Гр нет отдаленных последствий и негативного влияния на здоровье. Весь комплекс проблем при таких дозах определяется психологией, а развивающиеся психосоматические эффекты не отличаются от таковых, которые имеются в принципе у жертв катастроф различного плана.

Наблюдения за японскими пострадавшими позволяют констатировать, что главное последствие общего облучения — это не детерминированные эффекты, а стохастические, т. е. вероятностные — увеличение частоты лейкозов и раков спустя строго определенное время (годы!) после воздействия [81, 82]. Реальную прибавку частоты лейкозов регистрировали, начиная с доз 0,5–1,0 Гр, а солидных опухолей — 1,5–2,0 Гр. Рост заболеваемости миелодиспластическим синдромом и лейкозами начинался через 3–5 лет, достигал пика к 7–8 годам и снижался до значений, близких к фоновым, через 10–15 лет.

Частота солидных опухолей увеличивалась среди облученных несколько позже — через 5–10 лет и даже

через 15–20 лет, а пик заболеваемости наблюдался через 10–20 лет. Затем заболеваемость раками медленно снижалась, но никогда не достигала естественного фона, в отличие от лейкозов. Спектр раковых заболеваний был широкий — щитовидная железа, молочная железа, легкое, желудок и толстый кишечник. Среди переживших бомбардировку регистрировали тенденцию к увеличению частоты заболеваемости лимфомами и множественной миеломой, но она не была статистически значимой, и на сегодняшний день эта взаимосвязь не доказана.

Второй по значимости отдаленный эффект облучения всего тела или только головы — лучевая катаракта. В отличие от лучевого онкогенеза, это строго детерминированный эффект с четкой зависимостью от величины дозы. Пороговая доза, по данным клиники ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, составляет 1,5–2,0 Гр. Латентный период до формирования катаракты строго зависит от величины поглощенной дозы в обратно пропорциональном порядке: при 2,0 Гр он превышает 5 лет, а при дозе более 6,0 Гр составляет 1–1,5 года.

К эффектам, непосредственно развивающимся после костномозговой формы ОЛБ (2,0–10,0 Гр), относят также нейроциркуляторную дистонию, не имеющую специфических черт, олигоспермию и стойкую аспермию. Только последний эффект действительно нарушает фертильность, если доза в этой области превышала 2,5–3,0 Гр. Никакого влияния на потенцию и эректильную функцию в пределах данных доз радиация не имеет.

Единственной сферой поражения, которая может инвалидизировать пострадавших от радиации, создавать хронические проблемы со здоровьем, являются поражения кожи, вызванные лучевыми ожогами и их последствиями. Дозы, вызывающие лучевой ожог кожи, составляют 10 Гр на кожу и более.

Перенесшие ОЛБ подлежат обычному долгосрочному (всю жизнь) медицинскому скринингу (диспансеризации), по крайней мере, дважды в год. Особенность такого наблюдения в его онкологической направленности. Больного два раза в год должен осмотреть онколог регулярно и в полном объеме должен обследовать окулист, раз в год — гематолог. При наличии изменений в клиническом анализе крови, например анемии, ускорения СОЭ, тромбоцитоза, лейкоцитоза и др. следует немедленно предпринять онкопоиск с расширенным обследованием (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и пр.). Целесообразно исследовать доступные онкомаркеры дважды в год.

Стойкой гипоплазии и аплазии кроветворения у перенесших костномозговую форму ОЛБ нет. Если такие признаки появляются у пострадавшего, то необходимо исключить развитие лейкоемического процесса.

