

616-001.28-036.11:621.039:656.08

ČERNOBYLSKÁ HAVÁRIE PO DESETI LETECH. KLINICKÉ OBRAZY ZJIŠTĚNÉ U OZÁŘENÝCH OSOB V OBDOBÍ 1986-1996 (literární přehled)

Doc. MUDr. Pavel PETÝREK, CSc.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.)

Úvod

Protože dávky akutního ozáření ionizujícím zářením tkání, které tvoří savčí organismus, bývají rozdílné, mohou vést k částečné nebo úplné ztrátě funkce ozářené tkáně nebo orgánu. V extrémních případech může dojít k úplné tkáňové smrti. Když jsou tkáň nebo orgán vitálně důležité, pak výsledkem radiačního poškození může být smrt organismu. Se zdroji záření bylo mnoho nehod, kdy došlo k významnému lokálnímu poškození, někdy vedoucímu až k amputaci končetiny. Při některých nehodách došlo k celotělovému ozáření, které vedlo k smrti. Tyto nehody poškodily obyvatele, protože k nim došlo po ztrátě zdrojů používaných v průmyslu, obvykle k průmyslové defektoskopii. Několik nehod v jaderné energetice způsobilo klinické radiační poškození u pracovníků, mezi ně patří i oběti nehody v jaderné elektrárně Černobyl, kdy pracovníci byli ozáření vysokými dávkami ionizujícího záření. Vysoké dávky ozáření akutně a těžce poškozuji krvevorbou, imunitu proti infekcím, funkci střeva a mohou vést i k těžkému poškození kůže. Komplex symptomů onemocnění, které vyvolává takové ozáření, je známý jako „akutní nemoc z ozáření“ (ANO). Z mnoha společných symptomů ANO jsou to především iniciální nauzea, zvracení a průjem. Později krvácení a generalizované infekce s vysokou horečkou, často působené mikroorganismy, které normálně nejsou patogenní. Při nehodách je radiační poškození často komplikováno jiným poškozením, jako jsou např. popáleniny a poranění (7, 9, 10, 39).

Černobylská havárie 26. dubna 1986 vedla k tomu, že u bezprecedentního počtu 237 osob se projevily známky ANO. Z tohoto počtu 134 bylo hospitalizováno, léčeno a 28 zemřelo, a to navzdory rychlému poskytnutí intenzivní lékařské péče ve specializovaném a vysoce kvalifikovaném centru. (Další 2 pracovníci zemřeli na místě nehody, čímž se zvýšil počet mrtvých na 30; další pacient zemřel na srdeční infarkt, ale ne na místě nehody). Zbývající pacienti jsou známi jako „nepotvrzené případy ANO-NC“. Padesát šest pacientů s ANO mělo těžké radiační poškození kůže a 2 měli tepelné popáleniny. Téměř polovina z nich (26 z 56) byla mezi těmi, kteří zemřeli (19, 21).

Na základě symptomů je ANO hodnocena ve čtyřech kategoriích závažnosti od I. stupně (lehký)

po IV. stupeň (velmi těžký) (16). Rozdělení černobylských pacientů podle průběhu a závažnosti uvádí tabulka 1. Pacienti byli zařazeni do jednotlivých stupňů podle: dávky ozáření; vývoje symptomů ANO; odpovídající lékařské péče v době nehody; příčiny smrti v akutní fázi; léčby ve fázi uzdravy u přeživších a příčin úmrtí v následujících deseti letech po nehodě (43, 45).

Tabulka 1

Přehled obětí havárie jaderné elektrárny Černobyl

Celkový počet pacientů	237
Akutní fázi ANO přežilo	209
V akutní fázi ANO zemřelo (1986)	28

Přehled obětí havárie přeživších do února 1996

ANO - stupeň závažnosti	dávka	počet
ANO NC nebyla potvrzena	0-1 Gy	103
ANO I. stupeň lehký	1-2 Gy	41 ^a
ANO II. stupeň střední	2-4 Gy	49
ANO III. stupeň těžký	4-6 Gy	15
ANO IV. stupeň velmi těžký	≥ 6 Gy	1
Celkový počet		209

^a o jednom případě se dosud diskutuje

Dosavadní základní vědecké znalosti o radiačním poškození

Existuje řada základních vědeckých znalostí o časných klinických účincích záření. Mnoho z nich pochází z experimentálních studií, které dnes mají praktický odraz, např. v současné radioterapeutické praxi. Tyto poznatky vedly v klinické léčbě malignit až k metodě celotělového ozáření pacientů s následnou transplantací buněk kostní dřeně (22, 37). Současné znalosti krvevorbou, imunologických reakcí a nemocí a pokroky v transplantační biologii nejsou dobře myslitelné bez studií zaměřených na následky parciálního nebo celotělového ozáření.

Akutní účinky ionizujícího záření vyvolávající radiační poškození orgánů začínají buněčnou smrtí v životně důležitých orgánech. Samotná buněčná smrt nemusí nezbytně zkracovat život, protože je to přirozený proces v mnoha orgánech, které jsou schop-

ny regenerace, nebo jejich funkce není změněna ani ztrátou buněk, kdy jejich počty jsou na základní úrovni. Pokud usmrčené buňky nejsou dostatečně nahrazeny, pak se na tkáňové úrovni účinek ionizujícího záření jeví jako „deterministický“: dávka absorbovaného záření určuje, zda se klinicky pozorovatelný efekt radiačního poškození projeví. Závažnost účinku je přímo úměrná dávce ozáření a při závislosti dávka-efekt se u podprahových dávek účinek neprojeví. V tomto případě jde o tzv. „stochastické“ účinky, jako je indukce nádorů, která vzniká po poškození genů, a pravděpodobnost jejich vzniku se zvyšuje s dávkou ozáření.

Neexistuje však jistota, že dojde ke vzniku patologického stavu, který by se klinicky manifestoval.

Radiosenzitivita není stejná u všech buněk těla. Buňky ze systémů, které mají vysokou mitotickou aktivitu jsou obecně více radiosenzitivní než buňky v klidovém stavu. Buňky, které mají vysokou senzitivitu jsou: kmenové buňky krve tvořících tkání, které produkují krevní buňky ve velkém kvantu; buňky epitelu střeva, které jsou velkou rychlostí přirozeně nahrazovány, a lymfocyty. Mezi buňky s menší radiosenzitivitou patří buňky oční čočky a epitelu ústní dutiny, jícnu a kůže. Buňky se střední radiosenzitivitou jsou buňky jater, ledvin, plic, štítné žlázy a fibrozní tkáně. Pojivová tkáň, kost, chrupavka a nervová tkáň má malou radiosenzitivitu, přičemž buňky, které nemají jádro, jako erytrocyty a trombocyty, jsou z praktického hlediska radiorezistentní.

