



# Современные подходы к диагностике, лечению местных лучевых поражений и их отдаленных последствий (Федеральные клинические рекомендации)

**И.А. Галстян, Н.М. Надежина, А.А. Аксененко, Кретов А.С.**

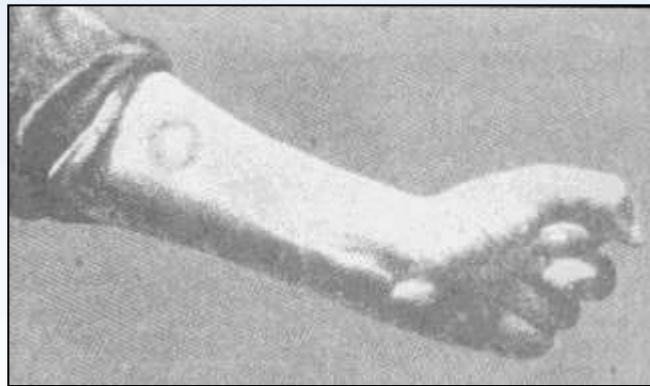
**Клинический отдел радиационной медицины,  
Центр профессиональной патологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна  
ФМБА России**



# История вопроса

Известно, что среди первых пострадавших от воздействия ионизирующего излучения на кожу оказался Анри Беккерель: положил стеклянную трубочку содержащую препарат радия в карман жилета, где она находилась почти 6 часов. Спустя 10 дней на коже, в области проекции трубочки, появилось покраснение, а еще через несколько дней образовалась язва.

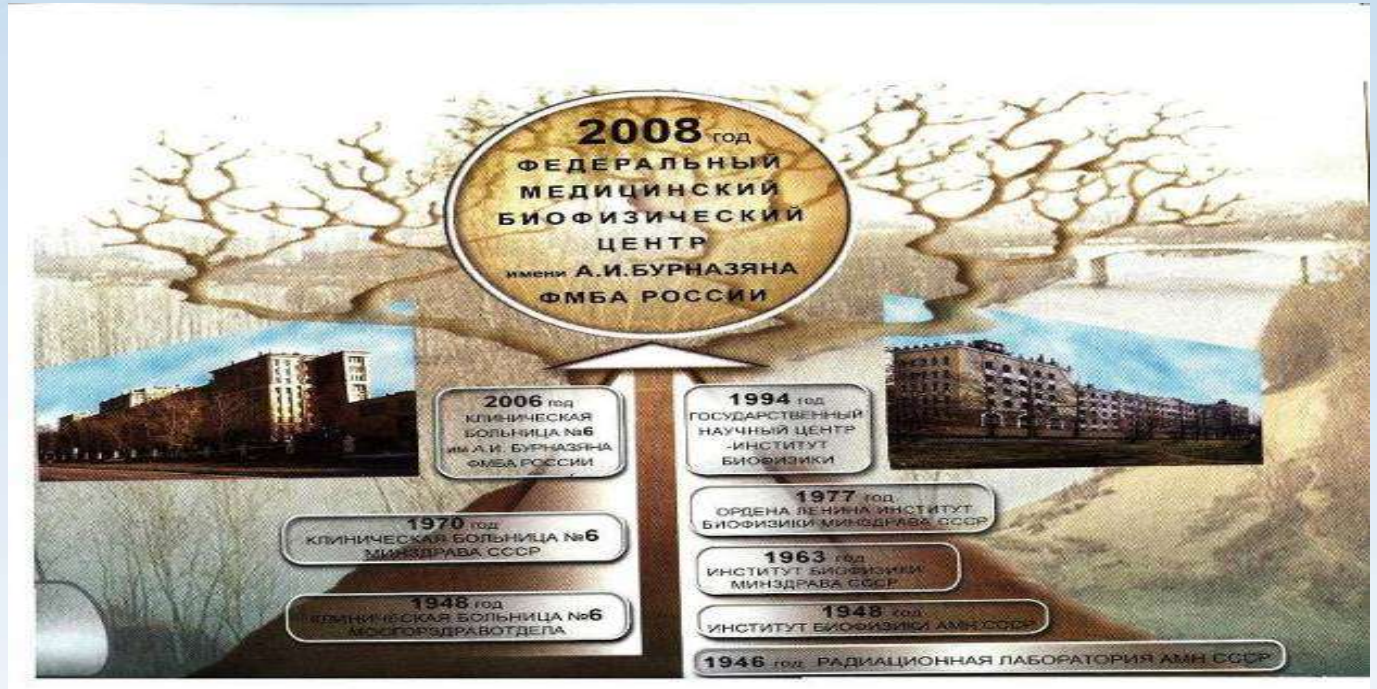
Супруги Кюри в ходе экспериментов с радием так же получили местное лучевое поражение (далее – МЛП) кожи, что стало поводом для описания патологического влияния ионизирующего излучения на кожу и предположения о возможности использования его для лечения опухолей.