Литература

1. International Atomic Energy Agency. Medical management of radiation injuries, Safety Reports Series No. 101. Vienna: IAEA; 2020.
2. Радиационная медицина: руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Т. 2: Радиационные поражения человека. Под ред. Л.А. Ильина. М.: ИздАТ, 2001.
3. Swartz H.M., Flood A.B., Gougelet R.M., et al. A critical assessment of biodosimetry methods for large-scale incidents. *Health Phys.* 2010; 98(2): 95–107. DOI: 10.1097/HP.0b013e3181b8cffd.
4. Олесова В.Н., Смелцов А.В., Илевич Ю.Р. и др. Применение ЭПР-дозиметрии на мини-пробах эмали зуба. *Российский стоматологический журнал.* 2010; 4: 15–7.
5. Крючков В.П., Кочетков О.А., Цовьянов А.Г. Радиационно-дозиметрические аспекты ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. М.: ИздАТ; 2011.
6. Romanyukha A., Trompier F., Reyes R.A. Q-band electron paramagnetic resonance dosimetry in tooth enamel: Biopsy procedure and determination of dose detection limit. *Rad Environ Biophys.* 2014; 53(2): 305–10.
7. Mendelsohn M.L. Introduction to biological dosimetry. *New horizons in biological dosimetry: proceedings of the International Symposium on Trends in Biological Dosimetry, held in Lerici, Italy, October 23–27, 1990.* Eds. B.L. Gledhill, F. Mauro. New York: Wiley-Liss, Inc.; 1991.
8. Lloyd D., Edwards A., Moquet J., et al. Doses in radiation accidents investigated by Chromosome aberration analysis. XXI. Review of cases investigated, 1994–1996. Chilton: National Radiological Protection Board; 1996.
9. Владимиров В.Г. Предисловие. В кн.: Радиобиологические подходы к диагностике лучевых поражений: сборник научных трудов. Л.; 1987: 3–5.
10. Fliedner T.M., Friesecke I., Beyrer K. (eds). *Medical management of radiation accidents: Management of the acute radiation syndrome.* London: The British Institute of Radiology; 2001.
11. Bender M.A., Gooch P.C. Persistent chromosome aberrations in irradiated human subjects. *Radiat Res.* 1962; 16: 44–53.
12. Bender M.A., Gooch P.C. Types and rates of X-ray-induced chromosome aberration yields in human blood irradiated *in vitro*. *Proc Nat Acad Sci U S A.* 1962; 48(4): 522–32. DOI: 10.1073/pnas.48.4.522.
13. *Cytogenetic dosimetry: Applications in preparedness for and response to radiation emergencies.* Vienna: IAEA; 2011.
14. Нугис В.Ю., Козлова М.Г., Никитина В.А. Современное состояние проблемы цитогенетической индикации дозы. Сборник статей, посвященный 70-летию ФГБУ «ГНЦ РФ – ФМБЦ имени А.И. Бурназяна» (1946–2016 гг.). Под общ. ред. Л.А. Ильина, В.В. Уйба, А.С. Самойлова. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 2016: 222–37.
15. Abe Y., Miura T., Yoshida M.A., et al. Increase in dicentric chromosome formation after a single CT scan in adults. *Sci Rep.* 2015; 5: 13882. DOI: 10.1038/srep13882.
16. M'kacher R., Maalouf E.E.L., Ricoul M., et al. New tool for biological dosimetry: Reevaluation and automation of the gold standard method following telomere and centromere staining. *Mutat Res.* 2014; 770: 45–53. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2014.09.007.
17. Sullivan J.M., Prasanna P.G.S., Grace M.B., et al. Assessment of biodosimetry methods for a mass-casualty radiological incident: Medical response and management considerations. *Health Phys.* 2013; 105(6): 540–54. DOI: 10.1097/HP.0b013e31829cf221.
18. Севаньяев А.В., Хвостунов И.К., Снигирева Г.П. и др. Сравнительный анализ результатов цитогенетических обследований контрольных групп лиц в различных отечественных лабораториях. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2013; 53(1): 5–24. DOI: 10.7868/S0869803112060124.

References

1. International Atomic Energy Agency. Medical management of radiation injuries, Safety Reports Series No. 101. Vienna: IAEA; 2020.