Se zvyšujícími se dávkami ozáření realizovanými v krátkém časovém intervalu, se nebude zvyšovat jen počet buněk, které budou usmrčeny, ale při dávkách vyšších než prahových se zhorší nebo zmizí řada funkcí orgánů. Nejvyšší radiosenzitivitu z vitálně důležitých tkání má krev tvořící buňky. Nejrychleji se účinky ionizujícího záření (při absorbovaných dávkách, které nepůsobí letální mozkové poškození) projeví smrtí lymfocytů a destrukcí imunitního systému. Radiační poškození GIT vede ke ztrátě fyzikálních bariér proti translokaci mikroorganismů stejně jako ke zhoršení trávení, absorpce potravy a udržení vodní a elektrolytové rovnováhy. Destrukce krev tvořících buňky ionizujícím zářením povede k závažnému snížení počtů leukocytů, které působí ztrátu obranyschopnosti proti mikroorganismům během několika dnů, stejně jako ke snížení počtů trombocytů, které se snižují pomaleji (déle než týden), což se projeví krvácením (hemoragický syndrom ANO) (14, 34).

Radiační poškození krev tvořících buněk

Krev obsahuje buňky, které zabezpečují výměnu kyslíku a oxidu uhličitého, obranu proti mikroorganismům a srážení krve.

Mnoho buněk krve žije jen krátce a je nutné jejich nepřetržité doplňování z nezralých buněk krev tvořících. Tyto nezralé buňky jsou nejradiosenzitivnější životně důležité buňky lidského organismu a ozáření rychle vede k zastavení krev tvořících. Krev tvořící

je udržována malým počtem kmenových buněk, které jsou v kostní dřeni a vytvářejí asi 10^{11} nebo 100 g nových buněk krve denně. Kmenové buňky krev tvořících jsou transplantovatelné pomocí jejich transfuze do krevního oběhu. Dárcovské buňky kostní dřeni byly dlouho považovány za vhodný prostředek pro léčbu obětí havárií těžce poškozených celotělovým ozářením.

Dárcovská (nebo alogenní) transplantace buněk kostní dřeni však má některá rizika. Pro přijetí všech typů transplantátů musí být imunita příjemce potlačena tak, aby imunokompetentní buňky příjemce (lymfocyty) nemohly transplantát zjistit jako „cizí“ a způsobit imunitní reakci proti němu (reakce hostitele proti štěpu). V případě transplantace buněk kostní dřeni musí být suprese významně vyšší než při transplantaci ledviny nebo srdce.

V klinické medicíně taková suprese může být dosažena jen relativně vysokými dávkami homogenního celotělového ozáření.

U radiačních nehod je však ozáření obvykle heterogenní a některé cirkulující lymfocyty mohou přežít a mohou odhojit transplantát.

Bylo spočítáno, že i 1000krát redukovaný imunitní systém má ještě schopnost odhojit dárcovský transplantát (41, 42).

Transplantace buněk kostní dřeni je jedinečná v tom, že významnou částí transplantovaných buněk jsou stejné lymfocyty, ale jsou dárcovské. Tyto buňky mohou obráceně zjistit tkáň příjemce jako „cizí“ a odhojit je. Tato obrácená reakce (štěpu proti hostiteli) je jednou z vlastností letálního nebo nefunkčního rizika alogenní transplantace u příjemce. Rovněž nedostatečná imunosuprese příjemce nebo nedostatečné odstranění imunokompetentních buněk transplantátu může vést k tomu, že tyto buňky se mohou navzájem zjistit jako cizí a spustit reakci, která vede k rejekci transplantátu stejně jako k eliminaci zbývajících kmenových buněk ozářeného příjemce.

Bylo zjištěno, že kmenové buňky krev tvořících jsou z hlediska radiosenzitivity heterogenní populace a pluripotentní kmenové buňky, které jsou odpovědné za dlouhodobou krev tvořící a imunitní obnovu, jsou méně radiosenzitivní, než se dříve soudilo na základě letality organismu (20, 38, 40). Z posledních poznatků o radiosenzitivitě kmenových buněk krev tvořících (2, 13, 28, 32, 44, 48), které však nebyly známy v době černobylské havárie, je možno soudit, že tyto buňky jsou schopny regenerovat krev tvořící i po ozáření dávkami, které jsou bez stimulační léčby neslučitelné s přežitím lidského organismu.

Objev fyziologických stimulatorů krev tvořících a možností jejich farmaceutické výroby pomocí rekombinantní DNA technologie dává nové možnosti budoucí léčby obětí celotělového ozáření při radiační havárii. Je možné, že rovněž i po dávkách ozáření vedoucích k letalitě z poškození GIT bude zachován dostatečný počet kmenových buněk krev tvořících potřebných pro endogenní obnovu krev tvořících.

by. Léčba pak musí být zaměřena na zkrácení období snížené krvetvorby. Dárcovská alogenní transplantace buněk kostní dřeně s jejími imunologickými riziky u ozářených při nehodě pak nebude jediný léčebný přístup, jak se dříve soudilo.

GIT funkce po ozáření při havárii

Hlavní problém spojený s léčbou pacientů po akutním supraletálním ozáření je vznik smíšeného radiačního poškození, kdy po vysokých dávkách ozáření dochází ke kombinaci účinků záření na krvetvorbu a GIT. Při vysokých dávkách je účinek záření na GIT základní příčinou smrti pacienta. Dosud bylo mnoho klinického léčebného úsilí vynaloženo především na obnovu krvetvorby. I když tento přístup byl v některých případech úspěšný, má efektivní léčba pacientů dosud významný medicínský problém, kterým je manifestace GIT a také plicních komplikací.