Местное лучевое поражение предплечья П. Кюри



# История вопроса



Клиника ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России обладает более чем 60-летним опытом оказания медицинской помощи пациентам с местными лучевыми поражениями:

**Петушков В.Н., Гуськова А.К., Барабанова А.В., Селезнева Л.Г., Надежина Н.М., Крылов В.М., Галстян И.А. и др.**



## Актуальность проблемы

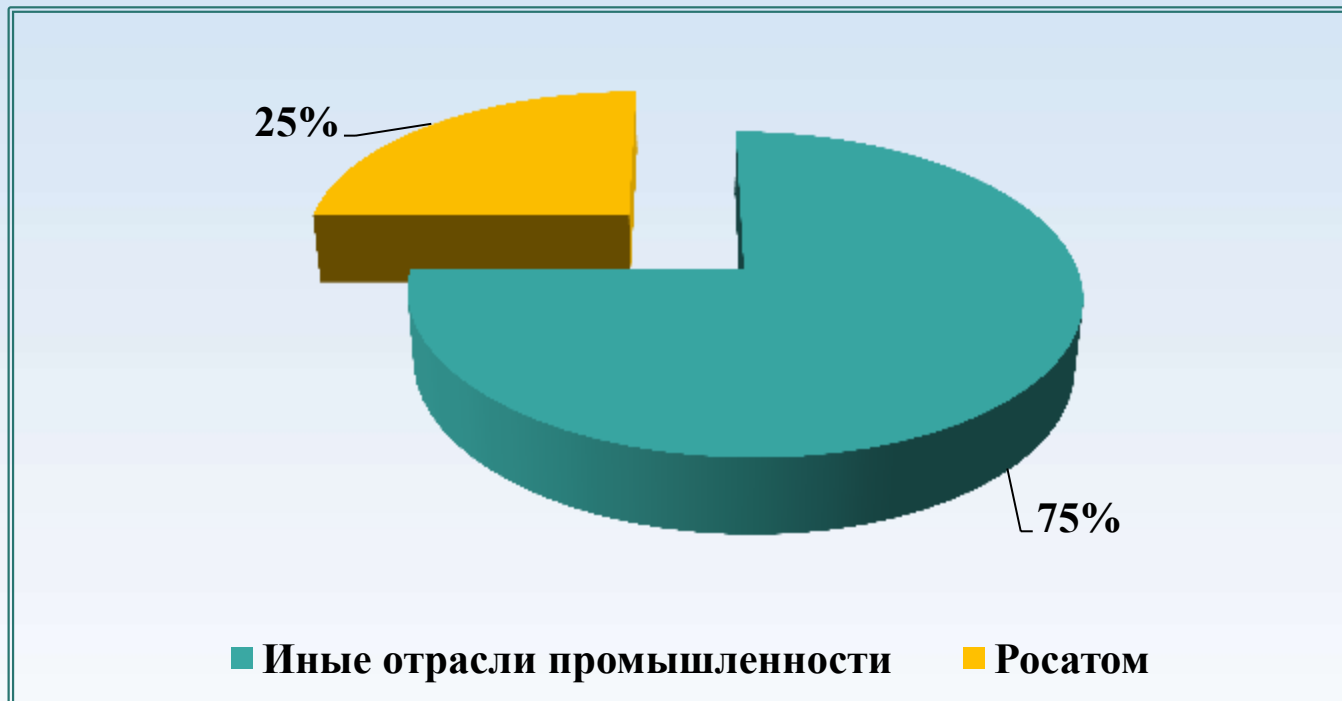
**В настоящее время МЛП могут выявляться:**

- у пострадавших от радиационных аварий;
- у пациентов подвергавшихся диагностическому и терапевтическому облучению чаще всего при неправильном планировании процедуры, ошибках персонала и нарушении техники безопасности при ее проведении,
- среди населения, при неправильном хранении или транспортировке источника ионизирующего излучения



# Актуальность проблемы

## Отраслевая принадлежность радиационных аварий





## Актуальность проблемы

Источник ионизирующего излучения, который в результате грубых нарушений эксплуатации, хранения, транспортировки или при неправильном его захоронении, оказался доступным лицам из населения, называется «потерянным».

