

КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ

Пилипенко Микола Іванович

Харківський національний
медичний університет

Місцеві променеві ушкодження

Local radiation damages

Ключевые слова: патогенез местных лучевых повреждений, лучевая терапия, локальные лучевые повреждения тканей и органов: кожи, слизистых, сердца, больших сосудов, грудной железы, щитовидной железы, ЦНС, органов зрения, органов пищеварительного тракта, органов мочеполовой системы, соединительной ткани и костей.

Key words: pathogenesis of local radiation damages, radiation therapy, local radiation damages of tissues and organs: skin, mucosa, heart, great vessels, breast, thyroid, CNS, eyes, digestive organs, urogenital organs, connective tissue and bones.

Ключові слова: патогенез місцевих променевих ушкоджень, променева терапія, локальні променеві ушкодження тканин і органів: шкіри, слизових, серця і великих судин, грудної залози, щитоподібної залози, ЦНС, органа зору, органів травного тракту, органів сечо-статевої системи, сполучної тканини і кісток.

На дію будь-яких факторів зовнішнього середовища організм відгукується змінами в різних органах і системах — *реакціями*. При надмірних за силою впливах реакції організму набувають патологічного характеру. Однією з таких, найбільш універсальною, є *запальна реакція*, або *запалення*. *Запалення* — це загальнопатологічна реакція, «направлена на усунення причин і блокування викликаного нею ушкодження, а також на відновлення функцій, порушених в організмі» (Д. О. Альперн, 1959). *Запалення* включає комплекс функціональних і структурних змін: тканинну альтерацію, розлад кровотоку з ексудацією, проліферацію клітин уражених тканин. Альтерація тканини може бути первинною — під дією патогенного агента (наприклад, іонізувального випромінювання), і вторинною, як компонент запальної реакції.

Клінічними проявами запалення є: *почервоніння* (rubor), *набряк* (tumor), *підвищення температури*, або *жар* (calor), *болісність* (dolor), *порушення функції* (functio laesa). Зазвичай, ці ознаки запалення характерні для його гострого перебігу.

Для позначення запальної реакції певного органа, як правило, до грецької чи латинської його назви додається суфікс -ит, -іт чи -їт: дерматит, езофагіт, епітеліт, цистит тощо.

Первинна альтерація тканини відбувається на ранньому етапі дії патогенного агента. У випадку радіаційного ураження така альтерація носить

специфічну назву — *променевий патоморфоз*. Це прояв летальних ушкоджень клітин тканини і руйнації її неклітинних структур під дією радіотоксинів. Тяжкість цього типу альтерації майже виключно залежить від ступеня деструктивної дії патогенного агента, а у випадку іонізувального опромінення — від величини і потужності дози.

Вторинна альтерація виникає як наслідок наступних біохімічних і фізико-хімічних порушень і розладу локального крово-лімфоток. У часі вторинна альтерація розвивається пізніше за первинну, але диференціювати внесок кожної з них у загальне морфологічне ушкодження складно.

Вочевидь, ступінь вторинної альтерації залежить від інтенсивності первинного ушкодження. Адже саме первинна альтерація є чинником запуску каскаду біохімічних порушень у тканині, які врешті-решт спричиняють вторинні альтеративні зміни.

При низьких дозах опромінення альтеративні процеси можуть бути або взагалі практично відсутніми, або ж настільки незначними, що клінічно їх прояви залишаються прихованими. Поява клінічних ознак запальної *променевої реакції* тканини свідчить про те, що опромінення перевищило поріг толерантності тканини. Зазвичай незначне таке перевищення викликає запальну реакцію, яка закінчується повним або майже повним відновленням, не потребуючи терапевтичного втручання істотного рівня. Клінічно в та-

ких випадках спостерігаються почервоніння, набряк і болісність, можливе локальне підвищення температури ураженої ділянки тканини чи органа, тобто типові ознаки запальної реакції, яка з часом довільно згасає. Це згасання можна прискорити і забезпечити повне відновлення тканин органа за допомогою мінімальних терапевтичних заходів, а головне, — виключенням дії чинників, які можуть подразнювати тканину і тим підсилювати запалення.

Променева реакція — патофізіологічна відповідь опромінених тканин на дію радіації, яка завершується довільно і тому не потребує значних терапевтичних заходів для її усунення. Виникає за опромінення помірною рівню і, як правило, носить характер абортівної запальної реакції (наприклад, еритема шкіри, минуці дерматит, цистит, ректит, набряк м'яких тканин тощо). Відновлення нормального стану тканини чи органа при промєневій реакції можна прискорити призначенням відповідних лікарських засобів чи гігієнічними заходами.

Таким чином, при відносно незначному перевищенні толерантної дози опромінення, що буває майже в усіх випадках промєневої терапії злоякісних пухлин, виникає клінічна картина змін опроміненої тканини, яка має всі ознаки асептичного запалення. Альтеративні процеси при цьому залишаються прихованими. Отже, в таких випадках коректно щодо патофізіологічної основи такого процесу називати його *промєневою реакцією*.

При значних, а особливо надвисоких рівнях ураження, у клінічній картині провідними явищами стають альтеративні процеси різного ступеня аж до виразок і деструктивного некрозу. В таких випадках патологічний процес набирає характеру *промєневого ушкодження*. Проліферативна компонента запалення придушується, процес відновлення стає проблематичним, ураження набуває характеру хронічного процесу, схильного до малігнізації, і потребує енергійного терапевтичного втручання, зокрема висічення некротизованих тканин і заміни їх трансплантатом здорової тканини. При цьому належить брати до уваги, що крайки ушкодження, тобто перехідну зону до ділянок нормальних тканин, становлять тканини із пригніченою життєздатністю і, отже, істотно зниженою спроможністю довільно відновлюватися. Тому обсяг тканин, які ма-

ють бути замінені, значно перевищує зони видимого ушкодження.

Викладене свідчить, що клінічно важливо чітко розрізнити *промєневі реакції* і *промєневі ушкодження*. Ця вимога пов'язана не тільки, як відмічено вище, з необхідністю вибору різних лікувальних підходів при кожному з цих двох станів, але й оцінкою якості проведення промєневої терапії, яка наразі є їх головним «постачальником».