Stejně jako v krvetvorbě je udržování funkce GIT zabezpečeno permanentní obnovou jeho epitelu z kmenových buněk. Vysoká mitotická aktivita je klíčový faktor vysoké radiosenzitivity GIT a především tenkého střeva (25, 49). Patogeneze a léčba zářným vyvolaného poškození funkce GIT a krvetvorby má společný mechanismus, protože v obou případech jsou populace kmenových buněk heterogenní. Klasicky definované mechanismy akutní GIT smrti jsou: snížená integrita epitelu, zvýšená permeabilita cév, která vede k velkým ztrátám tekutin a elektrolytů nutných pro udržení cirkulace a života organismu, destrukce epitelu žlučí, translokace mikroorganismů do defektního epitelu vede k těžkým infekcím a změnám krevního oběhu a mikrocirkulace (6, 17, 18). Při akutním ozáření během radiačních havárií se pravidelně projevují dva symptomy: zvracení a anorexie. Při dávkách v rozpětí 0,5-1 Gy se anorexie může objevit u 15-50 % pacientů. Při dávkách 1-2 Gy se zvracení nebo nauzea může objevit u 20-50 % pacientů. Se zvyšováním dávky ozáření se výskyt anorexie a zvracení také zvyšuje, takže po dávkách vyšších než 5 Gy se projeví u všech ozářených (1). Uvedené příznaky vznikají v krátkém časovém intervalu po ozáření a jsou výsledkem difuzního radiačního buněčného poškození především CNS a uvolnění 5-hydroxytryptaminu 3. typu (5-HT₃) z chromafinních buněk tenkého střeva, který působí přímo přes n. vagus nebo nepřímo přes chemoreceptorovou zónu na centrum zvracení (23, 29).

Vědecká práce v oblasti fyziologie GIT v posledních dvou desetiletích významně vzrostla. Funkce zažívacího systému je komplexní a vytváří ji mnoho integrovaných funkcí, jako jsou transport, absorpce a poruchy výživy spolu s pohybem vody a elektrolytů. GIT je pod nervovou, endokrinní, imunitní a lokální hormonální kontrolou stejně jako pod kontrolou střevních bakterií. Je to také největší imuno-kompetentní orgán těla a nyní je evidentní, že epitelální buňky stejně jako buňky imunitního systé-

mu hrají významnou úlohu v obranném mechanismu proti střevním mikroorganismům (11, 12).

Radiační poškození vyvolává dysregulaci funkcí GIT, jako jsou syntéza, metabolismus, uvolňování hormonů GIT, neurotransmiterů nebo lokálně uvolňovaných mediátorů. Změna funkční kapacity jednoho nebo několika mediátorů může mít podstatný vliv na střevní motilitu, absorpci/sekreci a obranné mechanismy. Po ozáření vznikající zánětlivá reakce GIT musí být hlavním cílem léčby.

Podle literárních údajů se např. hodnoty gastrinu v plazmě snižují po radioterapii pro ca žaludku (8). Poslední práce ukázaly, že ionizující záření vyvolává změny regulátorů v plazmě a tkáni GIT (15, 26, 27, 30), které jsou závislé na dávce ozáření. Mezi tyto regulátory patří: gastrin uvolňující peptidy, neurotransmitter, který stimuluje sekreci gastrinu a sekreci pankreatu; substance P a neurotensin, které stejně jako gastrin uvolňující peptidy regulují funkce GIT. Střevo je nejvýznamnější zdroj substance P v těle, a tak její měření v plazmě může odrážet poruchy GIT. Je nutno poznamenat, že tato látka má důležitou roli v zánětlivé reakci.

Zvýšení gastrin uvolňujících peptidů po ozáření má také fyziologickou důležitost, protože tyto peptidy mají anorektický účinek. Bylo prokázáno, že ionizující záření významně snižuje příjem potravy již při nízkých dávkách ozáření. Je možné, že měření plazmatických hodnot regulačních peptidů může mít diagnostický význam při záření vyvolané dysfunkci GIT.

Radiační poškození kůže a pod ní ležících tkání

Kožní reakce na ozáření mohou být rozděleny na akutní a pozdní. Akutní reakce se vyvíjí během několika prvních týdnů a je charakterizována erytmem, suchou a vlhkou deskvamací, nekrózou a zdánlivým uzdravením. Velmi časná buněčná reakce vznikající v časovém rozpětí mezi prvními 2 hodinami až 2 dny po ozáření se projevuje předtím, než se objeví klinické léze, nebo během primárního kožního erytému, který je závislý na dávce ozáření. Je charakterizována akutní zánětlivou reakcí spojenou s genovými kaskádami, které zahajují buněčnou odpověď až následnou tkáňovou reakci. V těchto procesech pravděpodobně hraje klíčovou roli bezprostřední uvolnění různých cytokinů. Během následujících měsíců až let se mohou vyvinout teleangiectázie, fibróza a chronické ulcerace, stejně jako karcinomy, které však mají nízkou frekvenci výskytu. Klinická klasifikace je založena na zkušenostech a má stupně kožních změn vyvíjejících se jako výsledek akutního lokálního poškození (viz tab. 2).

Po ozáření při nehodě obvykle brání nedostatek přesných údajů o dávkovém přílivu a dávce ozáření stanovení reálné prognózy v uvedených stupních lokálního radiačního poškození (LRP). K určení možného stupně LRP jsou užívány následující metody jak v akutní, tak pozdní fázi stejně jako stanovení efektivních metod léčby:

Tabulka 2

Klinické projevy a hodnoty absorbované dávky (krátkodobé gama ozáření) pro jednotlivé stupně lokálního poškození kůže

Fáze vývoje lokálního radiačního poškození kůže	Stupně a dávky ozáření			
	I. stupeň 8-12 Gy	II. stupeň 12-20 Gy	III. stupeň 20-25 Gy	IV. stupeň ≥ 25 Gy
Prvotní erytém Doba vzniku	za několik hodin, nemusí vzniknout	několik hodin až 2-3 dny	několik hodin až 3-6 dnů	několik hodin, trvá po celou dobu
Hlavní reakce Latentní fáze Klinická fáze	15-20 dní druhotný erytém, suchá deskvamace	10-15 dní druhotný erytém, edém, puchýře, vlhká deskvamace	7-14 dní druhotný erytém, bolest, puchýře, eroze	chybí druhotný erytém, bolest, lokální krvácení, nekrózy

1. Klinické příznaky (tab. 3)
2. Kalkulace (dávková rychlost, zdroj záření, geometrie a jiné podmínky ozáření, jeho trvání)
3. Modelování nehody v různých kombinacích
4. Vyšetření oděvů pacientů elektronovou magnetickou rezonancí určí projekci ozáření ke zdroji ionizujícího záření.

Na základě rozsáhlých zkušeností je možno konstatovat, že při ozáření dávkami většími než 20 Gy (stupeň poškození III.-IV.) vzniknou pozdní radiační vředy, i když došlo k úpravě akutního poškození. Pacienti se stupněm I. - léze vykazují plnou reepitelizaci a v nejhorším případě se hojí kožními jizvami a atrofií. U většiny pacientů se stupněm II. však vzniknou pozdní vředy. To potvrzuje nezbytnost časně (20-30 dnů) chirurgické intervence po LRP akutní dávkou větší než 20 Gy. Po takových dávkách ozáření je nutné provést chirurgickou intervenci v období ulcerace a nekrózy ozářených tkání ke snížení rizika vývoje anatomických abnormalit a defektů.