Частота радиационных аварий с «потерянными» источниками в последнее время имеет тенденцию к росту.



1950-1960-е годы

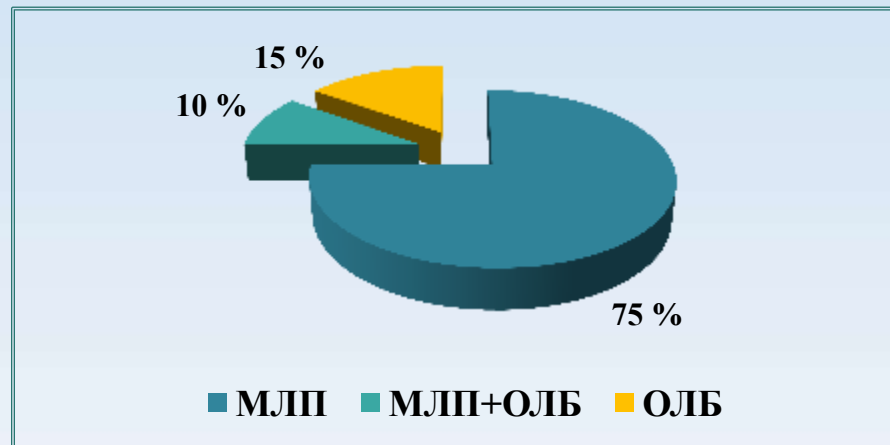


начиная с 1970



## Актуальность проблемы

Структура поражений при радиационных авариях с радиоизотопными источниками до 2000 года:



По данным регистра ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в РФ накоплено около 230 человек перенесших МЛП.

В течение последних 15 лет случаи ОЛБ в РФ не регистрируются, а частота случаев МЛП сохраняется стабильной – 1-3 случая в год.



# Нормативная база

**Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ  
«Об основах охраны здоровья граждан в Российской  
Федерации»**

**Статья 76 пункт 2**

**Медицинские профессиональные некоммерческие организации разрабатывают, в том числе с учетом результатов клинической апробации, и утверждают клинические рекомендации (протоколы лечения) по вопросам оказания медицинской помощи.**



# Нормативная база

## **Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»**

### **Статья 64 пункт 2**

**Критерии оценки качества медицинской помощи формируются по группам заболеваний или состояний на основе соответствующих порядков оказания медицинской помощи, стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи.**



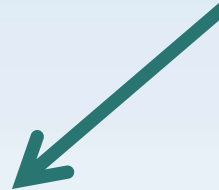
# Нормативная база

## Порядок введения в действие клинических рекомендаций

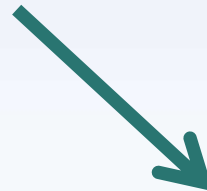
Подготовка проекта ФКР



Утверждение профильной  
МПНО



Минздрав России



Субъекты РФ

ФЭМБ (<http://www.femb.ru>)



## Проект клинических рекомендаций

# Проект клинических рекомендаций «Диагностика, лечение местных лучевых поражений и их отдаленных последствий»

Разработан специалистами ФГБУ ГНЦ ФМБЦ  
им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Проект изложен на 62 страницах, содержит  
11 рисунков и 4 таблицы.

Список рекомендуемой литературы включает 80  
источников.