2. *Radiation medicine: A guide for medical researchers and public health organizers.* Vol. 2: Radiation damage to humans. Edited by L.A. Iljin. Moscow: IzdAT Publ.; 2001. (In Russian).
3. Swartz H.M., Flood A.B., Gougelet R.M., et al. A critical assessment of biodosimetry methods for large-scale incidents. *Health Phys.* 2010; 98(2): 95–107. DOI: 10.1097/HP.0b013e3181b8cffd.
4. Olesova V.N., Smeltsov A.V., Ilevich Y. R., et al. Application of EPR dosimetry on mini-samples of tooth enamel. *Rossiyskiy Stomatologicheskiy Zhurnal.* 2010; 4: 15–7. (In Russian).
5. Kryuchkov V.P., Kochetkov O.A., Tsovyanov A.G. Radiation-dosimetric aspects of liquidation of the consequences of the Chernobyl accident. Moscow: IzdAT Publ.; 2011. (In Russian).
6. Romanyukha A., Trompier F., Reyes R.A. Q-band electron paramagnetic resonance dosimetry in tooth enamel: Biopsy procedure and determination of dose detection limit. *Rad Environ Biophys.* 2014; 53(2): 305–10.
7. Mendelsohn M.L. Introduction to biological dosimetry. *New horizons in biological dosimetry: proceedings of the International Symposium on Trends in Biological Dosimetry, held in Lerici, Italy, October 23–27, 1990.* Eds. B.L. Gledhill, F. Mauro. New York: Wiley-Liss, Inc.; 1991.
8. Lloyd D., Edwards A., Moquet J., et al. Doses in radiation accidents investigated by Chromosome aberration analysis. XXI. Review of cases investigated, 1994–1996. Chilton: National Radiological Protection Board; 1996.
9. Vladimirov V.G. Foreword. In: *Radiobiological approaches to diagnosis of radiation lesions.* (Collection of scientific papers). Leningrad; 1987: 3–5. (In Russian).
10. Fliedner T.M., Friesecke I., Beyrer K. (eds). *Medical management of radiation accidents: Management of the acute radiation syndrome.* London: The British Institute of Radiology; 2001.
11. Bender M.A., Gooch P.C. Persistent chromosome aberrations in irradiated human subjects. *Radiat Res.* 1962; 16: 44–53.
12. Bender M.A., Gooch P.C. Types and rates of X-ray-induced chromosome aberration yields in human blood irradiated *in vitro*. *Proc Nat Acad Sci U S A.* 1962; 48(4): 522–32. DOI: 10.1073/pnas.48.4.522.
13. *Cytogenetic dosimetry: Applications in preparedness for and response to radiation emergencies.* Vienna: IAEA; 2011.
14. Nugis V.Yu., Kozlova M.G., Nikitina V.A. Current state of the problem of cytogenetic dose indication. A collection of articles dedicated to the 70th anniversary of the Federal State Budgetary Institution “SCC of the Russian Federation – FMBC named after A.I. Burnazyan” (1946–2016). L.A. Ilyin, V.V. Uyb, A.S. Samoilov, eds. Moscow: FSBI SCC FMBC named after A.I. Burnazyan FMBA Russia; 2016: 222–37. (In Russian).
15. Abe Y., Miura T., Yoshida M.A., et al. Increase in dicentric chromosome formation after a single CT scan in adults. *Sci Rep.* 2015; 5: 13882. DOI: 10.1038/srep13882.
16. M'kacher R., Maalouf E.E.L., Ricoul M., et al. New tool for biological dosimetry: Reevaluation and automation of the gold standard method following telomere and centromere staining. *Mutat Res.* 2014; 770: 45–53. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2014.09.007.
17. Sullivan J.M., Prasanna P.G.S., Grace M.B., et al. Assessment of biodosimetry methods for a mass-casualty radiological incident: Medical response and management considerations. *Health Phys.* 2013; 105(6): 540–54. DOI: 10.1097/HP.0b013e31829cf221.
18. Sev'an'kaev A.V., Khvostunov I.K., Snigiryova G.P., et al. Comparative analysis of cytogenetic examination of control groups of subjects carried out in different Russian laboratories. *Radiationnaya biologiya. Radioecologiya.* 2013; 53(1): 5–24. DOI: 10.7868/S0869803112060124. (In Russian).