Při LRP lehkého a středního stupně (I. a II.) se ukazuje, že tato LRP mohou být léčena při užití konzervativních postupů.

Konzervativní léčba se dělí na celkové a lokální metody. Z tohoto pohledu moskevská skupina, která léčila černobylské pacienty, uvádí, že velmi účinný přístup lokální léčby LRP stupně I.-II. je užití „krytu puchýřem“ jako přirozené bariéry k zábraně proti rané infekci, který dovoluje reepitelizaci erodovaného povrchu pod kožním puchýřem. Oproti krvetvorbě a GIT „kmenové buňky“ kůže, ze kterých dochází k reepitelizaci, migrují jen pomalu a uzdrava je závislá na rozsahu poškozené povrchové plochy (33).

Diskuse

Klinické příznaky a symptomy akutní fáze po nehodě

První informace o havárii v Černobylu 26. dubna 1986 byla předána na Ministerstvo zdravotnictví SSSR a přímo na 6. kliniku Biofyzikálního ústavu v Moskvě v prvních hodinách přímo ze zdravotnického zařízení jaderné elektrárny v Černobylu. První

pomoc a transporty byly provedeny během prvních hodin nebo prvních dnů. Měření byla provedena v úzkém kontaktu s klinikou, která jako centrální pracoviště od roku 1950 vyšetřila stovky pacientů z radiačních havárií.

Celkově 129 ozářených osob, u kterých byla možnost vzniku ANO, bylo transportováno na 6. kliniku během prvních 30 hodin. Z této skupiny byla diagnóza ANO potvrzena u 104 pacientů. Zbývajících 30 případů ANO bylo diagnostikováno později v Kyjevě (ze 108 suspektních případů), jeden případ se dosud ještě rozhoduje.

Celkový počet pacientů a celková mortalita jsou uvedeny ve vztahu k závažnosti ANO v tabulce 1. Stupeň závažnosti a prognóza byly stanoveny na základě standardních klinických a laboratorních ukazatelů užívaných pro nehody takového typu, ve kterých hlavním faktorem je celotělové gama ozáření. V prvním týdnu hospitalizace byla stanovena prognóza letálního průběhu u 37 ozářených. Deset z těchto pacientů přežilo a detaily byly publikovány (3, 4). Umrtí bylo v těsném vztahu k dávce (nebo závažnosti ANO). Většina pacientů s letálním průběhem byla mezi těmi, kteří byli celotělově ozářeni dávkou větší než 6 Gy. Téměř u všech těchto pacientů bylo radiační poškození kombinováno s beta ozářením vedoucím ke kožnímu radiačnímu poškození, které se objevilo u 56 pacientů.

Jiné komplikující faktory byly: poškození plic (pneumonie), poškození GIT a mukosida. Poslední se projevila u většiny pacientů ozářených dávkami tří nejvyšších dávkových stupňů. GIT syndrom byl velmi závažný problém u 11 pacientů, kteří byli ozářeni dávkami většími než 10 Gy a výsledkem byly časně a letální změny funkce střeva. V dávkovém rozpětí od 7-9 Gy čtyři ze šesti pacientů měli průjem a u dávek větších než 11 Gy všichni pacienti měli průjem, který vznikl v krátkém časovém intervalu po ozáření (31). Léčba tekutinami, náhrada elektrolytů a ATB/antivirová terapie byly u těchto pacientů neúspěšné.

Černobylská havárie vedla k ozáření velkými dávkami beta záření (kontaminace a inkorporace) působícími klinické stavy, které byly odlišné od těch, které vznikly v Hirošimě a Nagasaki. Odlišnosti byly ve velkém počtu pacientů trpících beta zářením vyvolaným poškozením kůže a sliznic, především

horních částí zažívacího a dýchacího traktu, vyvolaných kontaminací beta a gama zářičů, jako jsou Cs^{137} , Cs^{134} , Sr^{90} aj. (5, 31). Kožní léze a orofaryngeální mukositida byly primární příčinou smrti většiny pacientů, kteří zemřeli na bezprostřední následky havárie (3).

Padesát šest černobylských pacientů mělo zářením vyvolané kožní léze různé závažnosti, které byly často kombinovány radiačními a termálními popáleninami, a tak byly významným klinickým problémem. Následující analýza lymfocytů ukázala, že dva z těchto pacientů nebyli celotělově ozáření dávkou dostačující k projevení se ANO (35). Kožní léze u těchto dvou jedinců (kombinované radiační a termální popáleniny) spolu s radiačním poškozením kůže u malé skupiny likvidátorů byly také významným klinickým problémem.

Oběti černobylské havárie, u kterých se vyvinulo radiační poškození kůže, mohou být rozděleny do čtyř skupin podle následujících kritérií:

1. podíl beta a gama záření na celkové dávce,
2. převažující distantní nebo kontaktní ozáření kůže,
3. nuklidové složení radioaktivních zdrojů, kterým byli jednotlivci vystaveni.

Toto rozdělení bylo poprvé použito v r.1990 (5) - počet pacientů zařazených do jednotlivých skupin byl později revidován a nové informace jsou uvedeny v tabulce 3.

Kožní změny byly v některých případech tak závažné, že nebyly slučitelné s uzdravením pacientů, i když nevznikla ANO. Smrt 26 pacientů v prvních 3 měsících po ozáření byla spojena s kožním poškozením zahrnujícím více než 50 % povrchu těla (tab. 3).

Tabulka 3

Přehled úmrtí a přežití u pacientů s ANO a těžkým radiačním poškozením kůže

Stupeň LRP	Počet pacientů	Počet zemřelých v prvních 3 měsících	Počet žijících po 10 letech
I.	17	1	14
II.	6	4	2
III.	6	6	0
IV.	25	15	9
Celkem	54	26	25

Klinické známky a symptomy u přeživajících pacientů

Všichni ti, kteří přežili akutní radiační poškození, byli vystaveni traumatizaci s rozsáhlým fyzikálním poškozením a dlouhodobou rekonvalescencí, která trvá až do současnosti. Někteří z těchto lidí ponесou známky traumatu po zbytek života, a to jak psychologického, tak somatického typu stejně jako oběti jiných závažných nehod. Ačkoli extrémní suprese krvetvorby se může upravit během měsíců, úplná

úprava imunity může trvat půl roku a nemusí se dobře upravit ani během roků po ozáření.