## Проект клинических рекомендаций

**Особенность подготовки современных клинических рекомендаций заключается в обязательном использовании принципов доказательной медицины.**

**В предложенном проекте все конкретные рекомендации по диагностике и лечению местных лучевых поражений были оценены по степени силы рекомендаций в соответствии с критериями общепризнанной методологии подготовки клинических рекомендаций SIGN (Шотландская межколлегияльная организация по разработке клинических рекомендаций).**



# Проект клинических рекомендаций

## Уровни доказательности рекомендаций

1++	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), либо РКИ с очень низким риском предвзятости
1+	Хорошо проведенный мета-анализ, систематический обзор или РКИ, либо РКИ с низким риском предвзятости
1–	Мета-анализ, систематический обзор или РКИ, либо РКИ с высоким риском предвзятости
2++	Высококачественные систематический обзор, исследование «случай-контроль» или когортное исследование (исследование «случай-контроль» или когортное исследование с очень низким риском ошибки или предвзятости и высокой вероятностью наличия причинно-следственной связи)
2+	Хорошо проведенные исследование «случай-контроль» или когортное исследование с низким риском ошибки или предвзятости и умеренной вероятностью наличия причинно-следственной связи)
2–	Исследование «случай-контроль» или когортное исследование с высоким риском ошибки или предвзятости и значительной вероятностью отсутствия причинно-следственной связи)
3	Неаналитические исследования, например, описание случая или серии случаев
4	Мнение экспертов



# Проект клинических рекомендаций

## Степени силы рекомендаций

**Примечание. Степени силы рекомендаций зависят от силы доказательств, на которых основываются рекомендации. Они не отражают клиническую важность рекомендаций.**

<b>А (высокая степень силы рекомендаций)</b>	<b>По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, и прямо применимые к целевой группе населения, или группа доказательств, состоящих преимущественно из исследований, оцененных как 1+, прямо применимых к целевой группе пациентов, и демонстрирующих общую однородность результатов</b>
<b>В (умеренная степень силы рекомендаций)</b>	<b>Совокупность исследований, оцененных как 2++, непосредственно применимых к целевой группе населения, и демонстрирующих однородность результатов; или экстраполяция данных исследований, оцененных как 1++ или 1+</b>
<b>С (низкая степень силы рекомендаций)</b>	<b>Совокупность исследований, оцененных как 2+, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих однородность результатов; или экстраполяция данных исследований, оцененных как 2++</b>
<b>Д (недостаточная степень силы рекомендаций)</b>	<b>Исследования с уровнем доказательности 3 или 4, или экстраполяция данных исследований, оцененных как 2+</b>
<b>Приемлемая клиническая практика</b>	<b>Рекомендуемая наилучшая практика, основанная на клиническом опыте разработчиков клинических рекомендаций</b>



## Проект клинических рекомендаций

**В связи с относительной малой частотой МЛП среди населения Российской Федерации для использования в подготовленном Проекте приемлемым являются данные нерандомизированных клинических исследований на ограниченном количестве пациентов с МЛП или выработка группой привлеченных экспертов консенсуса по освещаемому вопросу.**

**Рейтинговая оценка силы рекомендаций - С и D**



# Проект клинических рекомендаций

## Структура проекта:

- 1. Этиология и патогенез МЛП**
- 2. Клинические проявления МЛП**
- 3. Методы определения дозы облучения**
- 4. Принципы клинической диагностики МЛП**
- 5. Дифференциальная диагностика МЛП с термическими и химическими ожогами**
- 6. Диагностика и оказание медицинской помощи при**
  - МЛП легкой степени любой локализации
  - МЛП средней, тяжелой и крайне тяжелой степени области головы и шеи
  - МЛП грудной клетки средней, тяжелой и крайне тяжелой степени
  - МЛП области живота средней, тяжелой и крайне тяжелой степени
  - МЛП конечностей средней, тяжелой и крайне тяжелой степени
  - отдаленных последствиях МЛП



# Проект клинических рекомендаций

## Этиология и патогенез МЛП

Современные данные свидетельствуют о двух аспектах патогенеза МЛП:

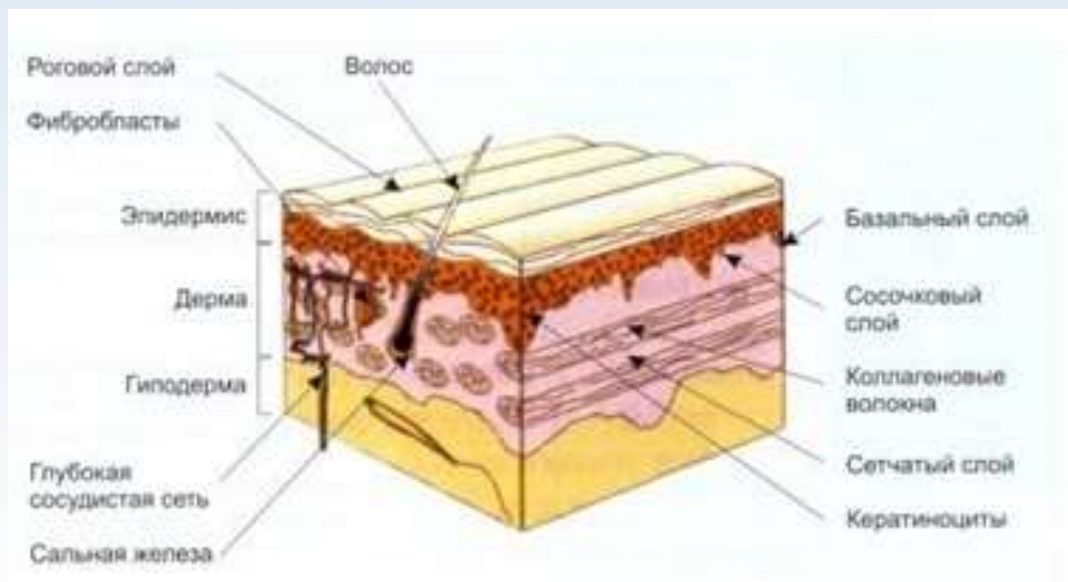
1. Радиационное поражение стволовых и пролиферирующих клеток эпидермиса;
2. Повреждение эндотелия сосудов, фибробластов, эластической и мышечной оболочек сосудов.



## Проект клинических рекомендаций

Гибель незначительного количества клеток базального слоя эпителия может быть обнаружена уже при невысоких дозах (3 - 5 Гр) локального облучения без развития клинических проявлений.

Клиническая картина МЛП развивается при локальном облучении в дозах от 8 Гр.





## Проект клинических рекомендаций

### Клинические проявления МЛП

В зависимости от выраженности клинических проявлений условно различают четыре степени тяжести МЛП:

- легкая – при воздействии ионизирующего излучения в дозах 8 - 12 Гр;
- средней степени – >12 - 20 Гр;
- тяжелая – >20 - 35 Гр;
- крайне тяжелая – >35 Гр.

Классификация МЛП по степеням тяжести важна не только для описания клинической картины поражения, но имеет важное прогностическое значение.



## Проект клинических рекомендаций

### Клинические проявления МЛП

Течение патологического процесса МЛП подразделяется на острую фазу и фазу последствий.

Продолжительность отдельных фаз и истинное значение тяжести поражения различно для разных видов ионизирующего излучения из-за неодинакового распределения поглощенной дозы по глубине тканей в облученном сегменте тела.



# Проект клинических рекомендаций

## Острая фаза

1. Первичная реакция (первичная эритема);
2. Скрытый (латентный) период;
3. Период разгара (вторичная эритема, отек, последующая сухая или влажная десквамация, первичный некроз, изъязвление, вторичный некроз, третья волна эритемы).
4. Исходы (полное заживление; заживление с дефектами - рубцовая ткань, атрофия тканей; отсутствие заживления (язвы и некроз, осложненные инфекцией).



# Проект клинических рекомендаций

## Фаза последствий

- нарушение пигментации;
- сухость кожи, гиперкератоз,
- телеангиоэктазии;
- атрофия кожи и подлежащих тканей, клетчатки, мышц и т.д.;
- лучевой склероз и фиброз;
- поздние лучевые язвы, остеопороз;
- остеонекроз, контрактуры.