У публікаціях, присвячених проблемі ускладнень промєневої терапії, помітна надто значна різниця в оцінках різними авторами частоти «промєневих ушкоджень» після радіотерапії злоякісних пухлин — від 25 до 95–98%. Ці величини ускладнень промєневої терапії створюють образ останньої як надто вадливого методу лікування. Особливо багато недостатньо компетентних публікацій з цього приводу можна зустріти в Інтернеті, що не робить доброї послуги хворим, яким призначається промєнева терапія.

Отже, оскільки реакції після промєневої терапії у вигляді набряку і гіперемії (еритеми, почервоніння) тканин мають місце у значній частині лікованих пацієнтів, значущість цього явища необхідно оцінювати шляхом порівняння з іншим способом видалення пухлини — хірургічним. При хірургічному втручанні обов'язково уражаються здорові тканини у вигляді хірургічної рани. Є всі підстави вважати промєневу реакцію на опромінення при радіотерапії аналогом хірургічної рани, яку сприймають як прийнятне і не жахаюче. Тим більше, що промєневі реакції відбуваються навіть не в усіх лікованих хворих.

Що ж до *промєневих ушкоджень* від промєневої терапії, то їх слід все ж розглядати (в більшості випадків) як прояв *терапевтичної похибки*, що потребує в кожному разі аналізу причин її виникнення. У частини хворих промєневі ушкодження виникають у результаті непередбачувано високої радіочутливості нормальних тканин або ж нехтування гігієнічними правилами догляду за опроміненими ділянками шкіри чи слизових.

При істотно нерівномірному опроміненні людини ділянки тіла, що зазнають високих рівнів опромінення, зазвичай отримують ураження, які в цих умовах визначають характер радіаційної патології постраждалого. Такі радіаційні ураження можуть бути ізольованими, без істотних проявів загальних реакцій організму, якщо опромі-

нення мало характер майже виключно локальної дії, як це буває при променевої терапії злоякісних пухлин або і в умовах радіаційного інциденту, за якого загальне опромінення тіла було незначним. Під час радіаційних аварій у 90% випадків унаслідок безпосереднього контакту з джерелом радіації окремої ділянки тіла в постраждалих виникають тільки місцеві променеві ураження. Але при загальному опроміненні всього тіла, до якого за певних обставин приєднується ще й локальне опромінення у високій дозі, місцеве променеве ураження стає обтяжливим фактором гострої променевої хвороби.

Типові ситуації, за яких виникають місцеві променеві ураження:

- помилки при роботі з потужними джерелами іонізуючих випромінень:
- у промисловій радіографії (оператори),
- у медицині (пацієнти),
- у науковій роботі (оператори, науковці);
- переміщені, загублені й украдені джерела:
- знайдення екранованого джерела і його розкриття (незнання чи ігнорування загрози),
- знайдення неекранованого джерела;
- загублені і невідшукані неекрановані джерела;
- інші ситуації (зокрема спроби самогубства, злочинні дії з украденими джерелами).

Загальні особливості місцевих променевих ушкоджень:

- клінічні прояви можуть розвиватися відразу за інцидентом чи відносно пізно після опромінення;
- чим раніш з'являються прояви ураження, тим значніша була доза;
- внаслідок високої проникної здатності фотонів високої енергії на ділянці опромінення зазвичай уражаються не тільки шкіра, але й усі підлеглі тканини і органи;
- діапазон проявів — еритема, набряк, пухирі, виразка, некроз;
- доза опромінення, як правило, невідома під час першого огляду постраждалого лікарем;
- оцінка дози можлива за результатами спостереження за динамікою розвитку клінічних проявів променевого ураження;
- для висновків щодо величини дози опромінення необхідно провести реконструкцію сценарію інциденту.

Внутрішніми факторами підвищення ризику розвитку променевого ураження чи переходу

променевої реакції в ураження можуть стати:

- хронічні запальні процеси;
- алергія будь-якого походження;
- шкірні захворювання;
- ожиріння;
- виснаження;
- ендокринні захворювання (цукровий діабет, адисонова хвороба, хвороби щитоподібної залози з порушеннями її функції тощо);
- захворювання нирок;
- анемія;
- зневоднення;
- порушення периферичного кровообігу.

Розрізняють *ранні (гострі)* та *пізні (віддалені)* променеві ушкодження. До перших з них відносять ураження, що виникають протягом перших 90–100 днів по завершенні опромінювання. Пізні променеві ушкодження виникають у більш віддалені періоди, інколи через десятки років. Ці два типи променевих ушкоджень відрізняються не тільки за термінами їх виникнення, але й за патологічними особливостями розвитку. Ранні виникають як результат ураження клітин з коротким клітинним циклом, з малою потенцією до відновлення сублетальних ушкоджень, але з високою здатністю до репопуляції. І навпаки, пізні зумовлюються ушкодженням повільно подільних клітинних систем, зі значною можливістю відновлення сублетальних ушкоджень, але низькою здатністю до репопуляції. Пізні ушкодження великою мірою непередбачувані, крім того, їх значно важче лікувати.

1. Променеві ушкодження шкіри і підшкірної клітковини

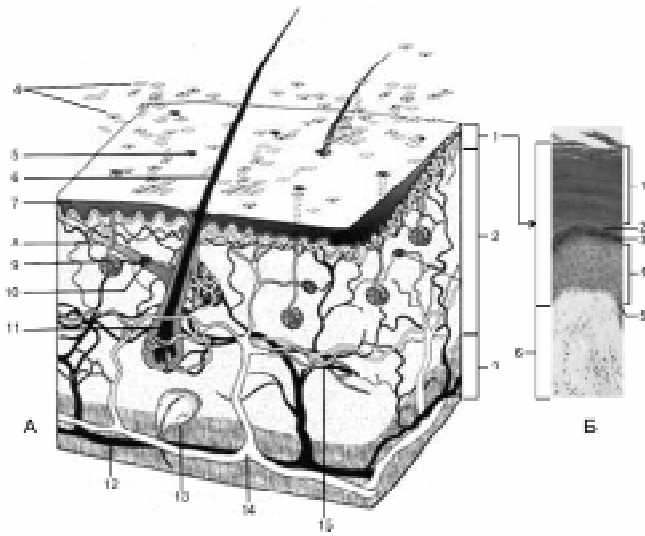
Оскільки при зовнішньому опромінюванні шкіра і підшкірна клітковина зазвичай отримують найзначнішу поглинуту дозу, саме вони найчастіше отримують радіаційні ураження.