Pozdní následky nemusí být způsobeny jen tím, že tito pacienti mají zhoršený imunitní systém. Vedle dobře známých stochastických pozdních účinků záření může dlouhodobá úprava u pacientů s těžkým kožním poškozením komplikovaným chirurgickým zákrokem a neuzdraveným poraněním vyvolávat chronický stres. Stochastické účinky záření nelze zjistit za dobu kratší než deset let po havárii, kromě leukémií, které se však v této skupině nevyskytly.

Dále je možno konstatovat, že se často vyskytovaly známky biochemického šoku. U mužů úprava reprodukčních funkcí probíhala velmi pomalu a ve vyšším dávkovém rozpětí zhoršená fertilita může být trvalým následkem. Některé části oka jsou také radiosenzitivní a u pacientů se může vyvinout částečná katarakta, začínají za několik roků po ozáření. Při vysokých dávkách kardiovaskulární a pozdní poruchy GIT mohou u ozářených vyvolat průkazný diskomfort.

V současnosti existuje detailní a vědecké vyhodnocení klinických známek a symptomů u přeživajících pacientů v populaci 237 jedinců. Je ovšem nutno konstatovat, že některé změny nejsou vždy odděleny tak, aby je bylo možno odlišit od účinků ozáření.

Tabulka 4

Úmrtí u pacientů s ANO v období 1986-1995

Datum smrti	Stupeň ANO	Zjištěné onemocnění a příčina smrti
1986	NC	automobilová nehoda
1987	NC	hypoplazie krvetvorby
1987	II	gangréna plic
1988	NC	encefalitida/encefalomyelitida
1990	II	ischemická choroba srdeční
1992	III	ischemická choroba srdeční
1993	NC	sarkom (femur)
1993	I	ischemická choroba srdeční
1993	III	myelodysplastický syndrom
1994	NC	ischemická choroba srdeční
1995	I	TBC plic
1995	II	jaterní cirhóza
1995	I	tuková embolie
1995	III	myelodysplastický syndrom

Přesto jsou dostupné některé přesné informace z některých podskupin. Skupina 15 pacientů s velmi těžkými kožními lézemi byla vyšetřována a léčena v Mnichově a jejich současný zdravotní stav je velmi dobře dokumentován. Klinické následky ANO u pacientů sledovaných v klinických a laboratorních odděleních Institutu klinické radiologie v Kyjevě ukazují různé střednědobé a pozdní účinky. Pacienti s ANO a kontrakčními kožními lézemi reprezentují velmi těžce poškozenou skupinu černobylských obětí. Čtyřicet z původních 237 pacientů zemřelo v období 1986-1996. Z nich 26 v prvních 3 měsících,

14 v dalších letech a jejich smrt není ve vztahu ke stupňům ANO. Přehled případů smrti, ke kterým došlo v období 1986-1995 po prvních 3 měsících od ozáření je uveden v tabulce 4 a většina z nich není následkem ozáření ionizujícím zářením.

Krvetvorný a imunitní systém

Během tohoto období bylo poškození krvetvorby zaznamenáno u 40 % osob s ANO a také byly pozorovány abnormální počty imunokompetentních buněk (B- a T-lymfocyty). Tyto skutečnosti mohou ještě odrážet změny vlastní úpravy krvetvorného a imunitního systému po těžké supresi v akutní fázi ANO. Bylo zaznamenáno několik případů myelodysplastického syndromu, který může být ve vztahu k ozáření. Jeden pacient, který měl také těžké kožní poškození, zemřel na toto onemocnění.

Různá onemocnění a práce schopnost

Onemocnění GIT se zvyšovala stejně jako kardiovaskulární onemocnění, přičemž respirační onemocnění se snižovala. Od roku 1986 se také snížil počet diagnóz psychoneurologických onemocnění. V prvních 5-6 letech byl zaznamenán zvýšený počet případů arteriální hypertenze, ale jsou pochybnosti o její souvislosti s ozářením.

Částečně se ve skupině pacientů s ANO II.-III. stupně snížila práce schopnost. Pacienti s ANO I. a II. stupně se upravili dobře. Bylo zaznamenáno několik případů vývoje radiační katarakty. Naopak nebyl zaznamenán žádný případ vzniku rakoviny.

Mezi pacienty s nepotvrzenou ANO byl jeden případ letálního sarkomu stehna. Vzhledem k malé dávce ozáření obdržené touto osobou a relativně krátkému času po ozáření je pravděpodobné, že tento nádor nebyl vyvolán zářením.

Pozdní „kožní následky“ u podskupiny pacientů léčených v Mnichově

Skupina 15 velmi těžce poškozených pacientů byla léčena pro radiační kožní poškození v Mnichově (SRN). Všichni pacienti byli ozáření jednak jako pracující personál (inženýři, fyzici, strážníci, hasiči nebo konstruktéři) na reaktorů během havárie, jednak jako členové skupiny likvidátorů v prvních dnech po havárii. Všichni pacienti měli v anamnéze ANO včetně prodromálních příznaků (nauzea, zvracení, průjem) s latencí od 30 min do 48 h po ozáření. U dvou pacientů byla provedena transplantace buněk kostní dřeně. Symptomy slizničního a kožního poškození vznikly od 4. do 26. dne po ozáření. Kožní symptomy některých pacientů byly popsány (3, 5).

U 10 pacientů se vyvinuly během několika let po ozáření radiační vředy, keratózy, těžké kožní a podkožní fibrózy. Tyto změny měly různý průběh, který obecně vykazoval známky progresu onemocnění. Ve 3 případech byly nezbytné amputace (levá dolní končetina, pátý prst pravé ruky a pátý prst levé nohy).

Všichni pacienti byli vyšetřováni v šestiměsíčních intervalech z hlediska účinnosti léčení po dobu delší než 4 roky.

Velmi často pozorované projevy byly suchost poškozené kůže s prasklinami, mnohočetné teleangiektázie, epidermální atrofie, radiační keratózy a vředy. To bylo spojeno s částečnou těžkou dermální a subdermální fibrózou, které byly prokázány jak biopsií, tak kožní sonografií. Dalšími charakteristickými následky byly hemangiomy, hematomy, angiomy a rozsáhlé hyperpigmentace. Kožní projevy zahrnovaly také kruhovou alopecii nejen skalpu, ale také trupu a perimamillárních ploch, změny nehtů s proužkovým nebo tečkovým krvácením pod nehtem a v nehtovém lůžku. V těsném sousedství poškozené kůže byly plochy, které byly kryty suchým oděvem a nebyly poškozeny, což ukazuje na malé dávky beta záření. Zářením poškozená kůže rukou a nohou má snižující se mechanickou rezistenci, což způsobilo závažné zneschopnění pacientů.