# Клинические проявления МЛП

Таблица 1 - Основные клинические проявления по периодам развития и уровни поглощенных доз (кратковременное гамма-облучение) при МЛП различных степеней тяжести

Периоды развития МЛП	I (легкая), 8-12 Гр	II (средняя), > 12-20 Гр	III (тяжелая), > 20-25 Гр	IV (крайне тяжелая), > 26-30 Гр
Первичная реакция — первичная эритема	Продолжается несколько часов, может отсутствовать	От нескольких часов до 2-3 суток	Выражена у всех, длится от 3 до 4-6 суток	Выражена у всех, не ослабевает к разгару
Скрытый период (латентный)	До 15-20-х суток после воздействия.	До 10-15-х суток после воздействия	До 7-14-х суток после воздействия	Отсутствует
Период разгара	Вторичная эритема	Вторичная эритема, отек, пузыри	Вторичная эритема, отек, болевой синдром, пузыри, эрозии, первичные радиационные язвы, гнойная инфекция	Отек, болевой синдром, местные кровоизлияния, некроз
Исходы острого периода	Сухая десквамация к 25-30-м суткам	Влажная десквамация с появлением под отторгающимся слоем нового эпидермиса к концу 1-2-го месяца	Развитие и заживление язв замедленно, длится месяцы. Глубокие язвы или не заживают без оперативного лечения или заживают на короткий период	Процессы ограничения и отторжения замедлены. На 3-6-й неделе некроз мягких тканей с инфицированием и общей интоксикацией. Лишь своевременная и радикальная операция может спасти больного
Последствия	Сухость кожи, пигментные нарушения	Возможны атрофия кожи, клетчатки, мышц, возможно образование поздних радиационных язв	Поздние лучевые язвы на фоне несовершенных рубцов и лучевого фиброза, гиперкератоза	Ампутационные дефекты, рецидивы язв, контрактуры, остеопороз, остеонекроз



## Проект клинических рекомендаций

### Методы определения дозы облучения

- анализ клинической картины;
- расчетный метод;
- моделирование условий облучения;
- данные индивидуальных дозиметров;
- электронно-парамагнитный резонанс;
- цитогенетический анализ.



# Сравнение методов дозиметрии

Таблица 2 - Сравнительная характеристика методов физической дозиметрии\*

Метод	Ближайшие сроки получения результатов	Максимальная погрешность	Оцениваемые показатели	Основные достоинства	Основные недостатки
Измерение показаний индивидуальных дозиметров	1-е сутки после облучения	20%	Доза в точке ношения индивидуального дозиметра	Быстрая оценка доз, высокая точность и объективность оценки	Частая невозможность оценки распределения доз местного облучения. <u>Малоприменим</u> для лиц из населения.
Расчетная реконструкция доз местного облучения кожи	1-е сутки после облучения	>100%	Распределение доз местного облучения по поверхности и глубине тела	Быстрая оценка доз. Широкая применимость метода в том числе для лиц из населения.	Большая погрешность и субъективность результата.
Моделирование ситуации облучения	2-е сутки после облучения	50%	Распределение доз местного облучения по поверхности и глубине тела	Объективность оценки	Большая погрешность. <u>Малоприменим</u> ввиду трудностей повторения условий облучения
ЭПР эмали зуба	3-и сутки после облучения	20%	Доза в области головы	Высокая точность и объективность оценки. Высокая чувствительность метода. Применимость в отдаленные сроки после облучения.	Задержка получения результата. Отсутствие прямой оценки распределения доз местного облучения.
ЭПР одежды и сопутствующих предметов	6-е сутки после облучения	25%	Распределение доз местного облучения по поверхности тела	Высокая точность и объективность оценки	Значительная задержка получения результата. Неприменимость в отдаленные сроки после облучения.

\* - Приведенные характеристики являются типичными, исходя из практического опыта.



## Проект клинических рекомендаций

### Принципы клинической диагностики МЛП

- сбор анамнеза;
- общие клинические анализы крови, мочи, б/х анализ крови;
- в разные фазы раневого процесса при МЛП применяются различные методы визуализации имеющихся тканевых поражений



## Проект клинических рекомендаций

### Принципы клинической диагностики МЛП

**Период первичной реакции:** визуальный осмотр кожных покровов – эритема; тепловизорное исследование, капилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия - сосудистая реакции по типу воспалительной).

**Латентный период:** тепловизорное исследование, капилляроскопия, и лазерная доплеровская флоуметрия.



## Проект клинических рекомендаций

### Принципы клинической диагностики МЛП

**Периоды разгара и исходов:** визуальный осмотр с измерением площади видимых изменений. Для уточнения состояния подлежащих очагу МЛП тканей и органов используется: УЗИ, рентгенографическое исследование, КТ, МРТ.