Дія радіації на шкіру залежить від рівня дози, її потужності й фракціонування, а також виду випромінювання.

В основі розвитку променевих ушкоджень шкіри лежать такі фактори:

- дія радіації на клітини;
- пригнічення регенераторних процесів;
- порушення місцевого крово- і лімфообігу, мікроциркуляції, згортальної системи крові;
- дегенерація нервових закінчень та волокон;

- загибель та заміщення клітин гіалінізованою сполучною тканиною;
- важливу роль також відіграють імунні реакції та механізми алергії.



Структура шкіри людини в нормі. А. Шкіра: 1 — епідерміс, 2 — дерма, 3 — підшкірна сполучна (жирова) тканина, 4 — відпалі клітини епідермісу, 5 — отвір потової залози, 6 — волосина, 7 — сосочкові петлі, 8 — м'яз-еректор, 9 — потова залоза, 10 — артеріовенозний анастомоз, 11 — фолікул волосини, 12 — вена, 13 — тільце Пачіні, 14 — артерія, 15 — нервові сплетіння; Б. Епідерміс: 1 — роговий шар, 2 — блискучий шар, 3 — зернистий шар, 4 — шипуватий шар, 5 — базальний шар

Шкіра людини має шарувату структуру (рисунок).

Епідерміс — зовнішній шар шкіри епітеліального походження, біологічно найактивніший. Його структура п'ятишарова. Кожний шар епідермісу має свою окрему функцію. Перший шар — *роговий* складається із кератинових зроговілих клітин і виконує захисну функцію. В наступних шарах розташовані пігментні (під дією ультрафіолету виробляють пігмент меланін) та імунні клітини. Найглибший шар — *базальний* (зародковий, гермінативний), що забезпечує процес регенерації епідермісу. Його клітини мають одностипну будову і чіткі відмінності від більш поверхневих та характеризуються високою проліферативною здатністю.

Дерма — сполучнотканинна частина шкіри (власне шкіра), розташована між епідермісом і підлеглими структурами, з якими вона більш-менш рухомо з'єднана підшкірною сполучною тканиною, часто багатою на жиріві відкладення. Товщина дерми в людини від 1 до 5 мм. Складається із двох шарів: *сосочкового* (губчастого,

підепітеліального) та *сітчастого* (ретиккулярного, компактного). Перший з них виконує головним чином функцію живлення епідермісу і його похідних: волосся, залоз, нігтів. Він багатий судинами, має відносно пухку структуру. Зовнішня поверхня його утворює виступи (сосочки), якими він з'єднується з епідермісом. Глибший другий шар становить більшу частину дерми і виконує в основному механічну опорну функцію.

Променеві реакції шкіри за тяжкістю поділяють на три ступені:

- I ступінь — *еритема*;
- II ступінь — *сухий епідерміт*;
- III ступінь — *вологий епідерміт*.

До *ранніх* променевих ушкоджень шкіри відносять:

- *гострий променевий дерматит* і
- *ранню променеву виразку* (*гострий виразковий дерматит*),

До *пізніх* променевих ушкоджень шкіри:

- *атрофічний* або *гіпертрофічний дерматит*;
- *променевий фіброз шкіри та підшкірної основи*;
- *пізню променеву виразку*;
- *променевий рак* (малігнізацію променевого ушкодження).

Певною мірою останні чотири типи ушкоджень шкіри можна розглядати і як різні ступені тяжкості одного патологічного стану — *пізнього променевого ушкодження*, оскільки пізня променева виразка обов'язково оточена крайком фіброзу шкіри упереміж з ділянками атрофічного і/чи гіпертрофічного дерматиту, а в глибині тканин під нею — фіброзом підшкірної клітковини, дистрофічними змінами в м'язах і кістках з ділянками некрозу в останніх. Крім того, процес розвитку пізньої променевої виразки зазвичай розпочинається з появи на ураженій шкірі ознак атрофічного і/чи гіпертрофічного дерматиту, який, поступово прогресуючи, трансформується через укривання ділянки ураження дрібними ерозіями з наступним злиттям їх у виразку.

Фактори ризику променевих ушкоджень шкіри можуть бути *зовнішніми* та *внутрішніми*.

Зовнішні фактори ризику ушкоджень шкіри за променевої терапії злоякісних пухлин:

- великі поля опромінення;
- мала кількість полів опромінення за великої сумарної дози;

- накладення або перетинання полів опромінення;
- зміна рельєфу тіла над пухлиною в процесі променевої терапії;
- відсутній облік розподілу поглинутої дози;
- неврахування опромінення шкіри зворотним розсіюванням та дози на виході струменя при опромінюванні протилежними полями;
- повторні курси променевої терапії.

Променева лікування пухлин, розташованих над кісткою (щелепи, череп, медіальна поверхня гомілки тощо), широке хірургічне втручання, травми, опіки, розчісування, механічні ушкодження у зоні опромінення, важке фізичне навантаження, перегрівання або переохолодження, застосування подразнюючих медикаментів у ділянках опромінення, фізіотерапевтичні процедури, ультрафіолетове опромінення, супутня хемотерапія, поганий гігієнічний догляд — це все також зовнішні чинники ризику ушкоджень шкіри.