19. Чирков А.А., Чистопольский А.С., Нугис В.Ю. О влиянии мощности дозы на прогноз динамики количества нейтрофилов в крови по результатам цитогенетического анализа лимфоцитов у лиц, пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС. Медицинская радиология. 1991; 36(1): 36–8.
20. Нугис В.Ю., Дудочкина Н.Е. Закономерности элиминации аберраций хромосом у людей после острого облучения по данным культивирования лимфоцитов периферической крови в отдаленные сроки. Радиационная биология. Радиоэкология. 2006; 46(1): 5–15.
21. Huber R., Kulka U., Lörch T., et al. Automated metaphase finding: An assessment of the efficiency of the METAFER2 system in a routine mutagenicity assay. *Mutat Res.* 1995; 334(1): 97–102. DOI: 10.1016/0165-1161(95)90035-7.
22. Sun M., Moquet J.E., Barnard S., et al. Doses in radiation accidents investigated by chromosomal aberration analysis XXV. Review of cases investigated, 2006–2015. Chilton, Didcot: Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, Public Health England; 2016.
23. Rogan P.K., Li Y., Wilkins R., et al. Radiation dose estimation by automated cytogenetic biodosimetry. *Radiat Prot Dosimetry.* 2016; 172(1–3): 207–17. DOI: 10.1093/rpd/ncw161.
24. Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nat Protoc.* 2007; 2(5): 1084–104. DOI: 10.1038/nprot.2007.77.
25. Kenzhina L.B., Mamyrbayeva A.N., Lukashenko S.N., et al. Background level of unstable chromosome aberrations in the Kazakhstan population: A human biomonitoring study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(14): 8485. DOI: 10.3390/ijerph19148485.
26. Нугис В.Ю., Чирков А.А. Способ оценки дозы и величины облученного объема тела при частичном радиационном поражении по результатам цитогенетического анализа культур лимфоцитов периферической крови. Радиобиология. 1989; 29(6): 838–40.
27. Пяткин Е.К., Филюшкин И.В., Нугис В.Ю. Оценка равномерности облучения по результатам цитогенетического исследования лимфоцитов периферической крови человека. Терапевтический архив. 1986; 58(9): 30–3.
28. Филюшкин И.В., Нугис В.Ю., Чистопольский А.С. Сравнительный цитогенетический анализ культур облученных лимфоцитов и смешанных культур облученных и необлученных клеток. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1999; 44(3): 19–26.
29. Гуськова А.К., Надежина Н.М., Метляева Н.А. и др. Острая лучевая болезнь. В кн.: Реакции организма человека на воздействие опасных и вредных производственных факторов. Т. 2. М.; 1991: 173–89.
30. Пяткин Е.К., Покровская В.Н., Триска В.В. Частота хромосомных аберраций в культурах лимфоцитов костного мозга и периферической крови человека после γ -облучения *in vitro*. Медицинская радиология. 1980; 25(2): 44–8.
31. Baranov A.E., Konchalovski M.V., Soloviev W.Yu., Guskova A.K. Use of blood cell count changes after radiation exposure in dose assessment and evaluation of bone marrow function. The medical basis for radiation accident preparedness II. Clinical experience and follow-up since 1979. Proceedings of the Second International REAC/TS Conference on the Medical Basis for Radiation Accident Preparedness, October 20–22, 1988. New York: Elsevier; 1990: 427–44.
32. Нугис В.Ю. Прогноз пострадиационной динамики числа нейтрофилов крови в случаях острого неравномерного облучения (цитогенетические исследования). Радиационная биология. Радиоэкология. 2018; 58(5): 498–510. DOI: 10.1134/S0869803118040112.
33. Баранов А.Е. Острая лучевая болезнь: биологическая дозиметрия, ранняя диагностика и лечение, исходы и отдаленные последствия. В кн.: Радиационные поражения человека. Избранные клинические лекции, методическое пособие. Под ред. А.В. Барабановой, А.Е. Баранова, А.Ю. Бушманова, А.К. Гуськовой. М.: Слово; 2007: 53–84.
19. Chirkov A.A., Chistopolsky A.S., Nugis V.Yu. The effect of the dose on the prognosis of the time course of the blood neutrophil count on the basis of cytogenetic findings of lymphocytes in the affected population at the Chernobyl accident. *Meditinskaya radiologiya.* 1991; 36(1): 36–8. (In Russian).
20. Nugis V.Yu., Dudochkina N.E. The regularities of chromosome aberrations elimination in lymphocyte cultures of the peripheral blood of people in late times after acute irradiation. *Radiationnaya biologiya. Radioecologiya.* 2006; 46(1): 5–15. (In Russian).
21. Huber R., Kulka U., Lörch T., et al. Automated metaphase finding: An assessment of the efficiency of the METAFER2 system in a routine mutagenicity assay. *Mutat Res.* 1995; 334(1): 97–102. DOI: 10.1016/0165-1161(95)90035-7.
22. Sun M., Moquet J.E., Barnard S., et al. Doses in radiation accidents investigated by chromosomal aberration analysis XXV. Review of cases investigated, 2006–2015. Chilton, Didcot: Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, Public Health England; 2016.
23. Rogan P.K., Li Y., Wilkins R., et al. Radiation dose estimation by automated cytogenetic biodosimetry. *Radiat Prot Dosimetry.* 2016; 172(1–3): 207–17. DOI: 10.1093/rpd/ncw161.
24. Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nat Protoc.* 2007; 2(5): 1084–104. DOI: 10.1038/nprot.2007.77.
25. Kenzhina L.B., Mamyrbayeva A.N., Lukashenko S.N., et al. Background level of unstable chromosome aberrations in the Kazakhstan population: A human biomonitoring study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(14): 8485. DOI: 10.3390/ijerph19148485.
26. Nugis V.Yu., Chirkov A.A. Estimation of dose and body volume affected by partial irradiation by the results of the cytogenetic analysis of peripheral blood lymphocyte cultures. *Radiobiologiya.* 1989; 29(6): 838–40. (In Russian).
27. Pyatkin E.K., Filyushkin I.V., Nugis V.Yu. Evaluation of radiation evenness by cytogenetic study of human peripheral blood lymphocytes. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1986; 58(9): 30–3. (In Russian).
28. Filyushkin I.V., Nugis V.Yu., Chistopolskiy A.S. Comparative cytogenetic analysis of cultures of irradiated lymphocytes and mixed cultures of irradiated and non-irradiated cells. *Meditsinskaya Radiologiya I Radiatsionaya Besopasnost.* 1999; 44(3): 19–26. (In Russian).
29. Guskova A.K., Nadejina N.M., Metlyaeva N.A., et al. Acute radiation disease. In: Reactions of the human body to the effects of hazardous and harmful production factors Vol. 2. Moscow: 1991; 173–89. (In Russian).
30. Pyatkin E.K., Pokrovskaya V.N., Triska V.V. Frequency of chromosomal aberrations in lymphocyte cultures of the bone marrow and peripheral blood of man after γ -irradiation *in vitro*. *Meditinskaya radiologiya.* 1980; 25(2): 44–8. (In Russian).
31. Baranov A.E., Konchalovski M.V., Soloviev W.Yu., Guskova A.K. Use of blood cell count changes after radiation exposure in dose assessment and evaluation of bone marrow function. The medical basis for radiation accident preparedness II. Clinical experience and follow-up since 1979. Proceedings of the Second International REAC/TS Conference on the Medical Basis for Radiation Accident Preparedness, October 20–22, 1988. New York: Elsevier; 1990: 427–44.
32. Nugis V.Yu. Prognosis of dynamics of radiation-induced blood neutrophil count according to the results of cytogenetic research of the peripheral blood lymphocyte cultures in cases of acute non-uniform exposures (cytogenetic investigations). *Radiationnaya biologiya. Radioecologiya.* 2018; 58(5): 498–510. DOI: 10.1134/S0869803118040112. (In Russian).
33. Baranov A.E. Acute radiation syndrome: Biological dosimetry, early diagnosis and treatment, outcomes and long-term consequences. In: Radiation damage to humans. Selected clinical lectures, methodological guide. A.V. Barabanova, A.E. Baranov, A.Y. Bushmanov, A.K. Guskova (eds). Moscow: Slovo; 2007: 53–84. (In Russian).