**Фаза последствий:** УЗИ кожи – для определения толщины и плотности кожи, лазерной доплерографии артерий и вен – для определения состояния крупных сосудов в области лучевого фиброза, рентгенографии пораженной области – для выявления признаков остеопороза, остеонекроза и остеомиелита.

В зависимости от локализации очага поражения набор применяемых методов исследования может варьировать.



# Дифференциальная диагностика МЛП

Таблица 3 - Дифференциальный диагноз радиационных, термических, химических поражений в первые минуты, часы после воздействия.

Степень тяжести и вид поражения	Субъективные признаки	Объективные признаки
Легкая, термический ожог	слабая боль, жжение	гиперемия
Легкая, химический ожог	слабые неприятные ощущения	легкая гиперемия
Легкая, МЛП	отсутствуют	отсутствуют
Средняя, термический ожог	боль, жжение	отек кожи, пузырь
Средняя, химический ожог	боль, жжение или онемение	отек кожи, пузырь
Средняя, МЛП	отсутствуют	как правило отсутствуют, или легкая эритема
Тяжелая, термический ожог	сильная боль, жжение	некроз - отторжение кожи, или почернение тканей, возможен шок
Тяжелая, химический	то же	то же
Тяжелая, МЛП	иногда легкое жжение	иногда гиперемия



# Дифференциальная диагностика МЛП

Таблица 4 – Дифференциальный диагноз радиационных поражений с термическими и химическими ожогами в периоде выраженных клинических изменений.

Степень тяжести и вид поражения	Субъективные признаки	Объективные признаки	Данные анамнеза
Легкая, термический или химический ожог	болезненность, жжение кожи	гиперемия, сухость, шелушение кожи	нет латентного периода, общее время развития – 1 неделя
Легкая МЛП	легкое жжение	гиперемия, потемнение кожи, шелушение	контакт с источником 3 - 4 недели назад, общее время - 5 - 6 недель
Средняя, термический или химический ожог	боль, жжение	образование пузырей на коже, иногда без отека	отсутствие латентного периода
Средняя МЛП	Боль, чувство <u>распирания тканей</u>	отек, пузыри, влажное шелушение	контакт с источником 2 -3 недели назад, общее время развития – 6 - 7 недель
Тяжелая, хим. терм. ожог	боли, жжение, возможен шок	некроз кожи	отсутствие латентного периода
Тяжелая, МЛП	боли, <u>бессонница</u>	язва, возникшая после вскрытия пузыря	латентный период - 1 - 2 недели
Крайне тяжелая, терм. хим ожог	шок	некроз кожи и подкожных тканей	отсутствие латентного периода
Крайне тяжелая, МЛП	тяжелый болевой синдром	некроз кожи, возникшей после яркой гиперемии и отека или после <u>пародоксальной ишемии</u>	латентный период 1 - 3 дня или отсутствует (при дозе воздействия 80-100 Гр)



## Проект клинических рекомендаций

В зависимости от локализации МЛП в различных областях тела, а так же особенностей диагностики и лечения, были выделены шесть моделей МЛП:

- легкая степень любой локализации;
- средняя, тяжелая и крайне тяжелая степень:
  - области головы и шеи;
  - грудной клетки;
  - области живота;
  - конечностей;
- отдаленные последствия.



## Проект клинических рекомендаций

**Раздел диагностики и лечения по каждой модели содержит:**

**1. Перечень диагностических методов**

**2. Перечень лечебных мероприятий:**

- консервативные методы лечения
- хирургические методы лечения
- другие методы лечения (физиотерапевтические и др.)

**3. Исходы (цель применяемых методов лечения)**

**4. Перечень мероприятий по профилактике отдаленных последствий и реабилитации.**



## Проект клинических рекомендаций

### Легкая степень МЛП любой локализации

- 1. Диагностика:** подтверждение лучевого генеза, исключение общего облучения и контаминации, определения степени тяжести МЛП, площади поражения и исключения поражения внутренних органов и других подлежащих структур
- 2. Лечение:** стационарно на период диф. диагностики, далее амбулаторно; только консервативные методы лечения
- 3. Исходы:** полное заживление облученной поверхности
- 4. Профилактика отдаленных последствий:** физиотерапевтические методы.