Внутрішні фактори ризику ушкоджень шкіри за променевої терапії злоякісних пухлин:

- підвищена індивідуальна радіочутливість,
- молодий або старечий вік,
- підвищена радіочутливість опромінюваної зони (пахвова, піхвова, надключична, підключична та ін.),
- хронічні запальні процеси,
- алергія будь-якого походження, шкірні захворювання (стоншена шкіра),
- ожиріння,
- виснаження,
- ендокринні захворювання (цукровий діабет, адисонова хвороба, хвороби щитоподібної залози з порушенням її функції тощо),
- захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, гіпотензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність),
- захворювання нирок,
- анемія,
- зневоднення,
- порушення периферичного кровообігу,
- сплутана свідомість (психічні захворювання).

Клінічна картина *місцевих променевих ушкоджень* залежить як від поглинутої дози, енергії і виду випромінювання, так і площі й локалізації ураження, та певною мірою від індивідуальних особливостей організму. Найтяжчі ураження, що захоплюють разом зі шкірою підшкірну клітковину

та інші глибші анатомічні структури, виникають за опромінення постраждалого фотонним і нейтронним випромінюванням. Бета-частинки майже повністю поглинаються зроговілим шаром епідермісу, тому вони можуть викликати хоч і просторі, але неглибокі ушкодження. Ступінь локального опромінення може бути достоту високим, але завдяки обмеженому об'єму опромінених тканин у переважній більшості випадків вони не становлять загрози життю постраждалого.

Патогенез місцевих променевих ушкоджень складний. Він становить суму процесів ушкодження і відновлення в клітинах епідермісу, дерми, придатків шкіри (волосяних фолікулів, сальних і потових залоз), в судинній системі дерми і м'язів, кісток, суглобів, внутрішніх органів. Унаслідок різної радіочутливості окремих органів і тканин, їх ушкодження виникають не одночасно, після латентного періоду різної тривалості.

Патогенез *раннього променевого ушкодження* характеризується особливою трифазною запальною реакцією, тяжкість якої залежить від інтенсивності впливу та низки внутрішніх факторів. На ранній стадії починають вивільнятися вазоактивні аміни, тоді як дві останні фази є результатом деструктивних процесів у стінках капілярів і змін судинної реактивності та мікроциркуляції.

У механізмі розвитку *пізніх променевих ушкоджень* головне значення має пошкодження судин, викликане порушенням їхньої проникності та мікроциркуляції. Плазматичне просотування й фібриноїдний некроз стінок судин, обтурація їх просвіту призводять до розвитку гіпоксії. Найбільш чутливі до дії радіації базальні клітини епідермісу, епітелій волосяних фолікулів, ендотеліальні клітини капілярів, рухомі клітини сполучної тканини і епітеліальні клітини потових залоз. Потові, сальні залози, волосяні фолікули повністю руйнуються при рівні опромінення у дозі 12–24 Гр. Зміна функції фібробласту скорочує виробництво колагену і організація матриксу значно утруднюється. Ці зміни супроводжуються порушенням трофіки, розвитком дистрофічних та деструктивних процесів ішемічного ушкодження у тканинах з переходом у фіброз або променево виразку, іноді — променево-раковий рак.

Процес пострадіаційної відбудови променевого ушкодження порівнюють із репаративною регенерацією, яка відбувається на багатьох рівнях:

клітини, тканини, органа, організму. Тому цей процес залежить від фізіологічного стану останнього, гормонального фону і багатьох інших умов. Врахування особливостей дозового розподілу опромінення і правильне застосування методик променевої терапії дозволяють опромінювати шкіру в сумарній експозиційній дозі 50–70 Гр за 3–4 тижні без ризику променевого ушкодження.

Гострий променевий дерматит

Гострий променевий дерматит має кілька характерних стадій:

- первинної еритеми,
- латентного періоду,
- розпалу,
- розрішення і
- наслідків.

Слід розрізняти *епідерміт* як прояв променевої реакції шкіри, який може минути самостійно, без серйозного лікування, і ураження шкіри — *дерматит*, або *променевий опік шкіри*, що виникає при опромінюванні в дозі 30–50 Гр. При цьому на гіперемованих набряклих ділянках шкіри з'являються пухирі із серозним або серозно-гнійним вмістом, свербіж і біль. Пухирі тріскаються і оголюється ерозивна поверхня. Зазвичай вона вкривається кіркою, під якою загоювання відбувається дуже повільно (2–3 міс. і більше). Згодом шкіра на місці вологого дерматиту стає атрофічною, сухою, з чергуванням ділянок де- чи гіперпігментації, розвитком ангієктазій та індуративного набряку.

Рання променева виразка

Рання променева виразка — гостре променеве ушкодженням шкіри. На опроміненій ділянці шкіри виникають свербіж і різка болісність, з'являються почервоніння, запальний набряк і пухирі із серозним виділенням. Після розривання пухирів відкриваються виразково-некротичні ділянки, утворення яких супроводжується підсиленням болю, загальним нездужанням, підвищенням температури тіла, розладами сну, зниженням апетиту, головним болем. Краї виразково-некротичної ділянки набряклі, гіперемовані, нечіткі, оточені набряклою шкірою, з явищами сухого і вологого дерматиту. В центрі осередку утворюється струп брудно-сірого кольору. Некротичні маси тужавої консистенції не відділяються від навколишніх тканин. Епітелізація під струпом

відбувається повільно — роками. Шкіра в зоні опромінення рубцево змінена, атрофічна, з порушеним забарвленням і телеангієктазіями.

При гістологічному дослідженні променевих виразок виявляється некроз епідермісу й верхніх шарів дерми, огрубіння і фрагментація аргірофільних волокон. Колагенові волокна дерми набухають, стають гомогенними, втрачають структурність. Розвивається ендартеріїт з гіалінозом стінок артеріол і розволокненням шарів стінки великих судин зі звуженням і облітерацією їх просвіту. Гинуть клітини шкіри і дерма заміщується фіброзною тканиною. В ділянках шкіри навколо виразки виявляються гіперкератоз і гіпертрофія покривного епітелію з осередковою круглоклітинною інфільтрацією дерми, атрофією придатків, дистрофією і дегенерацією нервово-рецепторного апарату. Нервові волокна фрагментуються, забарвлюються нерівномірно. Розвивається периневрит з напливами нейроплазми і розпадом нервових фібрил.