34. Ossetrova N.I., Fares A.M., MacVittie T.J., et al. The use of discriminant analysis for evaluation of early-response multiple biomarkers of radiation exposure using nonhuman primate 6-Gy whole-body radiation model. *Radiat Meas.* 2007; 42: 1158–63. DOI: 10.1016/j.radmeas.2007.05.031.
35. Blalely W.F., Ossetrova N.I., Whitnall M.N., et al. Multiple parameter radiation injury assessment using a nonhuman primate radiation model-biodosimetry applications. *Health Phys.* 2010; 98(2): 153–9. DOI: 10.1097/HP.0b013e3181b0306d.
36. Maltsev V.N., Ivanov A.A., Mikhailov V.F. Mazurik V.K. The individual prognosis of the gravity and of the outcome of acute radiation disease based on immunological indexes. *Radiat Biol Radioecol.* 2006; 46(2): 152–8.
37. Cengiz M., Akbulut S., Atahan I.L., Grigsby P.W. Acute phase response during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 49(4): 1093–6. DOI: 10.1016/s0360-3016(00)01426-7.
38. Chen I.W., Kereiakes J.G., Silberstein E.B., et al. Radiation-induced change in serum and urinary amylase levels in man. *Radiat Res.* 1973; 54(1): 141–51.
39. Akashi M., Hirama T., Tanosaki S., et al. Initial symptoms of acute radiation syndrome in the JCO criticality accident in Tokai-mura. *J Radiat Res.* 2001; 42(Suppl): S157–66. DOI: 10.1269/jrr.42.s157.
40. Jaworska A., Ainsbury E.A., Fattibene A., et al. Operational guidance for radiation emergency response organisations in Europe for using biodosimetric tools developed in EU MULTIBIDOSE project. *Radiat Prot Dosim.* 2015; 164(1–2): 165–9. DOI: 10.1093/rpd/ncu294.
41. Ramphal R., Gucalp R., Rotstein C., et al. Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patients. *Am J Med.* 1996; 100(6A): 83S–89S. DOI: 10.1016/s0002-9343(96)00113-1.
42. Information on Cefepime (marketed as Maxipime). U. S. Food and Drug Administration. 2015. URL: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-cefepime-marketed-maxipime>.
43. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Infect Dis.* 1991; 163(5): 951–8.
44. Shenep J.L., Hughes W.T., Roberson P.K., et al. Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med.* 1988; 319(16): 1053–8. DOI: 10.1056/NEJM198810203191604.
45. Lin M.Y., Hayden M.K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococcus: Recognition and prevention in intensive care units. *Crit Care Med.* 2010; 38(8 Suppl): S335–44. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e6ab12.
46. Mermel L.A., Allon M., Bouza E., et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(1): 1–45. DOI: 10.1086/599376.
47. Neofytos D., Horn D., Anaissie E., et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(3): 265–73. DOI: 10.1086/595846.
48. Bhatti Z., Shaukat A., Almyroudis N.G., Segal B.H. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia.* 2006; 162(1): 1–15. DOI: 10.1007/s11046-006-0025-x.
49. Michallet M., Ito J.I. Approaches to the management of invasive fungal infections in hematological malignancy and hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2009; 27(20): 3398–409. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1178.
34. Ossetrova N.I., Fares A.M., MacVittie T.J., et al. The use of discriminant analysis for evaluation of early-response multiple biomarkers of radiation exposure using nonhuman primate 6-Gy whole-body radiation model. *Radiat Meas.* 2007; 42: 1158–63. DOI: 10.1016/j.radmeas.2007.05.031.
35. Blalely W.F., Ossetrova N.I., Whitnall M.N., et al. Multiple parameter radiation injury assessment using a nonhuman primate radiation model-biodosimetry applications. *Health Phys.* 2010; 98(2): 153–9. DOI: 10.1097/HP.0b013e3181b0306d.
36. Maltsev V.N., Ivanov A.A., Mikhailov V.F. Mazurik V.K. The individual prognosis of the gravity and of the outcome of acute radiation disease based on immunological indexes. *Radiat Biol Radioecol.* 2006; 46(2): 152–8.
37. Cengiz M., Akbulut S., Atahan I.L., Grigsby P.W. Acute phase response during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 49(4): 1093–6. DOI: 10.1016/s0360-3016(00)01426-7.
38. Chen I.W., Kereiakes J.G., Silberstein E.B., et al. Radiation-induced change in serum and urinary amylase levels in man. *Radiat Res.* 1973; 54(1): 141–51.
39. Akashi M., Hirama T., Tanosaki S., et al. Initial symptoms of acute radiation syndrome in the JCO criticality accident in Tokai-mura. *J Radiat Res.* 2001; 42(Suppl): S157–66. DOI: 10.1269/jrr.42.s157.
40. Jaworska A., Ainsbury E.A., Fattibene A., et al. Operational guidance for radiation emergency response organisations in Europe for using biodosimetric tools developed in EU MULTIBIDOSE project. *Radiat Prot Dosim.* 2015; 164(1–2): 165–9. doi: 10.1093/rpd/ncu294.
41. Ramphal R., Gucalp R., Rotstein C., et al. Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patients. *Am J Med.* 1996; 100(6A): 83S–89S. DOI: 10.1016/s0002-9343(96)00113-1.
42. Information on Cefepime (marketed as Maxipime). U. S. Food and Drug Administration. 2015. URL: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-cefepime-marketed-maxipime>.
43. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Infect Dis.* 1991; 163(5): 951–8.
44. Shenep J.L., Hughes W.T., Roberson P.K., et al. Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med.* 1988; 319(16): 1053–8. DOI: 10.1056/NEJM198810203191604.
45. Lin M.Y., Hayden M.K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococcus: Recognition and prevention in intensive care units. *Crit Care Med.* 2010; 38(8 Suppl): S335–44. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e6ab12.
46. Mermel L.A., Allon M., Bouza E., et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49(1): 1–45. DOI: 10.1086/599376.
47. Neofytos D., Horn D., Anaissie E., et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(3): 265–73. DOI: 10.1086/595846.
48. Bhatti Z., Shaukat A., Almyroudis N.G., Segal B.H. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia.* 2006; 162(1): 1–15. DOI: 10.1007/s11046-006-0025-x.
49. Michallet M., Ito J.I. Approaches to the management of invasive fungal infections in hematological malignancy and hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2009; 27(20): 3398–409. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1178.