## Проект клинических рекомендаций

### МЛП средней, тяжелой и крайне тяжелой степени

- 1. Диагностика:** подтверждение лучевого генеза, исключение общего облучения и контаминации, определение степени тяжести МЛП и площади поражения, исключение поражения внутренних органов и других подлежащих структур
- 2. Лечение:** стационарно; консервативные, хирургические, физиотерапевтические методы лечения.
- 3. Исходы:** МЛП II ст. полное заживление пораженной области (консервативная или комбинированная терапия). МЛП III и IV ст. полное заживление пораженной области (сочетание консервативного и хирургического методов лечения).
- 4. Профилактика отдаленных последствий:** своевременная адекватная терапия в острой фазе; в фазе последствий консервативная терапия не реже 1 раза в 6 мес.



# Проект клинических рекомендаций

## Отдаленные последствия МЛП

- 1. Диагностика:** уточнения состояния кожи и подлежащих тканей;
- 2. Лечение:** амбулаторно и стационарно; консервативные, хирургические, физиотерапевтические методы лечения.
- 3. Исходы:** полное заживление пораженной поверхности.
- 4. Профилактика рецидивов отдаленных последствий:** своевременная адекватная терапия, в том числе консервативная терапия не реже 1 раза в 6 мес.



# Хирургическое лечение МЛП

## Виды хирургического лечения МЛП

- 1) некрэктомия;
- 2) ампутация пораженного сегмента конечности;
- 3) некрэктомия с аутотрансплантацией кожных лоскутов:
  - свободных расщепленных;
  - перемещенных полнослойных на ножке (филатовский стебель);
  - кожно-мышечных лоскутов на сосудистой ножке (микрохирургическая техника).

Оценка эффективности различного вида пластических операций при лечении МЛП тяжелой степени показала, что операции с применением полнослойных лоскутов на сосудистой ножке имеют преимущество перед свободно пересаженным лоскутами не только в острый период МЛП, но и в период последствий – снижение частоты повторных оперативных вмешательств в связи с возникновением поздних лучевых язв.



# Хирургическое лечение МЛП

**Пациент №1**



**Пациент №2**





## Технологии использования МСК в лечении МЛП

В результате совместных исследований Центра биомедицинских технологий и Клинического отдела радиационной медицины был разработан новый метод лечения МЛП, который основан на использовании аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток.

Одним из важнейших достоинств данного метода является возможность применения для пациентов, у которых сопутствующая патология препятствует выполнению полноценного хирургического лечения.



# Технологии МСК в лечении МЛП

**Ремоделирование**  
KGF, SDF1, MIP-1a & 16

**Неоангиогенез**  
VEGF, TGF- $\beta$ 1

**Дифференцировка,  
Пролиферация**  
TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , HGF,  
IGF-1, FGF-2, EGF

**Антисептик**  
LL-37,IDO

**Предотвращение  
клеточной гибели**  
STC-1, SFRP2,  
TGF- $\beta$ 1,  
VEGF, HGF

**Иммуномодуляция**  
IL6, IL8, IL10, IL-1RA, PGE2,  
IDO, TGF- $\beta$ 1, HGF, TSG-6, STNF-  
R, NO, sHLA-G5

По М.В.Merphy et al, 2013



# Технологии МСК в лечении МЛП

## Забор биоматериала

Под местной анестезией – забор небольшого количества (20-30мл) костного мозга



Шприцевая липосакция в минимальном объеме (50-100мл)

Культивирование стволовых клеток в течение 10-20 дней



Обкалывание зоны поражения



Апликационное нанесение на язвенную поверхность



Фибриновый клей

**Полное заживление язвенного дефекта**



# Технологии МСК в лечении МЛП

до лечения

после лечения

**Пациент №1**



**Пациент №2**



**Пациент №3**





## Выводы

**Проект клинических рекомендаций «Диагностика, лечение местных лучевых поражений и их отдаленных последствий»:**

- полноценно освещает вопросы оказания медицинской помощи при МЛП;**
- соответствует современным требованиям, предъявляемым к клиническим рекомендациям;**
- является важным клиническим руководством для врачей-специалистов различных медицинских организаций, в том числе осуществляющих медико-санитарное сопровождение объектов использования атомной энергии.**



**Благодарю за внимание!**