У нечіткій демаркаційній лінії променевої виразки умовно виділяють три зони мікроархітектоники судинного русла:

першу — грануляційну тканину із розвинутою мережею капілярів і уповільненим кровотоком;

другу — представлену дрібними артеріями і венами з артеріо-венозними шунтами між ними, наявність яких спричиняє відведення крові з артеріол у вени, минаючи капілярне русло. Ефект шунтування на рівні дрібних артерій призводить до виникнення венозного застою і, отже, гіпоксії тканин. У пізні терміни (8–12 міс.) після променевого ураження у променевій виразці видно упереміж новоутворені судини й ті, що існували раніше.

Для третьої судинної зони характерне збіднення капілярного русла, розвиток телеангієктазій, звивистих судин, відсутність їх звужування до периферії, поява чоткоподібних здуттів. Окрайкові зони виразки майже повністю аваскулярні. Такі зміни судин стають причиною некрозу шкіри та навколишніх м'яких тканин і розвитку склерозу підшкірної основи.

Атрофічний чи гіпертрофічний дерматит

Ще 1929 року було встановлено толерантну дозу хронічного опромінення для шкіри руки 0,2 Р на добу. При більших дозах спостерігалися характерні ознаки ураження: сухість, гіперкератоз,

тріщини на нігтьових фалангах, однорідна або плямиста пігментація, телеангіектазії, згладженість папілярних ліній. Незначні травми такої шкіри могли завершитися розвитком хронічних виразок чи навіть пізнім обмеженим некрозом.

Атрофічний чи гіпертрофічний дерматит характеризується підвищеною чутливістю ураженої шкіри до будь-яких зовнішніх впливів. Проявляється частіше за все у вигляді сухості шкіри через атрофію її придатків. Часто виникають тріщини, які супроводжуються свербіжем і гіперестезією. Уражені ділянки шкіри гіперпігментовані впереміж з депігментованими. При ураженні шкіри кисті нігті ламкі, матові, поцятковані поперечними чи поздовжніми смужками й борознами.

Променевий фіброз шкіри та підшкірної клітковини

Променевий фіброз шкіри та підшкірної клітковини виникає через 4–6 міс. після опромінення. Шкіра поступово стовщується і разом із підшкірною клітковиною стає дерев'янистою і болісною. Характерні вдавлення, гіперпігментація та телеангіектезії. Основним патогенетичним фактором променевого фіброзу є лімфостаз та фіброз шкіри і підшкірної жирової клітковини.

Хронічна променева виразка

Ушкодження виникає на опроміненій ділянці шкіри в терміни від 6 місяців до кількох років. Завдовго до його виникнення з'являються гіперпігментація, свербіж, телеангіектазії, осередки ерозії шкіри, які з часом вкриваються великопластинчастими лусочками, спаяними з підлеглими тканинами. В подальшому формується кірка, що поступово стає багатошаровою, у вигляді струпа. Зазвичай, кірка зберігається протягом багатьох місяців без тенденції до відділення. У процесі лікування кірка відділяється, відкривається дно виразки, вкрите некротичними масами жовтувато-білого кольору, а в центральній частині — сірувато-брудними. Краї виразки різного ступеня щільності, валикоподібні, горбисті. Навколо виразки, як правило, шкіра також значно ущільнена, часто дерев'яниста, ділянки гіперестезії чергуються з анестезією. Зазвичай виразково-некротичний процес, почавшись, має тенденцію до поширення як углиб, так і вишир. При променевих виразках характерним симптомом є біль, часто нестерпний, гнітюче відчуття паління. Крім болю хворим

завдає страждань також свербіж, інколи нестерпний, пульсуючий, який викликає розлади сну, та інколи зовсім невгамовний медикаментозною терапією. У більшості хворих при ранніх і пізніх променевих ушкодженнях навколо виразок розвивається паратравматична екзема (набряк, гіперемія, везикуляція, намокання), причому в деяких з них екзема супроводжується висипами (алергиди) на значному віддаленні від основного осередку.

Променевий рак шкіри

Променевий рак — це малігнізація променевого ушкодження шкіри. Час від гострого опромінення до виникнення раку може становити від 5 до 60 років. При хронічному опромінюванні, яке спричинило врешті-решт хронічний дерматит чи виразку, злоякісна пухлина з'являється на тлі характерних гіперкератозних змін ушкодженої шкіри. Серед променевих пухлин шкіри переважає плоскоклітинний рак — 90% випадків (з них 40% — зроговілий), а в 10% — інші форми раку. Дуже рідко на фоні променевого дерматиту виникає саркома.

Клінічно променеві пухлини шкіри являють собою різних розмірів занурені вглиб шкіри та підшкірної клітковини плями, місцями вкриті кірками, або зірчастої форми виразки з кіркою, що важко відділяється. Навколишня шкіра суха, густо пігментована, блискуча, атрофована, малорухлива, позбавлена волосяного покриву.

2. Променеві ушкодження слизових

Ураження слизових за перебігом, патофізіологією і формами значною мірою подібні до уражень шкіри. За анатомічними ділянками слизових їх ураження мають відповідні назви: риніт, стоматит, езофагіт, цистит, проктит тощо.

3. Променеві ушкодження легенів

Гострим раннім ушкодженням легенів є *променевий пульмоніт* різної тяжкості.

Гостре ураження може стати хронічним з поступовим розвитком *фіброзування* легеневих тканинних структур (*пізнє* ушкодження).

За шкалою RTOG (Американська онкологічна група з радіотерапії) гострі радіаційні ураження легень за ступенем тяжкості поділяються таким чином:

0 — будь-які ознаки ураження відсутні;

1 — слабкий сухий кашель чи задишка при навантаженні;

2 — постійний кашель, для вгамування якого необхідні наркотичні засоби, задишка при мінімальному зусиллі, але не в спокої;

3 — кашель не вгамовується наркотичними засобами, задишка в спокої, радіологічні ознаки гострого пульмоніту, необхідність кисневої терапії;

4 — виражена дихальна недостатність, необхідність тривалої кисневої терапії або ж штучної вентиляції легень.