Sledování těchto 15 pacientů je dobrým zdrojem informací o vývoji nemoci u pacientů s ANO. Celkový stav pacientů při prvním vyšetření (září 1991 až březen 1992), tj. pět let po nehodě, byl dobrý. Kůže některých pacientů předčasně zestárla. Kromě kožních lézí byly zaznamenány další s ozářením spojené symptomy: tvorba iničiální katarakty, hyperestézie v poškozených plochách, opakující se virové a bakteriální infekce. Sérologické vyšetření prokázalo u většiny pozitivní sérologické testy na hepatitidu B a C. Kromě malého prolaktinomu u jednoho pacienta nebyly zjištěny známky nádorového růstu (nádory). Další onemocnění a symptomy zjištěné v únoru 1996 jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5

Symptomy a choroby projevující se u 15 pacientů léčených v Mnichově pro těžké poškození kůže při nehodě

Symptomy a choroby	Počet z 15
Parodontóza, zubní kazy	12
Katarakta	10
Bolesti hlavy, „deprese“	10
Zhoršená fertilita	10
Hepatitida B/C	8
Dysfunkce štítné žlázy	4
Hypertenze	2
Astma	1
Yersiniová artritida	1
Diabetes	1
Klinické (pre)neoplastické změny - prekancerogenní kožní léze (keratózy)	9

Pacient s myelodysplastickým syndromem je jediný, který nedávno zemřel. Není překvapující, že u pacientů jsou časté účinky záření, jako katarakta, zhoršená fertilita, stejně jako bolesti hlavy a klinické známky „deprese“, hepatitida B/C a zubní kazy, které ovšem nemusí být spojené s ozářením.

Budoucnost

Budoucnost pacientů

Další (komplikující) onemocnění u 15 pacientů léčených v Mnichově jsou v současné době dobrým obrazem morbidit černobylských pacientů, kteří byli ozáření vysokými dávkami.

Ačkoli tito pacienti patří mezi nejvíce poškozené zářením, existují důkazy o tom, že jejich spolupracovníci se stejnou nebo menší dávkou ozáření mají stejný soubor onemocnění. Bude tedy nezbytné v blízké budoucnosti rozlišit zářením vyvolané léze a následky od zdravotních problémů, které jsou vlastní celé populaci.

Když vezmeme stupeň ANO jako dozimetrický parametr, přežívá v současné době 90 pacientů, kteří byli ozáření vysokými dávkami záření. Kromě skutečnosti, že tito pacienti mají zvýšené riziko vzniku nádorů, jsou také náchylní k účinkům záření, které dosud nebyly detailně studovány. Jsou to kardiovaskulární onemocnění, zažívací problémy, zvýšená citlivost k infekcím, katarakty a u několika z nich i zhoršující se kožní léze. Dále jsou k dispozici experimentální důkazy, které svědčí o tom, že i funkce ledvin a jater se zhoršuje, přičemž reakce pacientů na chronický somatický stejně jako psychologický stres bude zhoršovat jejich zdraví.

Budoucí zabezpečení havárií

Zdravotnická péče o oběti černobylské havárie ukázala, že je třeba zlepšit klinickou péči o nemocné s ANO po radičních haváriích. Jejich stav může být komplikován radiačním poškozením kůže a poškozením neradiačního charakteru. Ze získaných zkušeností je možno konstatovat, že ANO vzniklá při havárii by ve většině případů nebyla vhodná pro léčbu transplantací buněk kostní dřeně od alogenního dárce. Nová léčiva, která budou vhodná, budou především ze skupiny cytokinů známých jako hemopoetické růstové faktory, které mají schopnost stimulovat úpravu krvetvorného a imunitního systému.

Bude třeba vykonat ještě mnoho výzkumné a klinické práce nutné pro farmaceutický vývoj těchto látek, protože optimální kombinace růstových faktorů nebyla dosud stanovena. Oběti budoucích nehod budou léčeny trombopoetinem (36) ke stimulaci produkce trombocytů stejně jako jedním ze stimulatorů produkce neutrofilních granulocytů. Experimentální studie ukázaly, že hemopoetické růstové faktory nejsou vždy účinné po dávkách větších než 7 Gy X-záření. To vede k závěru, že tyto látky nebudou účinné u většiny pacientů s velmi těžkým stupněm ANO, kteří nezemřou po poškození GIT (≥ 10 Gy) nebo jiném poškození. Nové pokroky v biologii kmenových buněk krvetvorby a možnost získání těchto buněk z periferní krve (24) nebo pupečnickové krve (46, 47) dávají předpoklad, že oběti ozářené vysokými dávkami budou úspěšně léčeny koncentráty dárcevských kmenových buněk krvetvorby.

Bezprostřední diagnóza rozsahu radiačního poškození má nejvyšší důležitost pro strategii úspěšné léčby. Nové molekulární parametry mohou pomoci při mnohem přesnějším určení poškození GIT než jen na základě klinických projevů, jako jsou anorexie, zvracení a průjem. Pochopení molekulárních změn spojených s akutní zánětlivou reakcí po ozáření kůže a nové znázorňující techniky vytvářejí předpoklad, že radiační poškození kůže může být zjištěno a kvantifikováno v časnějším stadiu, než to bylo možné v roce 1986. Zjištění, že kmenové buňky krvetvorby začínají cirkulovat v periferní krvi bezprostředně po akutním ozáření, je takovým dodatečným parametrem kvantity rozsahu deplece poolu kmenových buněk krvetvorby (44), což vede k tomu, že diagnóza bude mnohem přesnější.

Obecně je možno říci, že diagnostika i léčba ANO dosáhly nyní takového vědeckého pokroku, že budoucí oběti radiačních nehod budou mít lepší předpoklady pro přežití a lepší kvalitu života, než to bylo v případě černobylských pacientů.

Závěry

Černobylská havárie vedla k tomu, že se u celkového počtu 237 jedinců předpokládalo akutní radiační poškození (ANO). Počet zemřelých, jejichž smrt byla v přímé souvislosti s nehodou byl 30 (jeden zemřel v důsledku infarktu myokardu).

Diagnóza ANO byla potvrzena ve 134 případech z 237 hospitalizovaných osob. Z těchto 134 mělo 41 lehký (I. stupeň) ANO, případ jednoho dalšího pacienta je dosud nedořešen a všichni přežili. Padesát pacientů mělo II. stupeň ANO a z nich 1 zemřel. Sedm z 22 pacientů zemřelo ze skupiny s III. stupněm ANO. Všichni kromě 1 zemřeli z velmi těžce poškozených 21 pacientů, kteří měli IV. stupeň ANO. U poslední skupiny bylo radiační poškození GIT velmi závažným problémem u 11 pacientů, kteří byli ozáření dávkou větší než 10 Gy, což vedlo k časným a letálním změnám střevních funkcí. Smrt 26 z 28 pacientů, kteří zemřeli v prvních třech měsících po ozáření, byla spojena s kožním radiačním poškozením více než 50 % povrchu těla.