50. Pizzo P.A., Robichaud K.J., Gill F.A., Witebsky F.G. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med.* 1982; 72(1): 101–11. DOI: 10.1016/0002-9343(82)90594-0.
51. Staber P., Langner S., Dornbusch H.J., Neumeister P. Antifungal management in cancer patients. *Wien Med Wochenschr.* 2007; 157(19–20): 503–10. DOI: 10.1007/s10354-007-0466-y.
52. Walsh T.J., Finberg R.W., Arndt C., et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 340(10): 764–71. DOI: 10.1056/NEJM199903113401004.
53. Meyers J.D., Flournoy N., Thomas E.D. Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. *J Infect Dis.* 1980; 142(3): 338–46. DOI: 10.1093/infdis/142.3.338.
54. Saral R., Ambinder R.F., Burns W.H., et al. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med.* 1983; 99(6): 773–6. DOI: 10.7326/0003-4819-99-6-773.
55. Greenberg R.N., Mullane K., van Burik J.A.H., et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(1): 126–33. DOI: 10.1128/AAC.50.1.126-133.2006.
56. Pitisuttitum P., Negroni R., Graybill J.R., et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(4): 745–55. DOI: 10.1093/jac/dki288.
57. Raad I.I., Graibill J.R., Bustamante A.B., et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive-fungal infections. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(12): 1726–34. DOI: 10.1086/504328.
58. Raad I.I., Hachem R.Y., Herbrecht R., et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(10): 1398–403. DOI: 10.1086/503425.
59. Meersseman W., Lagrou K., Maertens J., et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: A tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(1): 27–34. DOI: 10.1164/rccm.200704-606OC.
60. Wheat L.J., Walsh T.J. Diagnosis of invasive aspergillosis by galactomannan antigenemia detection using an enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27(4): 245–51. DOI: 10.1007/s10096-007-0437-7.
61. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(12): 1813–21. DOI: 10.1086/588660.
62. Michallet M., Ito J.I. Approaches to the management of invasive fungal infections in hematologic malignancy and hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2009; 27(20): 3398–409. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1178.
63. Walsh T.J., Pappas P., Winston D.J., et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002; 346(4): 225–34. DOI: 10.1056/NEJM200201243460403.
64. Powers J.H., Dixon C.A., Goldberger M.J. Voriconazole versus liposomal amphotericin B in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002; 346: 289–90. DOI: 10.1056/NEJM200201243460414.
65. Levine S.J. An approach to the diagnosis of pulmonary infections in immunosuppressed patients. *Semin Respir Infect.* 1992; 7(2): 81–95.
66. Reusser P., Einsele H., Lee J., et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus gancyclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2002; 99(4): 1159–64. DOI: 10.1182/blood.v99.4.1159.
50. Pizzo P.A., Robichaud K.J., Gill F.A., Witebsky F.G. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med.* 1982; 72(1): 101–11. DOI: 10.1016/0002-9343(82)90594-0.
51. Staber P., Langner S., Dornbusch H.J., Neumeister P. Antifungal management in cancer patients. *Wien Med Wochenschr.* 2007; 157(19–20): 503–10. DOI: 10.1007/s10354-007-0466-y.
52. Walsh T.J., Finberg R.W., Arndt C., et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 340(10): 764–71. DOI: 10.1056/NEJM199903113401004.
53. Meyers J.D., Flournoy N., Thomas E.D. Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. *J Infect Dis.* 1980; 142(3): 338–46. DOI: 10.1093/infdis/142.3.338.
54. Saral R., Ambinder R.F., Burns W.H., et al. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med.* 1983; 99(6): 773–6. DOI: 10.7326/0003-4819-99-6-773.
55. Greenberg R.N., Mullane K., van Burik J.A.H., et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(1): 126–33. DOI: 10.1128/AAC.50.1.126-133.2006.
56. Pitisuttitum P., Negroni R., Graybill J.R., et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(4): 745–55. DOI: 10.1093/jac/dki288.
57. Raad I.I., Graibill J.R., Bustamante A.B., et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive-fungal infections. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(12): 1726–34. DOI: 10.1086/504328.
58. Raad I.I., Hachem R.Y., Herbrecht R., et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(10): 1398–403. DOI: 10.1086/503425.
59. Meersseman W., Lagrou K., Maertens J., et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: A tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(1): 27–34. DOI: 10.1164/rccm.200704-606OC.
60. Wheat L.J., Walsh T.J. Diagnosis of invasive aspergillosis by galactomannan antigenemia detection using an enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27(4): 245–51. DOI: 10.1007/s10096-007-0437-7.
61. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(12): 1813–21. DOI: 10.1086/588660.
62. Michallet M., Ito J.I. Approaches to the management of invasive fungal infections in hematologic malignancy and hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2009; 27(20): 3398–409. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1178.
63. Walsh T.J., Pappas P., Winston D.J., et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002; 346(4): 225–34. DOI: 10.1056/NEJM200201243460403.
64. Powers J.H., Dixon C.A., Goldberger M.J. Voriconazole versus liposomal amphotericin B in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002; 346: 289–90. DOI: 10.1056/NEJM200201243460414.
65. Levine S.J. An approach to the diagnosis of pulmonary infections in immunosuppressed patients. *Semin Respir Infect.* 1992; 7(2): 81–95.
66. Reusser P., Einsele H., Lee J., et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus gancyclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2002; 99(4): 1159–64. DOI: 10.1182/blood.v99.4.1159.