Залежно від дози і об'єму опроміненої тканини гострий пульмоніт розвивається через 2–6 міс. після опромінення. За тотального опромінення толерантна доза становить не більше 10 Гр, а при опроміненні тільки середостіння на суміжні ділянки легень доза не повинна перевищувати 30 Гр.

4. Променеві ушкодження серця і великих судин

Толерантна доза для *міокарда і перикарда* становить приблизно 40 Гр, але в деяких випадках опромінення такого рівня викликає міокардіодистрофію. Гостре опромінення серця в дозах понад 60 Гр може викликати загибель від перикардиту або крововиливу в перикард. Після протрагованого опромінення в такій дозі велика ймовірність розвитку міокардіофіброзу, який погіршує скоротливу здатність міокарда, поглиблює прояви стенокардії. Також зустрічаються блокади пучка Гіса, переваження правого передсердя. Все це може з високою ймовірністю завершитися тяжким інфарктом міокарда.

Великі кровоносні судини, на відміну від капілярів, досить радіорезистентні. В ранні періоди при фракціонованому опроміненні в дозі 50–60 Гр збільшується проникність стінок судин, а через декілька місяців настає дегенерація ендотелію, стовщення базальної мембрани і склерозування, що в подальшому спричиняється до звуження просвіту судини і зменшення кровотоку.

5. Променеві ушкодження грудної залози

Опромінення грудної залози, особливо ділянки ареоли і соска, навіть у дозі 10 Гр у дівчаток препубертатного віку доволі часто ускладнюється її гіпоплазією.

Найголовнішою формою ушкодження паренхімальних структур грудної залози є променевий

рак, ризик якого, за даними спостереження за постраждалими від атомних бомбардувань, зростає на 3–4% на кожні 100 мГр. За високодозної мамографії у 35 років і щорічних обстежень після 40 років на 100 тис. обстежених ризик розвитку радіоіндукованого раку становить 15 випадків. Збільшення ризику не відбувається, якщо доза опромінення не перевищує 20 мкГр, що відповідає опроміненню при мамографії на сучасних мамографах. Але слід пам'ятати, що користь мамографії після 50 років значно перевищує ризик виникнення раку, позаяк цей метод дає можливість діагностувати пухлини залози в курабельних стадіях.

6. Променеві ушкодження щитоподібної залози

Паренхіматозні клітини щитоподібної залози радіорезистентні. Їх інтерфазна загибель відбувається після опромінення в діапазоні доз 50–100 Гр з подальшим розвитком атрофії і гіпотиреозу.

Опромінення щити в дозах понад 20 Гр викликає зниження функції щитоподібної і паращитоподібної залоз різного ступеня, які потребують замісної терапії. У третини дітей з гіпотиреозом після опромінення згодом може відбутися спонтанне відновлення функції залози. Інші діти змушені отримувати замісну терапію препаратами тиреоїдину, що надто необхідно не тільки для підтримки рівня гормону у крові, але й зупинки гіперпродукції тиротропного гормону, який стимулює збільшення щитоподібної залози. Опромінення також здатне викликати утворення аденом і раку залози.

Серйозні ендокринні розлади виникають також при опроміненні гіпофіза і гіпоталамічної ділянки мозку в дозах 50 Гр чи більше.

7. Променеві ушкодження центральної нервової системи

Толерантна доза для головного і спинного мозку не перевищує 40 Гр. Порогова доза розвитку променевого некрозу *головного мозку* становить 55 Гр. Ризик розвитку некрозу зростає при зменшенні кількості фракцій. Таке ураження мозку після його тотального опромінення розвивається поступово, процес може повністю завершитися через кілька місяців, чи навіть кілька років. В ос-

нові розвитку некрозу лежить променева демієлінізація мозку і ушкодження судин.

Одноразове опромінення під час інциденту в діапазоні доз 3–12 Гр, яке зазвичай викликає гостру променеву хворобу, через 3–10 років спричиняє помірну демієлінізацію і порушення мозкової перфузії з явищами розладу когнітивних функцій.

Перевищення толерантної дози 40 Гр для спинного мозку після локального опромінення в межах 3 хребців може викликати променевий мієліт в термін від 6 місяців до 2 років по опроміненні з неврологічними розладами різного ступеня тяжкості до паралегії включно.

Органічні ураження ЦНС (лейкоенцефалопатія з інтракраніальними кальцифікаціями) інколи виникають після повторних опромінь мозку, особливо в поєднанні з введенням цитостатиків. Проте, навіть при відсутності грубих органічних ушкоджень ЦНС частини хворих після краніального опромінення можуть розвинути неврологічні ускладнення (проблеми в навчанні, психологічні наслідки). Затримка інтелектуального розвитку стає наслідком опромінення мозку дитини у високих дозах при лейкозах, причому що молодша дитина, тим серйозніші наслідки. Тому введені вікові обмеження для краніальних опромінь: діти до 2 років отримують менші дози променевої терапії при лейкозах, а при пухлинах головного мозку дітям до 3 років променева терапія не проводиться взагалі.

8. Променеві ушкодження органа зору

Катаракти спостерігалися у тих, хто вижив після атомного вибуху в Хіросімі і Нагасакі, а також у фізиків, що працювали з джерелами нейтронів. У минулому, за часів проведення флюороскопій без підсилювача зображення, у рентгенологів у зрілому віці катаракта розвивалася значно частіше ніж в інших групах людей, позаяк просвинцьоване скло не завжди забезпечувало захист обличчя, а отже і очей від прямого струменя ікс-променів. Використання підсилювачів зображення, особливо з ТВ-системами пряме опромінення обличчя виключає, а, отже, і запобігає ризикові розвитку променевої катаракти.

Деякі уявлення щодо радіаційного катарактогенезу отримані із спостережень пацієнтів, лікованих ікс- чи гамма-променями з частковим опроміненням ока, якщо воно потрапляло в зону опромінювання без можливості захисного екранування.