Po této akutní fázi zemřelo dalších 14 pacientů během posledních 10 let. Jejich smrt nesouvisela s původní závažností ANO a nebyla přímo závislá na ozáření.

Pro nejtěžší pacienty bylo málo přínosné léčení pomocí transplantace buněk krvetvorných tkání. Tato skutečnost je dobře pochopitelná vzhledem k imunologickému riziku této metody.

Heterogenní ozáření, které je charakteristické pro havarijní situace, má často komplikující poškození, jako jsou radiační poškození střeva nebo radiační kožní léze. Je možno předpokládat, že radiační poškození krvetvorby může být léčeno hemopoetickými růstovými faktory, jejichž optimální kombinaci a dávkové schéma bude třeba ještě vypra-

covat. Dále je možno předpokládat, že budou k dispozici nové diagnostické přístupy, což povede k tomu, že bude velmi přesně stanovena prognóza ozářených a tím se zlepši i terapeutické postupy.

Kvalitu života přežívajících pacientů je také možno zlepšit. Velmi těžce poškození pacienti v současné době trpí velkou morbiditou a stále potřebují léčení. Také jejich mentální zdraví není optimální. V budoucnosti bude nutné věnovat velkou pozornost odlišení radiačního poškození od onemocnění vyvolaných vnitřními faktory v populaci. Pacientům ozářeným při černobylské havárii bude třeba věnovat pozornost ještě dvě nebo tři desetiletí let.

Souhrn

Černobylská nehoda vedla ke zcela výjimečnému celkovému počtu 237 osob, o kterých se zdravotníci domnívali, že trpí akutní nemocí z ozáření (ANO). Všichni pacienti byli ozáření jednak jako personál reaktoru, jednak jako likvidátoři (záchranáři) v prvních dnech po nehodě. Diagnóza ANO byla potvrzena v 134 případech. Z nich 41 mělo lehký (I. stupeň) ANO (o jednom dodatečném pacientovi se ještě diskutuje) a všichni přežili. Padesát pacientů mělo střední (II. stupeň) ANO, ze kterých jeden zemřel. Sedm pacientů zemřelo z 22 s těžkým (III. stupněm) ANO. Pacientů s největším radiačním poškozením bylo 21 a měli velmi těžký (IV. stupeň) ANO. Všichni až na jednoho, přes intenzivní léčbu, zemřeli. U pacientů se IV. stupněm ANO společnými komplikujícími faktory bylo radiační poškození GIT a radiační popáleniny kůže. Během 10 let devět pacientů s ANO a pět z těch, u kterých ANO nebyla potvrzena, zemřelo. Příčiny jejich smrti nejsou ve vztahu k původní závažnosti ANO a nejsou ve většině případů v přímé závislosti na radiačním poškození. Zkušenosti získané u těchto pacientů poskytl další informace o mechanismech akutního radiačního poškození. Zatím zůstává mnoho otázek o tom, jaká bude budoucnost přežívajících pacientů. Lékařskou péči na komplexní úrovni budou tito pacienti potřebovat ještě mnoho let.

Literatura

1. ANNO, GH., et al.: Symptomatology of acute radiation effects in humans after exposure to doses of 0,5-30 Gy. *Health Physics*, 1989, vol. 56, p. 821-838.
2. BAIRD, MC. - HENDRY, JH. - TESTA, NG.: Radiosensitivity increases with differentiation status of murine hemopoietic progenitor cells selected using enriched marrow subpopulations and recombinant growth factors. *Radiat. Res.*, 1990, vol. 123, p. 292-298.
3. BARANOV, AE. - GUSKOVA, AK.: Acute radiation disease in Chernobyl accident victims. In *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II*. New York, Elsevier, 1990, p. 79-86.
4. BARABANOVA, A. - GUSKOVA, AK.: The diagnosis and treatment of skin injuries and other non-bone marrow syndromes in Chernobyl victims. In *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II*. New York, Elsevier, 1990, p. 183-189.
5. BARABANOVA, A. - OSANOV, P.: The dependence of skin lesions on the depth dose distribution from β - irradiation of people in the Chernobyl nuclear power plant accident. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1990, vol. 57, p. 775-782.
6. BECCIOLINI, A.: Relative sensitivities of small and large intestine. In: *Advances in Radiation Biology*, Academic Press, Orlando 12, 1987, p. 83-128.
7. BECKER, WK., et al.: Combined radiation and thermal injury after nuclear attack. In: *Treatment of Radiation Injuries*. Ed. Browne D. et al., Plenum Press, New York and London, 1990, p. 249.
8. BERDOV, BA. - VEDZIZEHEVA, TB. - BASSALYK, LS.: Functional state of gastrin-producing cells with carcinoma in local irradiation. *Radiology and Radiotherapy*, 1988, vol. 29, p. 187-192.
9. BLAKELY, J.: The care of radiation casualties. Carles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, 1968. 139 p.
10. BOND, VP. - FLIEDNER, TM. - ARCHAMBEAU, JO.: Mammalian radiation lethality a disturbance in cellular kinetics. New York and London, Academic Press, 1965. 340 p.
11. CASTRO, GA. - POWELL, DW.: The physiology of the mucosal immune system and immune-mediated responses in the gastrointestinal tract. In: *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York, Raven Press, 1994, p. 709-750.
12. COOKE, H.: Neuroimmune signaling in regulation of ion transport. *American Journal of Physiology*, 1994, vol. 266, p. G167-G178.
13. DOWN, JD., et al.: Variations in radiation sensitivity and repair among different hemopoietic stem cell subsets following fractionated irradiation. *Blood*, 1995, vol. 86, p. 122-127.
14. DUNCAN, W. - NIAS, AHW.: Clinical radiobiology. CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo, 1977. 344 p.
15. FUJIWARA, S., et al.: Levels of parathyroid hormone and calcitonin in serum among atomic bomb survivors. *Radiat. Res.*, 1994, vol. 137, p. 96-103.
16. GEMBICKIJ, EV. - KOMAROV, FI.: Voenno-polevaja terapija. Moskva, Medicina, 1983. 256 s.
17. GERACI, JP. - JACKSON, KL. - MARIANO, MS.: Protection against the physiological derangements associated with acute intestinal radiation injury. *Pharmacology & Therapeutics*, 1988, vol. 39, p. 45-57.
18. GUNTER-SMITH, PJ.: Effect of ionising radiation on gastrointestinal physiology. In: *Military Radiobiology*. Orlando, Academic Press, 1990, p. 135-152.
19. GUSKOVA, AK., et al.: Acute effects of radiation exposure following the Chernobyl accident. In Browne, D., et al. (Eds.). *Treatment of Radiation Injuries*. New York and London, Plenum Press, 1990. 249 p.
20. HENDRY, JH. - HOWARD, A.: The response of haemopoietic colony-forming units to single and split doses of gamma-rays or D-T neutrons. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1971, vol. 19, p. 51-64.
21. HIRCH, EF.: The status of combined injuries. In Browne, D., et al. (Eds.). *Treatment of Radiation Injuries*. New York and London, Plenum Press, 1990. 249 p.
22. CHAMPLIN, R.: Medical assessment and therapy in bone marrow failure due to radiation accidents. Role of bone marrow transplantation and hematopoietic growth factors. In Browne, D., et al. (Eds.). *Treatment of Radiation Injuries*. New York and London, Plenum Press, 1990. 249 p.
23. KLENER, P.: Protinádorová chemoterapie. Praha, Galén, 1996. 614 s.
24. KÖRBLING, M., et al.: Autologous transplantation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. *Blood*, 1986, vol. 67, p. 529-532.
25. LEBLOND, CP. - CHENG, H.: Identification of stem cells in the small intestine of the mouse. In Carnie, AR., et al. (Eds.). *Stem cells. Of renewing cell populations*. New York, San Francisco, London, Academic Press, 1977. 389 p.
26. LINARD, C., et al.: Influence of irradiation gastrin releasing peptide. Tenth International Congress of Radiation Research, Würzburg, Germany, 1995, 158 p.
27. LINARD, C., et al.: Influence of gamma irradiation on a gastrointestinal peptide: the neurotensin IRPA9, Vienna, Austria, April 1996.