67. Linden P.K., Moellering R.C., Wood C.A., et al. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections with quinupristin/dalfopristin. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(11): 1816–23. DOI: 10.1086/323899.
68. Mave V., Garcia-Diaz R., Islam T., Hasbun R. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: Is daptomycin as effective as linezolid? *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64(1): 175–80. DOI: 10.1093/jac/dkp154.
69. Moellering R.C. Linezolid: The first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med.* 2003; 138(2): 135–42. doi: 10.7326/0003-4819-138-2-200301210-00015.
70. Moise P.A., Forrest A., Birmingham M.C., Schentag J.J. The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infections in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to vancomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 50(6): 1017–26. DOI: 10.1093/jac/dkf215.
71. Shorr A.F., Kunkell M.J., Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: Pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(5): 923–9. DOI: 10.1093/jac/dki355.
72. The radiological accident in Goiânia. Vienna: IAEA; 1988.
73. The radiological accident at the irradiation facility in Nesvizh. Vienna: IAEA; 1996.
74. Птушкин В.В. Гемопоэтические факторы роста: биологические основы функционирования и клиническое применение. Материалы второй ежегодной Российской онкологической конференции «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей». М.; 1998: 24–8.
75. Баранов А.Е., Гейл Р.П., Гуськова А.К. Трансплантация костного мозга после общего облучения у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС. *Гематология и трансфузиология.* 1989; 34(3): 3–16.
76. Yao B., Jiang B.R., Ai H.S., et al. Biological dose estimation for two severely exposed patients in a radiation accident in Shandong Jining, China, in 2004. *Int J Radiat Biol.* 2010. 86(9): 800–8. DOI: 10.3109/09553002.2010.481320.
77. Guo M., Dong Z., Qiao J., et al. Severe acute radiation syndrome: treatment of a lethally ⁶⁰Co-source irradiated accident victim in China with HLA-mismatched peripheral blood stem cell transplantation and mesenchymal stem cells. *J Radiat Res.* 2014; 55(2): 205–9. DOI: 10.1093/jrr/rrt102.
78. Ricks R.C., Berger M.E., O'Hara F.M. The medical basis for radiation accident preparedness: The clinical care of victims. The Parthenon Publishing Group; 2002: 313–8.
79. Englund J.A., Sullivan C.J., Jordan M.C., et al. Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Ann Intern Med.* 1988; 109(3): 203–8. DOI: 10.7326/0003-4819-109-3-203.
80. Гуськова А.К., Баранов А.Е., Барабанова А.В. и др. Диагностика, клиническая картина и лечение острой лучевой болезни у пострадавших на Чернобыльской АЭС. Сообщение 2. Некостномозговые синдромы лучевых поражений. *Терапевтический архив.* 1989; 8: 99–103.
81. Preston D.L., Shimisu D.A., Pierce D.A., et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13. Solid cancer and noncancer disease mortality 1950–1997. *Radiat Res.* 2003; 160(4): 381–407. DOI: 10.1667/rr3049.
82. Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L., et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950–1990. *Radiat Res.* 1996; 146(1): 1–27. DOI: 10.2307/3579391.
67. Linden P.K., Moellering R.C., Wood C.A., et al. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections with quinupristin/dalfopristin. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(11): 1816–23. DOI: 10.1086/323899.
68. Mave V., Garcia-Diaz R., Islam T., Hasbun R. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: Is daptomycin as effective as linezolid? *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64(1): 175–80. DOI: 10.1093/jac/dkp154.
69. Moellering R.C. Linezolid: The first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med.* 2003; 138(2): 135–42. doi: 10.7326/0003-4819-138-2-200301210-00015.
70. Moise P.A., Forrest A., Birmingham M.C., Schentag J.J. The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infections in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to vancomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 50(6): 1017–26. DOI: 10.1093/jac/dkf215.
71. Shorr A.F., Kunkell M.J., Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: Pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(5): 923–9. DOI: 10.1093/jac/dki355.
72. The radiological accident in Goiânia. Vienna: IAEA; 1988.
73. The radiological accident at the irradiation facility in Nesvizh. Vienna: IAEA; 1996.
74. Ptushkin V.V. Hematopoietic growth factors: Biological bases of functioning and clinical application. Proceedings of the second annual Russian oncological conference “Modern trends in the development of drug therapy for tumors”. Moscow; 1998: 24–8. (In Russian).
75. Baranov A.E., Gayl R.P., Guskova A.K. Bone marrow transplantation after general irradiation in victims of the Chernobyl accident. *Gematologiya I Transfusiologiya.* 1989; 34(3): 3–16. (In Russian).
76. Yao B., Jiang B.R., Ai H.S., et al. Biological dose estimation for two severely exposed patients in a radiation accident in Shandong Jining, China, in 2004. *Int J Radiat Biol.* 2010. 86(9): 800–8. DOI: 10.3109/09553002.2010.481320.
77. Guo M., Dong Z., Qiao J., et al. Severe acute radiation syndrome: treatment of a lethally ⁶⁰Co-source irradiated accident victim in China with HLA-mismatched peripheral blood stem cell transplantation and mesenchymal stem cells. *J Radiat Res.* 2014; 55(2): 205–9. DOI: 10.1093/jrr/rrt102.
78. Ricks R.C., Berger M.E., O'Hara F.M. The medical basis for radiation accident preparedness: The clinical care of victims. The Parthenon Publishing Group; 2002: 313–8.
79. Englund J.A., Sullivan C.J., Jordan M.C., et al. Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Ann Intern Med.* 1988; 109(3): 203–8. DOI: 10.7326/0003-4819-109-3-203.
80. Guskova A.K., Baranov A.E., Barabanova A.V., et al. Diagnosis, clinical picture and treatment of acute radiation sickness in victims of the Chernobyl nuclear power plant. Message 2. Extra-spinal syndromes of radiation lesions. *Terapevticheskii arkhiv.* 1989; 8: 99–103. (In Russian).
81. Preston D.L., Shimisu D.A., Pierce D.A., et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13. Solid cancer and noncancer disease mortality 1950–1997. *Radiat Res.* 2003; 160(4): 381–407. DOI: 10.1667/rr3049.
82. Pierce D.A., Shimizu Y., Preston D.L., et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950–1990. *Radiat Res.* 1996; 146(1): 1–27. DOI: 10.2307/3579391.

Информация об авторах

Самойлов Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, генеральный директор, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России,
e-mail: asamoilov@fmbcfmba.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>

Кончаловский Михаил Вадимович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической радиационной медицины, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России,
e-mail: konch_mv@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0812-4596>

Бushmanov Андрей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель генерального директора, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России,
e-mail: radclin@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1565-4560>

Галстян Ирина Алексеевна*, доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией клинической радиационной медицины, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России,
e-mail: igalstyan@rambler.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7571-971X>

Нугис Владимир Юрьевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией радиационной гематологии и цитогенетики, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России,
e-mail: nugisvju@list.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7396-0246>

Давтян Анаит Арташесовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением острой лучевой патологии и ее последствий (гематологическое), ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России,
e-mail: adavtyan@fmbcfmba.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1262-7161>

Колганова Людмила Рафаиловна, гематолог, ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы,
e-mail: lkolganova@mosmedzdrav.ru
ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-6988-9069>

Information about the authors

Alexander S. Samoylov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, General Director, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia,
e-mail: asamoilov@fmbcfmba.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>

Michail V. Konchalovsky, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory of Clinical Radiation Medicine, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia,
e-mail: konch_mv@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0812-4596>

Andrey Yu. Bushmanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, First Deputy General Director, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia,
e-mail: radclin@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1565-4560>

Irina A. Galstyan*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Radiation Medicine, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia,
e-mail: igalstyan@rambler.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7571-971X>

Vladimir Yu. Nugis, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Radiation Hematology and Cytogenetics, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia,
e-mail: nugisvju@list.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7396-0246>

Anahit A. Davtyan, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Acute Radiation Pathology and its Consequences (Hematology), Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia,
e-mail: adavtyan@fmbcfmba.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1262-7161>

Ludmila R. Kolganova, Hematologist, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center,
e-mail: lkolganova@mosmedzdrav.ru
ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-6988-9069>

Метляева Нэля Андреевна, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической радиационной медицины, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России,
e-mail: nmetlyaeva@fmbcfmba.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3863-8424>

Торубаров Феликс Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической радиационной медицины, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России,
e-mail: torubarov_felix@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6879-4108>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 20.01.2023

Принята в печать: 20.03.2023

Nelya A. Metlyaeva, Dr. Sci. (Med.), Docent, Leading Researcher at the Laboratory of Clinical Radiation Medicine, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia,
e-mail: nmetlyaeva@fmbcfmba.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3863-8424>

Felix S. Torubarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher at the Laboratory of Clinical Radiation Medicine, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia,
e-mail: torubarov_felix@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6879-4108>

*** Corresponding author**

Received 20.01.2023

Accepted 20.03.2023