Після гострого опромінення в дозі до 2 Гр катаракта виникає рідко, а після опромінення в дозах 7 Гр і вище — розвивається через декілька тижнів майже завжди. При гострому опроміненні найменша доза, яка викликає катаракту в 100% випадків, становить 5 Гр, а при професійному сильно протрагованому опромінюванні таке ураження розвивається при перевищенні ефективної дози на око у 8 Гр.

Унікальна особливість радіаційно-індукованої катаракти, чим вона відрізняється від інших радіаційних ефектів, таких, наприклад, як лейкемія, є те, що в більшості випадків її можна відрізнити від катаракт, зумовлених іншими чинниками. При офтальмоскопії рання радіаційна катаракта у людини виглядає як точка, що зазвичай розташована у задньому полюсі кришталика. В міру її збільшення навколо з'являються дрібні гранули і вакуолі. З подальшим розширенням зони непрозорості до кількох міліметрів у діаметрі, вона набуває форми бублика. Водночас гранульовані помутніння і вакуолі можуть з'явитися в передній субкапсулярній зоні, зазвичай, в ділянці зіниці. На цій стадії помутніння часто стабілізується і фіксується до задньої субкапсулярної зони. Якщо ж прогресування триває, то помутніння втрачає специфічні риси і не може бути диференційоване від його інших видів.

При низьких дозах непрозорість може стабілізуватися на рівні, за якого порушення зору практично непомітне. При більш високих дозах непрозорість може прогресувати, доки не призведе до значної втрати зору. Після променевої терапії, за якої пацієнти на око отримували низькі рівні доз (2–6,5 Гр), тільки приблизно у 12% випадків помутніння прогресувало. І навпаки, при вищих дозах (6,50–11,50 Гр) тільки у 12% пацієнтів помутніння стабілізувалося.

Період між опроміненням і появою помутніння кришталика у людей, може варіювати від 6 місяців до 35 років. У пацієнтів, які отримують опромінення у 2,5–6,5 Гр, латентний період в середньому становить 8 років. За більших рівнів опромінення — в дозах між 6,51 і 11,50 Гр — він скорочується приблизно до 4 років. Отже, латентний період коротшає за підвищення дози опромінення.

Кришталик здатен переносити вищі дози зі зростанням ступеня фракціонування опромінен-

ня і загального часу лікування. Для мультифракційного опромінення протягом термінів від 3 тижнів до 3 місяців, і, тим більше, за період понад 3 місяці, мінімальна катарактогенна доза зростає до 4 Гр і 5,5 Гр, відповідно.

Результати спостереження за тими, хто вижив у Хіросімі і Нагасакі, відповідали даним із спостережень за хворими, лікованими променевою терапією. Наявна інформація вочевидь вказує на існування порога для індукції помітного помутніння кристалика в людини. Проте, це не виключає можливості того, що найменша доза дійсно викликає деякий збиток, але з практичного погляду потрібні дози в кілька грей, щоб призвести до явного ефекту і саме великі дози викликають катаракти, що погіршують зір. Особливу обережність слід проявляти при використанні нейтронів, та й взагалі всіх типів випромінень з високою ЛПЕ.

Досить резистентною до дії радіації є сітківка, але при опроміненні її в дозі 50 Гр і вище може розвинути пізня ретинопатія (через 1–3 роки), за проявами схожа на діабетичну. Ще вищій рівень опромінення викликає оклюзію центральної артерії сітківки із втратою зору. При опроміненні пухлин головного мозку з локалізацією в ділянці розташування зорового нерва і/чи хіазми, за умови потрапляння їх в поле опромінення при дозі 50 Гр є висока ймовірність ураження цих анатомічних структур.

9. Променеві ушкодження органів травного тракту

Опромінення *слинних залоз* спричиняє значне, але відновне, пригнічення їх функції вже після опромінення в дозі 5–7 Гр. Необоротну абляцію паренхімальних елементів слинної залози викликають дози в 25–30 Гр.

Ознаки гострого *променевого езофагіту* при опроміненні шиї і середостіння у дозах до 40 Гр можуть появитися вже через 1–2 тижні. Але в таких випадках застосування симптоматичної терапії, як правило, достатнє, щоб відновити слизову стравоходу. Перевищення ж на стравохід дози у 45 Гр може завершитися розвитком його невідновної стриктури. Опромінення *стравоходу* в дозі 50 Гр і вище у 40–50% хворих завершуються через 3–6 міс. стенозом його просвіту.

Толерантною дозою для *шлунка* є 30 Гр. Доза в 45 Гр викликає гостру реакцію, яка супроводжується нудотою, блюванням, болями в епі-

гастрії. Після опромінення ці явища стихають без значної спеціальної допомоги. Але залишається істотний ризик виникнення у віддаленому періоді атрофічного гастриту з усіма властивими йому симптомами: диспепсією, анорексією, втратою маси тіла і ризиком розвитку вторинної пухлини.

Виникнення ознак *гострого ентериту* залежить від об'єму опроміненого кишечника і дози. Променеві ушкодження *тонкої кишки* виникають у ранньому періоді після опромінення в дозах 50–60 Гр у 60% випадків у вигляді атрофії слизової з порушенням всмоктування вітаміну В₁₂. У подальшому в значній частині випадків розвиваються діарея, формування нориць і стриктур, які завершуються гострою чи підгострою непрохідністю кишки.

Товста кишка доволі радіорезистентна: мінімальний ризик *ранніх променевих ушкоджень* виникає тільки за фракціонованого опромінення в дозі 45 Гр (а прямої кишки — в дозі 50 Гр). Ускладнення проявляються у вигляді тяжкої діареї, синдрому низької абсорбції, некротичного ураження слизової і підлеглих тканин, перфорацій. У пізні періоди відмічаються стенози, виразки прямої кишки, ректо-міхурні нориці.

Після загального опромінення таза можуть виникнути променеві ентерити з хронічною малокурабельною діареєю.