28. MEIJNE, EIM., et al.: The effects of X-radiation on hematopoietic stem cell compartments in the mouse. *Exp. Hematol.*, 1991, vol. 19, p. 617-623.
29. NERUDA, O., et al.: Činnost zdravotnické služby při použití jaderných a chemických zbraní. [Závěrečná zpráva]. Hradec Králové, VLA JEP, 1996. 125 s.
30. OTTERSON, MF., et al.: Fractionated irradiation alter enteric neuroendocrine products. *Digestive Diseases and Sciences*, 1995, vol. 40, p. 1691-1702.
31. PETER, RU. - BRAUN-FALCO, O. - BIRIOUKOV, A.: Chronic cutaneous damage after accidental exposure to ionizing radiation: The Chernobyl experience. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1994, vol. 30, p. 719-723.
32. PLOEMACHER, RE., et al.: Murine hemopoietic stem cells with long term engraftment and marrow repopulating ability are less radiosensitive to gamma radiation than are spleen colony forming cells. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1992, vol. 61, p. 489-499.
33. POTTEN, CS.: Small intestinal crypt stem cells. In Carnie, AR., et al. (Eds.). *Stem cells. Of renewing cell populations*. New York, San Francisco, London, Academic Press, 1977. 389 s.
34. PRASAD, KN.: *Handbook of radiobiology*. CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo, 1995. 344s.
35. SALASSIDIS, K., et al.: Dcentric and translocation analysis for retrospective dose estimation in humans exposed to ionizing radiation during the Chernobyl nuclear power plant accident. *Mutat. Res.*, 1994, vol. 311, p. 39-48.
36. SAUVAGE, FJ., et al.: Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-mpl ligand. *Nature*, 1994, p. 369, 533.
37. STORB, R.: Total-body irradiation in bone marrow transplantation. In Browne, D., et al. (Eds.). *Treatment of Radiation Injuries*. New York and London, Plenum Press, 1990. 249 p.
38. TILL, JE. - McCULLOCH, EA.: A direct measurement of the radiation sensitivity of normal bone marrow cells. *Radiat. Res.*, 1961, vol. 14, p. 213-222.
39. UPTON, AC.: *Radiation injury*. The University of Chicago Press, Chicago and London, 1969. 126 p.
40. VRIESENDORP, HM. - VAN BEKKUM, DW.: Role of total body irradiation in conditioning for bone marrow transplantation. *Immunol. of Bone Marrow Transplantation*, 1980, p. 345-364.
41. VRIESENDORP, HM. - WAGEMAKER, G., VAN BEKKUM, DW.: Engraftment of allogeneic bone marrow. *Transplant. Proc.* XIII, 1981, p. 643.
42. WAGEMAKER, G., et al.: Abrogation of histocompatibility barriers to bone marrow transplantation in rhesus monkeys. In Baum, SJ. et al. (Eds.). *Experimental Hematology Today*. Basel, S. Karger, 1982, p. 111-118.
43. WAGEMAKER, G.: Heterogeneity of the radiation sensitivity of immature hemopoietic stem cells subsets. *Stem Cells*, 1995, vol. 13, p. 257-260.
44. WAGEMAKER, G. - NEELIS, KJ. - WOGNUM, AW.: Surface Markers and Growth Factor Receptors of Immature Hemopoietic Stem Cell Subsets. *Stem Cells*, 1995, vol. 13, p. 165-171.
45. WAGEMAKER, G., et al.: Clinically observed effects in individuals exposed to radiation as a result of the Chernobyl accident. International Conference ONE DECADE AFTER CHERNOBYL: Summing up the Cosequences of the Accident, WHO/CEC/IAEA, Austria Center Vienna, Austria, 1996, vol. 8-12, p. 1-29.
46. WAGNER, JE., et al.: Transplantation of umbilical cord blood after myeloablative therapy: analysis of engraftment. *Blood*, 1992, vol. 79, p. 1874-1881.
47. WAGNER, JE., et al.: Allogeneic sibling umbilical cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet*, 1995, vol. 346, p. 214-219.
48. WIELENGA, JJ. - VAN GILS, FCJM. - WAGEMAKER, G.: The Radiosensitivity of primate haemopoietic stem cells based on in vivo measurements. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1989, vol. 55, p. 1041.
49. WITHERS, HR.: Colony-forming units in the intestine. In Carnie, AR., et al. (Eds.). *Stem cells. Of renewing cell populations*. New York, San Francisco, London, Academic Press, 1977. 389 p.

Klíčová slova: Jaderné nehody; Jaderné elektrárny; Ionizující záření; Akutní radiační poškození; Chronické radiační poškození; Krvetvorba; Gastrointestinální trakt; Kůže; Gama záření; Beta záření; Člověk.

Do redakce došlo 5. 1. 1998