Печінка — найменш резистентна до опромінення з усіх перенхіматозних органів травного тракту, тому до її тотального опромінення необхідно підходити вельми обережно. Фракціоноване опромінення печінки в дозі 30 Гр може спричинити її функціональну недостатність, навіть з асцитом, а при дозах у 30–50 Гр — радіаційний гепатит з тромбозом венул і капілярів. У центральних і часточкових венах розвивається проліферація клітин інтими з частковим чи повним закриттям просвіту судин з наступним закриттям синусів і атрофією гепатоцитів. У ранні терміни, через 2–3 тижні, по опроміненні печінки в дозах понад 40 Гр радіаційний гепатит виникає майже у 75% випадків. В подальшому гепатоцити можуть відновитися за рахунок включення проліферації тих з них, що залишилися неушкодженими, і функція печінки відновиться.

Радіорезистентність *підшлункової залози* становить 80 Гр фракціонованого опромінення. Альфа- і бета-клітини стійкі до дії радіації, і лише

ураження судин може стати причиною вторинного фіброзу залози з порушення її функції.

10. Променеві ушкодження органів сечо-статевої системи

Впізні терміни, протягом кількох місяців, по загальному фракційному опроміненні нирки в дозі 23 Гр і вище в значній частині випадків розвивається променевий нефрит, що супроводжується її функціональною недостатністю і артеріальною гіпертензією. Частина нефронів при цьому втрачається, а часткове відновлення функції нирки відбувається за рахунок гіпертрофії збережених. Для запобігання такому ускладненню опромінювати необхідно не більше 2/3 нирки.

Толерантна доза для сечового міхура становить 55–60 Гр. Після опромінення у вищих дозах виникає променевий цистит, який зникає при проведенні відповідного лікування.

Опромінення *яєчок* навіть у високих дозах не спричиняє розвитку *імпотенції*, позаяк сполучна тканина радіорезистентна. Але в усіх випадках терапевтичного опромінення ділянки таза слід максимально ретельно забезпечувати захист яєчок навіть від розсіяного проміння, оскільки можливе виникнення як ускладнення зниження рівня тестостерону, оліго- й аспермії.

Сім'яники і яєчники, проте, є критичними органами за іншими ефектами радіації — розвитком стерильності й мутацій в наступних поколіннях, позаяк зародкові клітини високорадіочутливі. Доза навіть 0,1–0,2 Гр викликає зниження рухомості сперматозоїдів, а після дози у 2–3 Гр настає *тимчасова стерилізація* зі значним зменшенням у спермі сперматозоїдів. Повна *невідновна стерильність* настає після опромінення *яєчок* у дозі 5 Гр.

У жінок проблема інша. Оскільки процес розвитку яйцеклітин носить циклічний характер і продукуються вони поодинокі, ефект стерилізації настає за менших доз опромінення і, як правило, без відновлення.

Але відомий випадок, коли жінка після опромінення яєчників у 5 Гр кожного, потому завагітніла і народила здорового хлопчика.

Дози, прийняті як допустимі для професійного опромінення, не знижують фертильності чоловіків і не впливають на менструальний цикл у жінок.

11. Променеві ушкодження сполучної тканини і кісток

Проявами променевих ушкоджень *сполучної тканини* можуть бути контрактури чи уповільнення загоювання ран. Ушкодження розвиваються надто повільно через особливості відновлення її клітинного пулу, тому вони можуть бути тільки пізніми. Дози, здатні викликати ушкодження сполучної тканини, перевищують 60 Гр.

Кісткова і хрящова тканини є досить резистентними у дорослих, але у дітей навіть дозалокального опромінення в 1 Гр може викликати помітне сповільнення зростання. Особливо чутливі до дії радіації росткові зони кісток, і тому опромінення у дозі 10 Гр може спричинити істотну затримку зростання кісток у маленьких дітей.

Затримка зростання може бути наслідком і непрямої дії на зростаючі тканини через порушення гормональної регуляції внаслідок опромінення гіпоталамо-гіпофізарної зони (зниження продукції соматотропного і тиреотропного гормонів). Визначальними чинниками ступеня затримки зростання є доза опромінення і вік дитини в період опромінення.

Наслідком локального опромінення може бути асиметрія обличчя при опроміненні орбіти за рабдоміосаркоми, асиметрія розвитку м'язів тканин і кістяка плечового пояса після опромінення шиї у високих дозах при лімфогранулематозі.

Відмічено порушення зростання зубів при опроміненні щелепи в дозах понад 24 Гр. Опромінювання довгих трубчастих кісток при лікуванні саркоми Юїнга викликає диспропорційний розвиток кінцівок і переломи кісток, особливо при потрапленні в зону опромінення епіфізів. Асептичний некроз голівки стегна розвивається після опромінення в дозі 25 Гр, і з особливо високою ймовірністю у дітей віком до 4 років.

Опромінення з приводу лікування пухлини Вільмса може викликати атрофію м'язів з розвитком чи підсиленням розвитку сколіозу. Крім того, при дозі опромінення у 20 Гр велика ймовірність затримки зростання хребта з диспропорційним розвитком.

12. Променеві гематологічні та імунні розлади

Як уже говорилося, кровотворна система в організмі є найбільш уразливою для дії іонізуючої ра-

діації. Зміни в кровотворенні залежать не тільки від дози опромінення кісткового мозку, але й від об'єму опроміненого кісткового мозку. Найтяжчі, тривалі і стійкі порушення гемопоезу спостерігаються при променевому лікуванні лімфогранулематозу широкими полями в дозах понад 40 Гр. Особливо високий ризик тяжких гематологічних розладів при лікуванні злоякісних захворювань буває за поєднаної радіохемотерапії, тобто одночасного використання крім опромінювання й цитостатичних лікарських засобів.

Опромінення селезінки при лімфогранулематозі чи нейробластомі в дозі понад 40 Гр призводить до розвитку гіпоспленізму, який може сприяти виникненню такого тяжкого ускладнення, як пневмококовий сепсис.

Надходження до редакції 25.02.2014.

Прийнято 25.02.2014.

Адреса для листування:
Пилипенко Микола Іванович,
Харківський національний медичний університет,
кафедра радіології та радіаційної медицини,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна