

УДК: 612.014.481:616-001.1/.2

Д. О. Білий✉, В. О. Сушко, Д. А. Базика

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна

ГОСТРА ПРОМЕНЕВА ХВОРОБА ЛЮДИНИ: ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ (ЛЕКЦІЯ)

В умовах військового стану в Україні зберігається висока імовірність застосування росією ядерної зброї або скоєння терористичних актів проти атомних електростанцій, що призведе до опромінення населення в дозах, які викликають гостру променевою хворобу (ГПХ). В зв'язку з цим наша медична служба повинна бути готова до лікування ГПХ різного ступеня тяжкості при масовому надходженні постраждалих. В мирний час ГПХ є достатньо нечастою патологією, тому у більшості лікарів відсутній досвід її лікування. В цій статті, яка викладена у вигляді лекції, представлений матеріал з патогенезу, класифікації, клініки, діагностики та лікування ГПХ з урахуванням сучасних досягнень радіаційної медицини. Лікування ГПХ базується на застосуванні фармацевтичних препаратів, які ліцензовані в Україні. Стаття буде корисна для лікарів та медичних працівників всіх ланок та рівнів охорони здоров'я, яким доведеться мати справу з опроміненими особами, щоб своєчасно виявляти хворих на ГПХ і надавати їм ефективне лікування.

Ключові слова: гостра променева хвороба, кістково-мозковий синдром, орофарингеальний синдром, гемопоетичний фактор росту, антибактеріальна терапія.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2023. Вип. 28. С. 519–543. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-519-543

D. Belyi✉, V. Sushko, D. Bazyka

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yurii Illienka Street, Kyiv, 04050, Ukraine

ACUTE RADIATION SICKNESS IN HUMAN: ETIOPATHOGENESIS, CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT (LECTURE)

Under the conditions of war in Ukraine, there remains a high probability that Russia will use nuclear weapons or commit terrorist acts against nuclear power plants, which will lead to exposure of the population in doses that cause acute radiation sickness (ARS). In this regard, our medical service must be ready for the treatment of ARS of various degrees of severity under a mass influx of victims. In peacetime, ARS is a rather infrequent pathology, so most doctors lack experience in its treatment. This article, having the form of a lecture, presents material on the pathogenesis, classification, clinic, diagnosis and treatment of ARS, taking into account the modern achievements of radiation medicine. Treatment of ARS is based on the use of pharmaceutical drugs that are licensed in Ukraine. The article will be useful for doctors and medical workers of all branches and levels of health care, who will have to deal with irradiated persons in order to timely identify patients with ARS and provide them with effective treatment.

Key words: acute radiation sickness, bone marrow syndrome, oropharyngeal syndrome, hematopoietic growth factor, antibacterial therapy.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2023;28:519-543. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-519-543

✉ Білий Давид Олександрович, e-mail: dbelyi_2000@yahoo.com

✉ David O. Belyi, e-mail: dbelyi_2000@yahoo.com

ВСТУП

Гостра променева хвороба (ГПХ) – досить рідкісна патологія. На земній кулі практично не існує таких географічних зон, де люди могли б зазнати опромінення від природних джерел у дозах, що викликають це захворювання. Усі ситуації, що призводили до розвитку ГПХ, були результатом діяльності людини. Їх можна поділити на такі групи:

- аварії на атомних реакторах військових та промислових об'єктів, включаючи атомні електростанції (АЕС);
- порушення техніки безпеки під час роботи на експериментальних атомних установках, прискорювачах, промислових гамма-установках або з радіоактивними матеріалами;
- застосування атомної зброї масового знищення або її випробування;
- опромінення від закритих штучних джерел радіації, знайдених чи викрадених;
- переопромінення під час виконання медичних процедур.

Офіційної статистики про кількість людей, які захворіли на ГПХ за більш ніж 125-річний період після відкриття радіоактивності та X-променів, не існує. Пов'язано це з низкою причин: по-перше, не всі випадки ГПХ розпізнавалися та реєструвалися; по-друге, у країнах, які працювали над «атомними проектами», випадки опромінення людей не афішувалися у зв'язку з режимом таємності, проте є окремі публікації про радіаційні аварії та кількість постраждалих, котрі засновані на інформації з відкритих джерел. Так, згідно з даними R. F. Mould (2000), з 1945 по 1998 рр. у світі було зафіксовано 68 радіаційних інцидентів, в яких радіаційного впливу зазнали понад 600 осіб, а для 121 з них опромінення стало смертельним. За даними матеріалів російського реєстру, за період з 1949 по 2014 рр. на території колишнього СРСР, а після 1991 р. і російської федерації, сталося 349 радіаційних інцидентів, що супроводжувалися опроміненням людей, внаслідок яких ГПХ діагностовано у 352 осіб.

Вперше термін «променева хвороба» запропонував Такаші Нагаї – японський лікар, дослідник, гуманіст, який в перші дні та тижні після атомного бомбардування лікував постраждалих міста Нагасакі, незважаючи на те, що сам отримав високу дозу опромінення. Залишаючись вірним своєму покликанню вченого, він склав звіт президенту Нагасакського медичного університету, у якому вперше описав і класифікував симптоми «променевої хвороби».

INTRODUCTION

Acute radiation sickness (ARS) is a rather rare pathology. There are no such geographical areas on the globe in fact where people could be exposed to radiation from natural sources in doses that cause this disease. All situations that led to the development of ARS were the result of human activity. They can be divided into the following groups:

- accidents at nuclear reactors of military and industrial facilities, including nuclear power plants (NPP);
- violations of safety techniques during work at experimental nuclear facilities, accelerators, industrial gamma-ray installations or with radioactive materials;
- use of atomic weapons of mass destruction or their testing;
- exposure from closed artificial sources of radiation, found or stolen;
- overexposure during medical procedures.

There are no official statistics on the number of people who fallen ill with ARS during the more than 125-year period since the discovery of radioactivity and X-rays. This is due to a number of reasons: firstly, not all cases of ARS were recognized and registered; secondly, in countries that worked on «nuclear projects», cases of exposure to people were not publicized due to the regime of secrecy, although there are separate publications about radiation accidents and the number of victims, which are based on information from open sources. So, according to R. F. Mould (2000), from 1945 to 1998, 68 radiation incidents were recorded in the world, in which more than 600 people were exposed to radiation, and for 121 of them the exposure was fatal. According to the materials of the russian register, in the period from 1949 to 2014 in the territory of the former USSR, and after 1991 in the russian federation, there were 349 radiation incidents accompanied by the exposure of people, as a result of which ARS were diagnosed in 352 people.

For the first time, the term «radiation sickness» was proposed by Takashi Nagai, a Japanese doctor, researcher and humanist who in the first days and weeks after the atomic bombing, treated the victims of Nagasaki city, despite the fact that he himself received a high dose of radiation. Staying true to his vocation as a scientist, he made a report to the president of Nagasaki Medical University, in which he described and classified the symptoms of «radiation sickness» for the first time.

За десятиліття після трагедії Хіросіми та Нагасакі, людство значно просунулося у розумінні механізмів радіаційного ураження та набуло досвіду лікування ГПХ. Атомна енергетика стала безпечнішою, завдяки використанню систем захисту, які не допускають виходу ланцюгової реакції поділу ядра урану з-під контролю. Водночас у світі поступово збільшується кількість країн, які мають атомну зброю та проводять агресивну зовнішню політику. Війна росії проти України, її прямі загрози застосувати ядерну зброю, провокаційні дії на Запорізькій АЕС, які можуть призвести до викиду радіоактивних елементів ядерного палива в навколишнє середовище, все це робить ризик опромінення громадян України та розвиток у них ГПХ цілком реальним. Згідно з розрахунками, зробленими програмою оцінки можливостей прогнозування небезпек (Prediction Assessment Capability Program – НРАС), версія 3.21 (Агентство зі зменшення загроз оборони, Форт Белвуар, Вірджинія), ядерний вибух потужністю 1 кілотонна в місті з населенням 2 мільйони людей призведе до опромінення 18 000 осіб у дозі ≥ 10 Гр, 19 500 – у дозі 5–10 Гр, 33 000 – у дозі 3–5 Гр та 66 000 осіб – у дозі 1–3 Гр.

Цей прогноз диктує необхідність ще раз викласти для лікарів первинного, вторинного та третинного рівня медичної допомоги сучасні погляди на клініку і діагностику ГПХ з метою більш ефективного та своєчасного лікування постраждалих.

ЕТИОПАТОГЕНЕЗ

Для розвитку у людини ГПХ необхідне поєднання двох факторів: (1) вплив іонізуючого випромінювання, яке має високу проникаючу здатність у м'яких тканинах організму, та (2) накопичення організмом протягом короткого часу дози опромінення, що перевищує певний пороговий рівень.

З усіх відомих видів випромінювань, що використовуються в медицині та промисловості, тільки рентгенівське (довжина хвилі від 100 до 0,01 нм) та γ -випромінювання (довжина хвилі $< 0,02$ нм), а також нейтрони (n) здатні проходити через тіло людини, віддаючи йому частину своєї енергії. Для α - і β -частинок шкірний покрив є бар'єром, що перешкоджає їх проникненню всередину організму, тому вони не можуть викликати ГПХ при зовнішній дії.

Вплив на людину γ -нейтронним випромінюванням викликає складний комплекс змін на клітинно-молекулярному рівні, які можуть призвести до загибелі клітин організму через їхній некроз або апоптоз.

In the decades after the tragedy of Hiroshima and Nagasaki, humanity has made significant progress in understanding the mechanisms of radiation damage and gained experience in the treatment of ARS. Nuclear energy has become safer, thanks to the use of protection systems that prevent the fission chain reaction of the uranium nucleus from getting out of control. At the same time, there are gradually increasing in the world the number of countries that have nuclear weapons and pursue an aggressive foreign policy. The Russia's war against Ukraine is accompanied by direct threats to use nuclear weapons and provocative actions at the Zaporizhia NPP, which can lead to the release of radioactive elements of nuclear fuel into the environment. All this makes the risk of exposure of Ukrainian citizens and the development of ARS in them quite real. According to calculations made by the Hazard Prediction Assessment Capability Program, version 3.21 (Defense Threat Reduction Agency, Fort Belvoir, VA, USA), a 1-kiloton nuclear explosion in a city of 2 million people would result in the exposure of 18,000 people at a dose ≥ 10 Gy, 19,500 – at a dose of 5–10 Gy, 33,000 – at a dose of 3–5 Gy and 66,000 people – at a dose of 1–3 Gy.

This forecast dictates the need to once again explain to doctors of primary, secondary and tertiary levels of medical care modern views on the clinic and diagnosis of ARS with the aim of more effective and timely treatment of victims.

ETIOPATHOGENESIS

A combination of two factors is necessary for the development of ARS in a person: (1) exposure to ionizing radiation, which has a high penetrating ability in the soft tissues of the body, and (2) a radiation dose exceeding a certain threshold level should be accumulated by the body within a short time.

Of all the known types of ionizing radiation used in medicine and industry, only X-rays (wavelength from 100 to 0.01 nm) and γ -radiation (wavelength < 0.02 nm), as well as neutrons (n) are able to pass through the human body, delivering to it a part of its energy. For α - and β -particles, the skin is a barrier that prevents them from penetrating into the body, so they cannot cause ARS when exposed externally.

Exposure to γ -neutron radiation on a person causes a complex set of changes at the cellular and molecular level, which can lead to the death of body cells due to their necrosis or apoptosis.

Найбільшу чутливість до дії іонізуючого випромінювання мають поліпотентні стовбурові кровотворні клітини (СКК) – родоначальниці всіх паростків кровотворення, що знаходяться в червоному кістковому мозку та циркулюють, у невеликих кількостях, у периферичній крові. В процесі поділу-дозрівання та тільки дозрівання радіочутливість клітин кровотворної тканини зменшується. Т. Фліднер та співавт. (1994), наводять дані про дозу D_0 [детальніша інформація про D_0 є в публікації С. П. Ярмоненко, А. А. Вайнсон (2004)] для популяції CFU GEMM (пром'єлобласт, що походить від загального предка кровотворних клітин поліпотентної СКК), яка становить 0,54 Гр (F. M. Uckun і C. W Song, 1989) або 0,91 Гр (за Н. А. Neumann та співавт., 1981).

До клітин, що також мають високу чутливість до опромінення, відносяться лімфоцити, незрілі клітини кісткового мозку і кишкового епітелію; менш чутливими є клітини кришталика ока, слизової оболонки шлунка, стравоходу, порожнини рота та клітини шкіри. До клітин середньої чутливості до опромінення належать клітини печінки, нирок, легень, щитоподібної залози та сполучної тканини. Зрілі еритроцити, міоцити, а також кісткові та хрящові тканини і клітини нервової системи мають низьку чутливість до опромінення. Можна припускати, що опромінення людини на рівні поглиненої дози близько 1 Гр на все тіло призведе до загибелі клітин з високою радіочутливістю. При збільшенні дози будуть уражатися інші клітини та органи, що змінить симптоматику в опроміненій людини (The international Chernobyl project. Technical report, 1991).

Загибель клітин червоного кісткового мозку під дією радіації отримала назву гострого радіаційного кісткомозкового синдрому (КМС), основні клінічні прояви якого пов'язані з пригніченням імунітету (лімфоцитопенія), інфекційними ускладненнями (нейтропенія) та внутрішніми кровотечами (тромбоцитопенія). Реакція кісткового мозку на променеви вплив має чітко виражену дозову залежність. Якщо дози від 1 до 6 Гр викликають загибель переважно СКК, то загальне опромінення в дозовому діапазоні від 6 до 10 Гр здатне не тільки повністю спустошити пул СКК, але й викликати загибель молодих комітованих клітин наступного пулу, що ділиться-дозріває. Через добу в кістковому мозку залишаються лише макрофаги, зрілі гранулоцити, клітини стромы та кровоносних судин. Загиблі клітини за 1–2 доби видаляються макрофага-

Polypotent hematopoietic stem cells (HSC) are the progenitors of all hematopoietic lines and they are the most sensitive to ionizing radiation. They located in the red bone marrow and in small quantities circulate in the peripheral blood. In the process of division-maturation and only maturation, the radiosensitivity of hematopoietic tissue cells decreases. T. Flidner et al. (1994), provide data on the D_0 dose [more detailed information about D_0 is in the publication of S. P. Yarmonenko, A. A. Wainson (2004)] for the population of CFU GEMM (promyeloblast derived from the common polypotent HSC progenitor), which is 0.54 Gy (F.M. Uckun and C.W Song. 1989) or 0.91 Gy (according to H.A. Neumann et al., 1981).

Cells that are also highly sensitive to irradiation include lymphocytes, the bone marrow immature cells and intestinal epithelium. Cells of eye lens, mucous membrane cells of stomach, esophagus and oral cavity, and epidermis basal layer cells are less sensitive. Cells of medium sensitivity to radiation include cells of the liver, kidneys, lungs, thyroid gland, and connective tissue. Mature erythrocytes, myocytes, as well as bone, chondral tissues and nervous system cells have a low sensitivity to radiation. It can be assumed that irradiation of whole human body with absorbed dose of about 1 Gy will lead to the death of high radiosensitivity cells. When the dose increases, other cells and organs will be affected, which will change the symptoms of the irradiated person (The international Chernobyl project. Technical report, 1991).

The death of red bone marrow cells under radiation was called acute radiation bone marrow syndrome (BMS), which main clinical manifestations are associated with suppression of immunity (lymphocytopenia), infectious complications (neutropenia) and internal bleeding (thrombocytopenia). The response of bone marrow to radiation exposure has a clearly expressed dose dependence. If doses from 1 to 6 Gy cause the death of mainly HSC, then total irradiation in the dose range from 6 to 10 Gy is able not only completely deplete the pool of HSC, but also lead to death young committed cells in dividing-maturing pool. After a day, only macrophages, mature granulocytes, cells of the stroma and blood vessels remain in the bone marrow. Dead cells are removed by macrophages within 1–2 days, and the depleted bone marrow is

ми, а спустошений кістковий мозок заповнюється кров'ю. Вплив у дозі 20 Гр і вище призводить до пошкодження стромы та незворотної аплазії кісткового мозку із заміщенням його жирною та фіброзною тканиною.

Тривалість життя епітелію порожнини рота та глотки становить 3–5 днів, що говорить про необхідність підтримання високого темпу клітинної проліферації для забезпечення цілісності епітелію. Опромінення, викликаючи загибель стовбурових клітин слизової оболонки, призводить до змін слизової оболонки ротоглотки, яке отримало назву променевого стоматиту, або орофарингеального синдрому (ОФС). Залежно від дози опромінення на все тіло або ділянку голови клінічна картина ОФС змінюватиметься від простого катарального мукозиту при дозах порогового рівня (1–2 Гр) до появи некротичних вогнищ при дозах понад 20 Гр.

Експериментальним шляхом на тваринах було встановлено, що радіочутливість стовбурових клітин крипт тонкої кишки (ТК) можна порівнювати із СКК. У людини прижиттєве вивчення кінетики клітин слизової оболонки ТК практично неможливе, проте застосування біоматематичних методів моделювання дозволяє уявити її хоча б схематично. Як відомо, двома головними структурними одиницями слизової оболонки ТК є ворсинки та крипти Ліберкюна. На кожному ворсинку у людини припадає від 4 до 7 крипт. Крипти вистелені одношаровим циліндричним епітелієм. Дно крипт досягає м'язового шару слизової оболонки, а гирло відкривається у просвіт між ворсинками. На дні крипт розташовуються недиференційовані ентероцити, які фактично виконують роль стовбурових клітин, інтенсивно діляться і є джерелом поповнення клітин самої крипти і ворсинок. У крипті також виділяють пул клітин, що розмножуються і дозрівають. Кожний поділ недиференційованого ентероцита дає в середньому одну дочірню клітину і одну клітину, котра переходить в пул, що розмножується.

При радіаційному впливі в першу чергу гинуть стовбурові клітини крипт ТК, хоча цілком можливо, що летальні пошкодження можуть спостерігатися і в клітинах пулу, які розмножуються. Це призводить до зниження загальної клітинності ТК, сплюснення ворсинок, порушення всмоктуючої функції уцілілих ентероцитів. На рівні ТК як органу відбувається порушення бар'єрної функції епітелію, внаслідок чого організм втрачає воду, електроліти та білки, погіршується зворотне всмоктування жовчі, яка надходить у нижній відділ ТК та верхній відділ товстої кишки, викликаючи пронос. В даний час вважається-

filled with blood. Exposure to a dose of 20 Gy or higher leads to stroma damage and bone marrow irreversible aplasia with its replacement by fatty and fibrous tissue.

The lifespan of the oral cavity and pharynx epithelium is 3–5 days, which indicates the need to maintain a high rate of cell proliferation to ensure the integrity of the epithelium. Irradiation, causing the death of mucous membrane cells, leads to changes in oropharynx, which has received the name of radiation stomatitis, or oropharyngeal syndrome (OPS). Depending on a dose of whole body radiation or head region, the clinical picture of OPS will vary from simple catarrhal mucositis at doses of the threshold level (1–2 Gy) to the appearance of necrotic foci at doses of more than 20 Gy.

It was established experimentally on animals that the stem cells radiosensitivity in the small intestine (SI) crypts can be compared with that of HSC. During humans lifetime it is practically impossible to study in SI the kinetics of mucous membrane cells, but the use of biomathematical modeling methods allows to imagine it at least schematically. As it is known, the two main structural units of SI mucosa are the villi and the crypts of Lieberkun. There are from 4 to 7 crypts for each villi in a person. The crypts are lined with a single-layer cylindrical epithelium. The bottom of the crypt reaches the muscular layer of the mucous membrane, and the throat opens into the lumen between the villi. Undifferentiated enterocytes are located at the crypts bottom, which actually play the role of stem cells, divide intensively and are a source of replenishment of the crypt cells itself and villi. A pool of proliferating and maturing cells is also secreted in the crypt. Each division of an undifferentiated enterocyte produces, on average, one daughter cell and one cell that enters the proliferating pool.

When exposed to radiation, the SI crypts stem cells die first, although it is quite possible that lethal damage can be observed in the proliferating pool cells. This leads to a decrease in the total cellularity of SI, flattening of the villi, impaired absorptive function of the surviving enterocytes. At the level of SI as an organ, there is a violation of the epithelium barrier function, as a result of which the body loses water, electrolytes and proteins. The reabsorption of bile, which enters SI lower section and colon upper section, causing

ся, що хоча імовірність надходження з просвіту ТК в організм мікрофлори і токсинів існує, але це не може суттєво вплинути на клінічну картину тяжкої ГПХ.

Клінічні спостереження показали, що при дозі загального опромінення тіла 6–8 Гр можуть виникати клінічні явища ураження ТК, які мають зворотний характер через великі компенсаторні можливості пулу стовбурових клітин ТК. Цей симптомокомплекс отримав назву «кишкового синдрому» (КС) ГПХ. При дозах від 8 Гр до 10 Гр КС значно ускладнює гематологічні прояви ГПХ, а в діапазоні доз від 10 Гр до 20 Гр відіграє головну роль як причина смерті пацієнта.

Шкіра як орган має багатошарову будову і належить до ієрархічного типу тканин, тобто містить стовбурові клітини. Вони розміщуються на базальній мембрані в одному ряду з клітинами базального шару. Рідко вступаючи в ділення, стовбурові клітини породжують нові базальні клітини, ті у свою чергу теж діляться, причому усереднена тривалість їхнього мітотичного циклу досить тривала – 10–16 діб. Частина базальних клітин втрачає здатність до поділу і перетворюється на шар шипоподібних клітин, що складається з 3–6 рядів. Старіючи, шипоподібні клітини переходять у шар зернистих, а ті, у свою чергу, у шар рогових клітин, які поступово злущуються, виконуючи очисну та бактерицидну функції.

Серед клітин шкіри найбільшою радіочутливістю відрізняються базальні клітини епідермісу, ендотелій судин дерми та епітелій волосяних фолікулів. Епітелій проток вільних сальних залоз і сальних залоз волосся є відносно радіочутливим, а потових залоз відносно радіорезистентним.

Реакції шкірного покриву на опромінення починаються з дози 8–12 Гр, коли на ураженій ділянці спостерігається не тільки первинна еритема внаслідок подразнення нервових рецепторів дерми, а й вторинна (справжня), що є запаленням шкіри, так званним сухим епідермітом. Зміни у волосяних фолікулах під дією радіації призводять до появи епіляції, яка при дозах 3–5 Гр має транзиторний характер, а починаючи з 7 Гр – незворотний. Швидкоросле волосся на бороді та голові відрізняється більшою радіочутливістю порівняно з волоссям іншої локалізації. Радіаційне ураження шкіри, що отримало назву «шкірного синдрому», може зустрічатися тільки при вкрай тяжкій ГПХ, ускладнюючи загальний стан пацієнта на тлі КМС, ОФС та КС.

diarrhea. Currently, it is believed that although there is a possibility of microflora and toxins entering the body from SI lumen, it cannot significantly affect the clinical picture of severe ARS.

Clinical observations have shown that with a total body irradiation dose of 6–8 Gy, clinical phenomena of SI damage may occur, which are reversible due to the great compensatory capabilities of the SI stem cell pool. This symptom complex was called «intestinal syndrome» (IS) of ARS. At doses from 8 to 10 Gy, IS significantly complicates ARS hematological manifestations, and in the range of doses from 10 to 20 Gy, it plays a major role as the cause of the patient's death.

The skin as an organ has a multi-layered structure and belongs to the hierarchical type of tissue, that is it contains stem cells. They are located on the basement membrane in one row with the cells of the basal layer. Rarely dividing, stem cells give rise to new basal cells, which in turn also divide, and the average duration of their mitotic cycle is quite long having 10–16 days. Part of the basal cells loses the ability to divide and turns into a layer of spiny cells consisting of 3–6 rows. When aging, the spinous cells pass into the granular layer, and those, in turn, into the layer of horny cells, which gradually exfoliate, performing cleansing and bactericidal functions.

Among the skin cells, the epidermis basal cells, the dermis vessels endothelium, and the epithelium of the hair follicles are the most radiosensitive. The epithelium of the ducts of free sebaceous glands and hair sebaceous glands is relatively radiosensitive, and that of sweat glands is relatively radioresistant.

Skin reactions to irradiation begin with a dose of 8–12 Gy, when the affected area shows not only primary erythema due to irritation of dermis nerve receptors, but also secondary (true) inflammation of skin, the so-called dry epidermitis. Changes in hair follicles under radiation lead to epilation, which is transient at doses of 3–5 Gy, and irreversible after 7 Gy. Fast-growing beard hair and head is more radiosensitive than hair in other locations. Radiation damage of skin, which received the name «skin syndrome» (SS), can occur only in extremely severe ARS, complicating the general condition of patients together with BMS, OPS and SS.

КЛАСИФІКАЦІЯ ГПХ

Прийнято розрізняти ГПХ залежно від розподілу дози опромінення на тіло людини. Якщо перепад доз на різні ділянки тіла не перевищує 2,5–3 рази, то опромінення вважається **відносно рівномірним** (А. К. Гуськова і співавт., 1987). Якщо якась частина тіла отримала істотно більшу дозу іонізуючого випромінювання і з'явилися чіткі ознаки ГПХ, то мова піде про ГПХ від **нерівномірного опромінення**. Часто при нерівномірному опроміненні ГПХ поєднується з променевими ураженнями шкіри.

Залежно від того, ураження якого органу чи системи організму відіграє провідну роль у смерті людини, ГПХ поділяють на чотири клінічні форми, кожна з яких розвивається у певному діапазоні доз: **типова** або **кістковомозкова** (1–10 Гр), **кишкова** (10–20 Гр), **токсемічна** або **судинна** (20–80 Гр), **церебральна** (80–120 Гр). Зазначені пограничні цифри поглинених доз кожної форми ГПХ мають орієнтовний, а не директивний характер. Останні три форми є некурабельними: у пацієнтів розвивається тяжка поліорганна недостатність, несумісна з життям.

Таким чином, ГПХ можна визначити як самостійну нозологічну одиницю, яка розвивається при зовнішньому γ - або γ -нейтронному короткочасному (від секунд до 3 днів) опроміненні всього тіла або більшої його частини з накопиченням дози більше 1 Гр і викликає в першу чергу ураження переважно радіочутливих клітин організму (тобто тих, що діляться), а при летальних дозах – також і відносно радіорезистентних клітин.

Кістковомозкова форма ГПХ характеризується поєднанням синдромів, що розвиваються після короткочасного відносно рівномірного загального опромінення організму в діапазоні доз від 1 до 10 Гр, з обов'язковою наявністю пригнічення кровотворення та періодом прояву основних патологічних змін, обмеженим 2–3 місяцями.

За тяжкістю клінічних проявів ГПХ поділяють на 4 ступені, для кожного з яких характерні певні діапазони доз опромінення:

- ГПХ I ст. (легка) – 1–2 Гр
- ГПХ II ст. (середньої тяжкості) – 2–4 Гр
- ГПХ III ст. (тяжка) – 4–6 Гр
- ГПХ IV ст. (вкрай тяжка) – 6–10 Гр.

В клінічній картині ГПХ будь-якого ступеня тяжкості виділяють 4 послідовних періоди: первинна реакція, латентний (прихований або уявного благополуччя), розпалу та відновлення. Тривалість кожного періоду залежить від тяжкості проявів ГПХ (рис. 1).

ARS CLASSIFICATION

It is common to distinguish ARS depending on the distribution of the radiation dose in the human body. If the difference in doses to different parts of the body does not exceed 2.5–3 times, then the exposure is considered **relatively uniform** (A.K. Gus'kova et al., 1987). If any part of the body received a significantly higher dose of ionizing radiation and clear signs of ARS appeared, then we will be talking about ARS from **non-uniform exposure**. Often, non-uniform irradiation ARS is combined with radiation damage of skin.

ARS is divided into four clinical forms in dependence of what body organ or system plays a leading role in a person death. Each form develops in a certain range of doses: **typical** or **bone marrow** (1–10 Gy), **intestinal** (10–20 Gy), **toxemic** or **vascular** (20–80 Gy), **cerebral** (80–120 Gy). The indicated range of absorbed doses for ARS forms are indicative but not absolutely precise. The last three forms are incurable: patients develop severe multiple organ failure incompatible with life.

So, ARS may be defined as an independent nosological unit, which develops under external γ - or γ -neutron short-term (from a second to 3 days) exposure of whole body or it the most great part with accumulation of doses higher than 1 Gy and accompanying with damage of radiosensitive body cells (those that are divided), and under the lethal doses also obviously radioresistant cells.

The bone marrow form of ARS is characterized by a combination of the syndromes that develop after a short-term relatively uniform general irradiation of the body in the dose range from 1 to 10 Gy, with the obligatory presence of hematopoiesis suppression and the period of manifestation of main pathological changes that limited to 2–3 months.

According to the severity of clinical manifestations, ARS is divided into 4 degrees, which are characterized by certain ranges of radiation doses:

- ARS degree I (mild) – 1–2 Gy
- ARS degree II (moderate) – 2–4 Gy
- ARS degree III (severe) – 4–6 Gy
- ARS degree IV (extremely severe) – 6–10 Gy.

In ARS clinical presentation of any severity, 4 consecutive periods are distinguished: primary reaction, latent (hidden or feigned well-being), manifestation and recovery one. The duration of each period depends on ARS severity (Fig. 1).

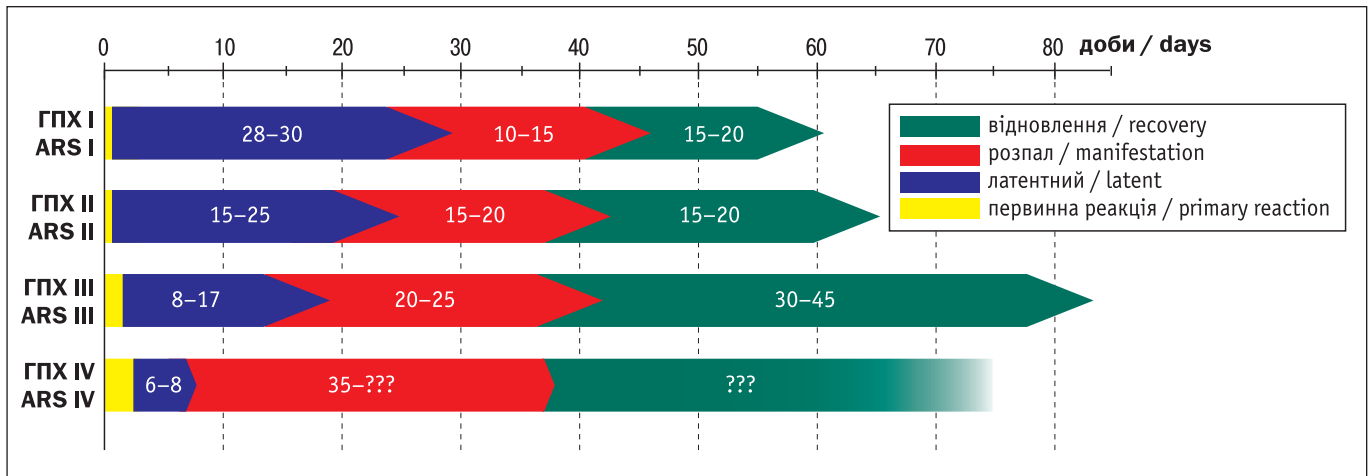


Рисунок 1. Тривалість періодів ГПХ залежно від її ступеня тяжкості

Figure 1. Duration of ARS periods depending on its severity

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Первинна реакція

Первинну реакцію на опромінення (її ще називають продромальним синдромом, пострадіаційною прострацією, рентгенівським похміллям) вперше описав D. Walsh у 1897 році, як появу запаморочення, легкого головного болю, блювання, діареї, високої температури і прострації у людини, що працювала з джерелами X-променів. Надалі уявлення про симптоми первинної реакції були розширені і, в даний час вона характеризується такими патологічними проявами:

- диспепсичні – анорексія, нудота, блювання, пронос, кишкова колька;
- нейромоторні – швидка стомлюваність, апатія, слабкість;
- нейросудинні – пітливість, початкова гіпертермія, головний біль, артеріальна гіпо- або гіпертензія.

Зі зростанням дози опромінення та ступеня тяжкості ГПХ, період, від моменту радіаційного впливу і до появи перших ознак первинної реакції, скорочується, збільшується кількість симптомів, а також їх вираженість і тривалість проявів.

Як правило, перша реакція організму на опромінення полягає у появі нудоти, блювання, що посилюється після прийому рідини. Одночасно постраждали відчують головний біль, загальну слабкість, млявість, сонливість, у них зникає апетит. Починаючи з ГПХ II ст. тяжкості, у хворих спостерігається гіперемія шкірних покривів та видимих слизових оболонок, підвищується температура тіла до субфебрильних, а при ГПХ III ст. до фебрильних цифр.

Тривалість диспепсичних симптомів первинної реакції зазвичай не перевищує 1–2 діб. Однак навіть

CLINICAL PICTURE

Primary reaction

The primary reaction after irradiation (it is also called prodromal syndrome, post-radiation prostration, X-ray hangover) was firstly described by D. Walsh in 1897 as the appearance of dizziness, light headache, vomiting, diarrhea, high temperature and prostration. He observed it in a person who worked with X-rays. In the future, ideas about the symptoms of the primary reaction were expanded and, at present, it is characterized by the following pathological manifestations:

- dyspepsia – anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, intestinal colic;
- neuromotor reactions – quick fatigue, apathy, weakness;
- neurovascular reactions – sweating, initial hyperthermia, headache, arterial hypo- or hypertension.

With radiation dose increase and ARS severity, the period from the moment of irradiation to an appearance of primary reaction the first signs is shortened, the number of symptoms increased, as well as their severity and duration of manifestation.

As a rule, the first reaction to radiation is the appearance of nausea, vomiting, which intensifies after taking liquid. At the same time, the victims experience a headache, general weakness, lethargy, drowsiness, and loss of appetite. Starting from ARS II degree skin and visible mucous membranes hyperemia is observed in patients, the body temperature rises to subfebrile, and with ARS III degree to febrile.

The duration of dyspeptic symptoms during the primary reaction usually does not exceed 1–2 days.

при дуже тяжкому ураженні максимальна вираженість нудоти та блювання відзначається протягом перших 5–6 годин після опромінення. Кишкова колька та пронос, як правило, бувають тільки у пацієнтів ГПХ IV ст. тяжкості. У них також може спостерігатися адинамія, різке зниження артеріального тиску, аж до колапсу та непритомності.

Найбільш об'єктивним та важливим діагностичним критерієм є блювання. Час його появи після опромінення та виразність залежать від ступеня тяжкості ГПХ. При ГПХ I ст. воно виникає у 30–50 % опромінених, при II ст. – у 80–100 % та при III та IV ст. – у 100 % хворих.

У пацієнтів з ГПХ IV ст., з дозами опромінення, близькими до 10 Гр, може порушуватися слиновиділення, вони скаржаться на сухість у роті, слина стає в'язкою, пальпуються збільшені та болючі привушні слинні залози (променевиї сіалоаденіт).

Протягом перших 2–3 діб після тотального нетривалого опромінення в периферичній крові відзначається збільшення числа лейкоцитів (лейкоцитоз першої доби) та зниження лімфоцитів (рання лімфоцитопенія), а при ГПХ III–IV ст. тяжкості можуть спостерігатися гіпербілірубінемія, підвищення рівня глюкози, гіпоальбумінемія.

Виразність симптомів первинної реакції використовують для діагностики ступеня тяжкості ГПХ (табл. 1). Однак слід зазначити, що у 5–7 % людей

However, even with a very severe lesion, the maximum nausea and vomiting intensity is noted during the first 5–6 hours after exposure. Intestinal colic and diarrhea, as a rule, occur only in patients with ARS IV degree. They may also experience adynamia, a sharp drop of blood pressure, up to collapse and fainting.

The most objective and important diagnostic criterion is vomiting. The time of its appearance after irradiation and its expressiveness depends on the ARS degree of severity. At ARS I degree it occurs in 30–50 % of irradiated patients, at II degree – in 80–100 % and at III and IV degree – in 100 % of patients.

In ARS IV degree patients whose radiation absorbed dose close to 10 Gy, saliva secretion may be disturbed, they complain of dryness in the mouth, saliva becomes viscous, parotid salivary glands are enlarged and painful during palpation (radiation sialoadenitis).

During the first 2–3 days after total short-term irradiation, peripheral blood leukocytes number increases (leukocytosis of the first day) and lymphocytes decreases (early lymphocytopenia). Hyperbilirubinemia, increased glucose level, and hypoalbuminemia may be observed in ARS III-IV patients.

The intensity of the primary reaction symptoms is used to diagnose the severity of ARS (Table 1).

Таблиця 1

Діагностика ступеня тяжкості ГПХ у період первинної реакції (А. К. Гуськова, 1987)

Table 1

Diagnosis ARS severity during the primary reaction (A. K. Gus`kova, 1987)

| Симптом Symptoms | Ступінь тяжкості ГПХ / ARS degree | | | |
|--|---|--|---|--|
| | I | II | III | IV |
| Блювання Vomiting | Через 2 години чи пізніше; одноразове In 2 hours or later; single | Через 1–2 години, повторне After 1–2 hours, repeated | Через 30–60 хв, багаторазове After 30–60 minutes, repeated | Через 5–20 хв, негвамовне After 5–20 minutes, intractable |
| Пронос Diarrhea | Відсутній Absent | Відсутній Absent | Відсутній або ймовірний Absent or probable | Ймовірний Probable |
| Головний біль Headache | Короткочасний Short | Помірний Moderate | Помірний Moderate | Інтенсивний Intensive |
| Свідомість Consciousness | Ясна Clear | Ясна Clear | Ясна Clear | Сплутана Confused |
| Температура тіла Body temperature | Нормальна Normal | Субфебрильна Subfebrile | Субфебрильна Subfebrile | Висока (38–39 °C) Febrile (38–39 °C) |
| Шкіра та слизові оболонки Skin and mucosa | Нормальна Normal | Незначна минуща гіперемія Slight transient hyperemia | Помірна минуща гіперемія Moderate transient hyperemia | Наявна транзиторна гіперемія Prolonged transient hyperemia |
| Тривалість первинної реакції Duration of primary reaction | Триває декілька годин Lasts several hours | До 1 доби Up to 1 day | До 2 діб Up to 2 days | Більше 2–3 діб More than 2–3 days |

навіть при дозах порядку 3–4 Гр може не виявлятися жодного симптому первинної реакції. В той же час, більш емоційні люди реагують на опромінення важче та триваліше. Спостереження за постраждалими внаслідок аварії на ЧАЕС показало, що частина пацієнтів без клінічних і гематологічних ознак ГПХ демонструвала прояви первинної реакції у вигляді нудоти, блювання, головного болю, загальної слабкості та навіть проносу.

Латентний період

Через 1–3 дні після опромінення симптоми первинної реакції зникають і самопочуття хворих покращується. Настає латентний період. Його тривалість залежить від ступеня тяжкості ГПХ і коливається в межах 8–30 днів.

У хворих зменшується загальна слабкість, зникає сонливість, проходить головний біль, підвищується апетит. Тільки у частини постраждалих зберігається підвищена пітливість, поганий апетит, незначна астения, деяка лабільність пульсу, артеріального тиску, іноді з тенденцією до підвищення останнього.

У випадках, коли доза опромінення дорівнює або перевищує епіляційну (близько 3 Гр), з 15-го дня у хворих виявляється і прогресує облісіння.

Більшість пацієнтів вже в перші дні після опромінення пред'являють скарги на біль у горлі при ковтанні, набряк ясен та язика. Ці симптоми проходять до кінця другого тижня при ГПХ I ст. тяжкості, але продовжуються при ГПХ II ст. та вище. Їх відносять до проявів ОФС.

У периферичній крові до 2–4-го дня захворювання кількість лейкоцитів зазвичай зменшується за рахунок зниження числа нейтрофілів (перше зниження). Лімфоцитопенія, що спостерігалася в ранні терміни, зберігається або навіть дещо прогресує. Починаючи з 6–10 дня число нейтрофілів у крові може збільшуватися. Цей феномен отримав назву «абортивний» підйом. Існує припущення, що механізм виникнення «абортивного» підйому обумовлений посиленням проліферативної активності міелоцитів і нормобластів кісткового мозку, що пережили опромінення, тобто клітин з обмеженими можливостями проліферації та самопідтримання пулу. Це протягом деякого часу стримує процес зниження нейтрофілів у периферичній крові. «Абортивний» підйом фактично не реєструється при дозах понад 4–5 Гр. Закінчення латентного періоду характеризується прогресуючою елімінацією нейтрофілів та тромбоцитів з периферич-

However, it should be noted that 5–7 % of people, even with doses of 3–4 Gy, may not show any symptoms of the primary reaction. At the same time, more emotional people react to exposure harder and longer. Observation of Chernobyl accident victims showed that some patients without clinical and hematological signs of ARS demonstrated the primary reaction in the form of nausea, vomiting, headache, general weakness and even diarrhea.

Latent period

In 1–3 days after irradiation, the symptoms of the initial reaction disappear and the patients' well-being improves. There is a latent period. Its duration depends on ARS severity and ranges from 8 to 30 days.

General weakness decreases, drowsiness and headache disappears, and appetite increases in patients. Only some of the victims have increased sweating, poor appetite, slight asthenia, some lability of pulse and blood pressure, sometimes with a tendency to increase the latter.

In cases where the radiation dose is equal to or exceeds the epilation dose (about 3 Gy), baldness develops and progresses in patients from the 15th day.

In the first days after radiation the most patients already complain of sore throat when swallowing, swelling of the gums and tongue. These symptoms pass by the end of the second week in case of ARS I degree, but continue with ARS II degree and above. They are classified as manifestations of OPS.

In the peripheral blood, by the 2nd–4th day of the disease, the number of leukocytes usually decreases due to number of neutrophils decrease (the first decrease). Lymphocytopenia, which was observed in the early stages, persists or even progresses somewhat. Starting from day 6–10, the number of neutrophils in the blood may increase. This phenomenon was called «abortive» rise. There is an assumption that the mechanism of the «abortive» rise is caused by increased proliferative activity of bone marrow myelocytes and normoblasts that have survived the irradiation, that is cells with limited possibilities of proliferation and self-maintenance of the pool. This, for some time, restrains the process of reducing neutrophils in the peripheral blood. «Abortive» rise is actually not registered at doses over 4–5 Gy. The end of the latent period is characterized by the progressive elimination of neutrophils and platelets from the peripheral blood. Any significant

Таблиця 2
Діагностика ступеня тяжкості ГПХ в латентному періоді

Table 2
Diagnosis of ARS severity in the latent period

| Показник Indices | Ступінь тяжкості ГПХ / ARS degree | | | |
|---|-----------------------------------|---|---|--|
| | I | II | III | IV |
| Лімфоцити периферичної крові на 3–6-ту добу, $10^9/\text{л}$ Peripheral blood lymphocytes on the 3 rd –6 th day, $10^9/\text{l}$ | 1,0–0,6 | 0,5–0,3 | 0,2–0,1 | 0,1 і нижче / and less |
| Лейкоцити периферичної крові на 8–9-ту добу, $10^9/\text{л}$ Peripheral blood leukocytes on the 8 th –9 th day, $10^9/\text{l}$ | 4,0–3,0 | 2,9–2,0 | 1,9–0,5 | 0,5 і нижче / and less |
| Пронос, який починається з 7–9-ї доби Diarrhea that starts from 7–9 days | Відсутній Absent | Відсутній Absent | Відсутній Absent | Присутній Present |
| Епіляція, час початку Epilation, start time | Непомітна Invisible | Може бути на 15–20-ту добу It can be on the 15 th –20 th day | У більшості на 10–15-ту добу In most cases on the 10 th –15 th day | У більшості на 7–10-ту добу In most cases, on the 7 th –10 th day |
| Тривалість латентного періоду Duration of the latent period | 28–30 днів 28–30 days | 15–25 днів 15–25 days | 8–17 днів 8–17 days | Відсутній або менше 6–8 днів Absent or less than 6–8 days |

ної крові. Будь-яких істотних змін у складі червоної крові, крім ретикулоцитопенії, у цьому періоді, як правило, не спостерігається.

Як і в період первинної реакції, клінічні та гематологічні показники латентного періоду використовують для оцінки ступеня тяжкості ГПХ (табл. 2). До перших відносять епіляцію та пронос, до других – вміст лімфоцитів на 3–6-ту добу після опромінення, а гранулоцитів – на 8–9-ту добу. Однак, слід врахувати, що прогнозування тяжкості захворювання, засноване на даних критеріях, має лише орієнтовний характер, оскільки не може зрівнятися за точністю з критеріями періоду розпалу ГПХ, і тому служить для корекції тактики лікування, обраної на підставі симптомів первинної реакції.

Період розпалу

Перехід від латентного періоду до періоду виражених клінічних проявів у діапазоні доз 1–10 Гр визначається досить чітко за провідним патогенетичним механізмом і обумовленим ним клінічним синдромом глибокого ураження системи кровотворення. З ним пов'язані і пригнічення імунітету, і виявлення геморагічного синдрому, вираженість яких може стати несумісною з нормальною життєдіяльністю організму.

До кінця прихованого періоду захворювання самопочуття хворих різко погіршується: наростає загальна слабкість, погіршується апетит, підвищується температура тіла, з'являються зміни на шкірі. Вираженість температурної реакції залежить від тяжкості

changes in red blood, except for reticulocytopenia, are usually not observed during this period.

As in the period of primary reaction, clinical and hematological indicators of the latent period are used to assess the ARS severity (Table 2). The former include epilation and diarrhea, and the latter include the lymphocytes count on 3rd–6th days after irradiation, and granulocytes on 8th–9th days. However, it should be taken into account that the prediction of the disease severity that based on these criteria is only indicative, as it cannot be compared in accuracy with the criteria of ARS manifestation period, and therefore serves to correct the treatment tactics that chosen on the basis of primary reaction symptoms.

Manifestation period

In the dose range of 1–10 Gy the transition from the latent period to the period of apparent clinical manifestations is determined quite clearly by the leading pathogenetic mechanism and the resulting clinical syndrome of deep damage to the hematopoietic system. It is associated with the suppression of immunity and the detection of hemorrhagic syndrome, the severity of which may become incompatible with the normal functioning of the body.

By the end of ARS latent period, patient's well-being deteriorates sharply: general weakness increases, appetite worsens, body temperature rises, skin changes appear. The intensity of the temperature reaction depends on the severity of radia-

променевого ураження та варіює від нетривалого субфебрилітету при ГПХ II ст. до гектичної лихоманки (38–40 °C) у хворих на ГПХ IV ст., при цьому клінічна картина нагадує таку при сепсисі.

Шкірні покриви при ГПХ I ст. зазвичай залишаються чистими, але в деяких хворих можуть з'являтися петехіальні висипання, на кшталт тромбоцитопенічної пурпури, які при ГПХ II ст. і, особливо, III–IV ст. тяжкості розташовуються групами, мають схильність до злиття у крововиливи великих розмірів.

Якщо у хворих на ГПХ I ст. симптоми променевого стоматиту, або ОФС, проходять ще в латентному періоді, то при ГПХ II–III ст. їх максимальна вираженість припадає на період розпалу. Ясна набувають перламутрового кольору, стають набряклими, розпушеними і кровоточать при найменшому тиску на них; на слизовій щік, твердого та м'якого піднебіння з'являються крововиливи та ерозії.

Розрізняють чотири ступені тяжкості ОФС:

- I ст. – десквамаційний набряковий мукозит. Характерний для ГПХ I–II ст. тяжкості;
- II ст. – ерозивний мукозит. Найчастіше спостерігається у хворих на ГПХ II–III ст. тяжкості;
- III ст. – виразковий мукозит. Може розвинути у хворих на ГПХ III ст., особливо якщо ділянка голови зазнала дещо більшого радіаційного впливу, проте частіше відзначається при ГПХ IV ст. або за кишкової форми ГПХ.
- IV ст. – некротичний мукозит. Глибокий некроз м'язової пластинки з набряком є результатом нерівномірного опромінення, коли ділянка голови отримує таку дозу опромінення, яка, будучи рівномірно розподіленою по всьому тілу, призвела б до швидкої смерті пацієнта від токсемії або ураження центральної нервової системи.

Поряд з явищами ОФС, у хворих на ГПХ можуть спостерігатися ознаки бактеріального ураження мигдаликів (так звана, агранулоцитарна ангіна) умовно-патогенними мікроорганізмами аутофлори та флори навколишнього середовища.

Пулс частішає паралельно до підвищення температури. Артеріальний тиск, особливо діастолічний, знижується. При аускультатії вислуховуються приглушені серцеві тони. При тяжкому клінічному перебігу ГПХ на електрокардіограмах відзначаються ознаки дистрофії міокарда, зумовлені, перш за все, токсемією та електролітними порушеннями при значній втраті рідини (блювання, пронос, тривала лихоманка).

Неврологічна симптоматика у тяжких випадках ГПХ є неспецифічною і з'являється внаслідок за-

радиаційного пошкодження і варіює від короткотривалого субфебрилітету при ГПХ II ст. до гектичної лихоманки (38–40 °C) у хворих на ГПХ IV ст., при цьому клінічна картина нагадує таку при сепсисі.

Шкірні покриви при ГПХ I ст. зазвичай залишаються чистими, але в деяких хворих можуть з'являтися петехіальні висипання, на кшталт тромбоцитопенічної пурпури, які при ГПХ II ст. і, особливо, III–IV ст. тяжкості розташовуються групами, мають схильність до злиття у крововиливи великих розмірів.

Симптоми радіаційного стоматиту або ОФС у хворих на ГПХ I ст. зустрічаються навіть у латентному періоді, тоді як при ГПХ II–III ст. їх максимальна вираженість припадає на період розпалу. Ясна набувають перламутрового кольору, стають набряклими, розпушеними і кровоточать при найменшому тиску на них; на слизовій щік, твердого та м'якого піднебіння з'являються крововиливи та ерозії.

Важко сказати, чи є чотири ступені тяжкості ОФС:

- I ст. – десквамаційний набряковий мукозит. Характерний для ГПХ I–II ст. тяжкості;
- II ст. – ерозивний мукозит. Найчастіше спостерігається у хворих на ГПХ II–III ст. тяжкості;
- III ст. – виразковий мукозит. Може розвинути у хворих на ГПХ III ст., особливо якщо ділянка голови зазнала дещо більшого радіаційного впливу, проте частіше відзначається при ГПХ IV ст. або за кишкової форми ГПХ.
- IV ст. – некротичний мукозит. Глибокий некроз м'язової пластинки з набряком є результатом нерівномірного опромінення, коли ділянка голови отримує таку дозу опромінення, яка, будучи рівномірно розподіленою по всьому тілу, призвела б до швидкої смерті пацієнта від токсемії або ураження центральної нервової системи.

Поряд з явищами ОФС, у хворих на ГПХ можуть спостерігатися ознаки бактеріального ураження мигдаликів (так звана, агранулоцитарна ангіна) умовно-патогенними мікроорганізмами аутофлори та флори навколишнього середовища.

Пулс частішає паралельно до підвищення температури. Артеріальний тиск, особливо діастолічний, знижується. При аускультатії вислуховуються приглушені серцеві тони. При тяжкому клінічному перебігу ГПХ на електрокардіограмах відзначаються ознаки дистрофії міокарда, зумовлені, перш за все, токсемією та електролітними порушеннями при значній втраті рідини (блювання, пронос, тривала лихоманка).

Неврологічна симптоматика у тяжких випадках ГПХ є неспецифічною і з'являється внаслідок за-

гальної інфекції, інтоксикації та анемії. Тонус м'язів поступово знижується. Сухожилльні та періостальні рефлекси, як правило, високі, з наявністю непостійної асиметрії. Можуть спостерігатись патологічні рефлекси. Зміни психіки, якщо вони виникають, є типовими для інфекційного або токсичного делірію. У випадках вкрай тяжкої ГПХ свідомість хворих може бути плуваною, з'являються менінгеальні симптоми різної виразності, а в термінальній стадії розвивається інтоксикаційна та гіпоксемічна енцефалопатія з ознаками набряку мозку.

Розвиток клінічної симптоматики періоду розпалу захворювання збігається за часом з початком критичної нейтропенії (агранулоцитозу) та тромбоцитопенії. В периферичній крові відбувається друге різке зменшення вмісту лейкоцитів, обумовлене переважно падінням числа нейтрофілів. У найважчих випадках вони повністю зникають з циркулюючої крові. Основними елементами лейкоцитарної формули залишаються лімфоцити та моноцити. В нейтрофілах, що збереглися, відзначається токсична зернистість. У периферичній крові можуть з'являтися плазматичні та ретикулярні клітини. Час появи та тривалість нейтропенії і тромбоцитопенії є дуже показовими для оцінки тяжкості захворювання. У найбільш тяжко хворих тромбоцити повністю зникають з периферичної крові, що супроводжується значним уповільненням згортання крові та порушенням ретракції кров'яного згустку.

При ГПХ I–II ст. тяжкості може спостерігатися зниження вмісту еритроцитів в циркулюючій крові, тоді як ГПХ III–IV ст. характеризується наявністю вираженої анемії, анізоцитозом еритроцитів та відсутністю ретикулоцитів.

Основною загрозою для життя хворих у цей час є виникнення інфекційних ускладнень та крововиливів, або масивних кровотеч, в життєво важливі органи. Розвиток інфекційних ускладнень у цьому періоді слід вважати характерним для тяжких променевих уражень. Найбільше значення у виникненні цих ускладнень слід надавати інфекційному процесу, що розвивається за типом аутоінфекції і набуває патогенного значення у зв'язку з різко вираженим пригніченням кровотворення та падінням загальної імунобіологічної реактивності організму. В клінічному відношенні перебіг бактеріально-вірусної інфекції нагадує пневмонію, септицемію, появу герпесу.

Крововиливи можуть спостерігатися як у шкіру і підшкірну клітковину, так і в слизові оболонки шлунково-кишкового тракту, дихальних, сечовивідних шляхів, у м'язі серця, мозок та інші органи і тка-

gradually decreases. Tendon and periosteal reflexes are usually high, with intermittent asymmetry. Pathological reflexes may be observed. Psychic changes, if they occur, are typical of infectious or toxic delirium. In cases of extremely severe ARS, patients' consciousness may be confusional, meningial symptoms of varying severity appear, and in the terminal stage, intoxication and hypoxemic encephalopathy with signs of cerebral edema develop.

The development of clinical symptoms during the manifestation period coincides in time with the onset of critical neutropenia (agranulocytosis) and thrombocytopenia. In the peripheral blood, there is a second sharp decrease of leukocytes count caused mainly by a drop of neutrophils number. In the most severe cases, they completely disappear from the peripheral blood. Lymphocytes and monocytes remain the main elements of the leukocyte formula. In the preserved neutrophils, toxic granularity is noted. Plasma and reticular cells may appear in the peripheral blood. The time of appearance and duration of neutropenia and thrombocytopenia are very indicative for assessing the disease severity. In the most severely sick patients, platelets completely disappear from the peripheral blood, which is accompanied by a significant slowing of blood coagulation and impaired retraction of the blood clot.

At ARS I–II degree a decrease of erythrocytes content in the circulating blood can be observed, while ARS III–IV degree characterized by the presence of pronounced anemia, anisocytosis of erythrocytes and the absence of reticulocytes.

The occurrence of infectious complications and hemorrhages, or massive bleeding in vital organs are the main threat for patients' life at this time. The development of infectious complications during this period should be considered as characteristic of severe radiation injuries. The greatest importance in the occurrence of these complications should be given to the infectious process, which develops according to the type of autoinfection and acquires pathogenic significance in connection with the marked inhibition of hematopoiesis and a drop in the general immunobiological reactivity of the body. Clinically, a bacterial-viral infection takes the form of pneumonia, septicemia, and the appearance of herpes.

Hemorrhages can be observed both in the skin and subcutaneous tissue, and in the mucous membranes of the gastrointestinal tract, respiratory and urinary tracts, in the heart muscle, brain and other

нини. Визначення локалізації крововиливів у мозок на тлі загальної тяжкості стану хворих і попереднього наростання набряку та набухання мозку становить іноді значні труднощі навіть за наявності, здавалося б, чітких осередкових неврологічних симптомів.

Зміни в системі гемопоезу залежать від дози опромінення і тяжкості захворювання. Перші ознаки відновлення спостерігаються вже відносно рано та виявляються насамперед у лімфоїдній тканині. В період, коли лімфоцитопенія ще різко виражена, у лімфатичних вузлах і селезінці з'являються лімфобласти та молоді лімфоцити. Разом з тим, повна репарація лімфоїдній тканині відбувається повільно і тому кількість лімфоцитів у периферичній крові тривалий час тримається на низькому рівні. При більш тяжкому ураженні регенерація може мати спочатку дещо спотворений характер. У випадках, що закінчуються смертю, ознак відновлення іноді не вдається відзначити протягом захворювання. При легшому ураженні регенерація відновлюється досить швидко.

В таблиці 3 подано поєднання синдромів при ГПХ різного ступеня тяжкості.

Зміни в кістковому мозку після опромінення можна характеризувати чотирма періодами, що послідовно змінюються, яким відповідає певна морфологічна картина:

► **Фаза дегенеративно-некротичних змін.** Характеризується дезорганізацією структури кісткового мозку, спустошенням кровотворної тканини, розширенням кістковомозкових синусів, геморагією. Загальна кількість клітин за даними трепанобіопсії через добу після опромінення знижується відповідно до дози: 1–2 Гр – на 10–20 %, 3–4 Гр – на 25–30 %, 5–7 Гр – на 50–60 %, 8–10 Гр – на 80–85%. Протягом 1–2 діб макрофаги практично повністю видаляють усі про-

organs and tissues. It is significantly difficult to determine the localization of hemorrhages in the brain against the background of the general a patient's severe condition and preceding brain edema, even in the presence of seemingly clear focal neurological symptoms.

Changes in the hematopoietic system depend on the radiation dose and ARS severity. The first signs of recovery are observed relatively early and appear primarily in the lymphoid tissue. In the period when lymphocytopenia is still sharply expressed, lymphoblasts and young lymphocytes appear in the lymph nodes and spleen. However, complete repair of lymphoid tissue is carried out slowly, and therefore the number of lymphocytes in the peripheral blood remains at a low level for a long time. With a more severe injury, regeneration may initially have a somewhat distorted character. In cases ending in death, signs of recovery can sometimes not be noted during the course of the disease. With a lighter injury, regeneration is restored quite quickly.

Table 3 presents a combination of ARS different syndromes depended on of its severity.

Changes in the bone marrow after irradiation can be characterized by four successively periods, which correspond to a certain morphological pattern:

► **Phase of degenerative-necrotic changes.** It is characterized by disorganization of the bone marrow structure, devastation of hematopoietic tissue, expansion of bone marrow sinuses, and hemorrhage. The total number of cells according to trepanobiopsy data one day after irradiation decreases according to the dose: 1–2 Gy – by 10–20 %, 3–4 Gy – by 25–30 %, 5–7 Gy – by 50–60 %, 8–10 Gy – by 80–85 %. Within 1–2

Таблиця 3

Типова ГПХ: поєднання синдромів та їх виразність

Table 3

Typical ARS: combination of syndromes and their expressiveness

| Доза, Гр Dose, Gy | Ступінь ГПХ ARS degree | Ступінь тяжкості ГПХ / ARS degree | | | |
|----------------------|---------------------------|-----------------------------------|---|--|---------------------|
| | | КМС / BMS | ОФС / OPS | КС / IS | Шкірний / SS |
| 1–2 1–2 | I | Легкий Mild | Відсутній або легкий Absent or mild | Відсутній Absent | Відсутній Absent |
| 2–4 2–4 | II | Середньої тяжкості Moderate | Легкий Mild | Відсутній Absent | Відсутній Absent |
| 4–6 4–6 | III | Тяжкий Severe | Легкий – помірний Mild or moderate | Відсутній або легкий Absent or mild | Відсутній Absent |
| 6–10 6–10 | IV | Вкрай тяжкий Extremely severe | Помірний – тяжкий Moderate or severe | Помірний Moderate | Легкий Mild |

дукти некрозу. Через добу після опромінення в кістковому мозку визначається 3-кратне збільшення гістіоцитарних, макрофагальних та стромальних елементів.

► **Фаза стабілізації.** Характеризується деяким збільшенням кількості нейтрофілів і тромбоцитів у периферичній крові за рахунок потенціалу збережених клітин пулу кісткового мозку, що діляться-дозрівають. Ознаки істинної регенерації кровотворної тканини виявляються на 4–6-ту добу після променевого впливу як появи клонів недиференційованих клітин. Незалежно від рівня рівномірності опромінення окремих ділянок кісткового мозку, загальна кількість недиференційованих клітин збільшується в часі і досягає максимуму приблизно до 14–20-ї доби після опромінення.

► **Фаза вираженої аплазії.** Характеризується наявністю клонів недиференційованих клітин у кістковому мозку, ознаками набряку та гіперемії паренхіми, наростаючою жировою атрофією і цитопенією, які зберігаються. У пунктатах кісткового мозку в цей період переважають лімфоцити, моноцити, плазматичні клітини. До кінця періоду відзначається зменшення числа недиференційованих клітин за рахунок вступу їх на шлях диференціації. Виявляється виражена осередковість у відновленні росткового кровотворення.

► **Фаза регенерації.** Визначається числом стовбурових клітин, що збереглися, і темпом їхньої проліферації. Фаза відновлення починається тим раніше, чим вище доза опромінення. Це залежить насамперед від того, що стовбурова кровотворна клітина ділиться в максимально можливому темпі і по досягненню певного рівня відбувається процес комітації. Відновлення росткового кровотворення у кістковому мозку приблизно на один тиждень передує нормалізації показників периферичної крові.

Про початок регенерації можуть свідчити поява або значне збільшення в периферичній крові кількості ретикулоцитів, а також зростання кількості лейкоцитів з наявністю різкого лівого зсуву аж до мієлобластів.

Крім зазначених вище змін, в картині крові у тяжко хворих в період розпаду захворювання спостерігаються гіпопротеїнемія та гіпоальбумінемія, а також незначне підвищення вмісту залишкового азоту і зниження кількості хлоридів крові.

Гематологічні та клінічні показники періоду розпаду ГПХ є найбільш надійними критеріями визначення ступеня тяжкості ГПХ (табл. 4).

days, macrophages almost completely remove all products of necrosis. One day after irradiation, a 3-fold increase in histiocytic, macrophage and stromal elements is determined in the bone marrow.

► **Stabilization phase.** It is characterized by some increase in neutrophils and platelets in the peripheral blood due to preserved cells in bone marrow pool, dividing and maturing. Signs of true regeneration of hematopoietic tissue appear 4–6 days after radiation exposure as the appearance of undifferentiated cells clones. The total number of undifferentiated cells increases over time and reaches a maximum approximately 14–20 days after irradiation. It happens regardless of how irradiation was uniformly distributed on bone marrow individual areas.

► **Phase of pronounced aplasia.** It is characterized by the presence of clones having undifferentiated cells in bone marrow, by edema and hyperemia of parenchyma, increasing fatty atrophy and persistent cytopenia. During this period, lymphocytes, monocytes, and plasma cells predominate in the bone marrow punctate. By the end of the period, there is a decrease in the number of undifferentiated cells due to their entry into the path of differentiation. There is a pronounced focality in the restoration of germ hematopoiesis.

► **Regeneration phase.** It is determined by the number of surviving stem cells and the rate of their proliferation. The recovery phase begins earlier, the higher the radiation dose. This depends primarily on the fact that the stem hematopoietic cell divides at the maximum possible rate and upon reaching a certain level, the process of comitation occurs. The recovery of germinal hematopoiesis in the bone marrow precedes the normalization of peripheral blood parameters by approximately a week.

The beginning of regeneration can be indicated by the appearance or a significant increase in the number of reticulocytes in the peripheral blood, as well as an increase in the number of leukocytes with a sharp left shift up to myeloblasts.

In addition to the above-mentioned changes, hypoproteinemia and hypoalbuminemia, as well as a slight increase in the residual nitrogen content and a decrease in the amount of blood chloride, are observed in the blood picture of seriously sick patients during the disease manifestation.

Hematological and clinical indicators in the period ARS manifestation are the most reliable criteria for determining ARS degree of severity (Table 4).

Таблиця 4
Діагностика ступеня тяжкості ГПХ у період розпалу

Table 4
Diagnostics of the degree of severity of ARS during the manifestation period

| Показник Indices | Ступінь тяжкості ГПХ / ARS degree | | | |
|---|--|---|---|---|
| | I | II | III | IV |
| Клінічні прояви Clinical signs | Астенія Asthenia | Інфекційні ускладнення, кровоточивість, епіляція Infectious complications, bleeding, epilation | Інфекційні ускладнення, кровоточивість, епіляція Infectious complications, bleeding, epilation | Загальна інтоксикація, лихоманка, кс, гіпотонія General intoxication, fever, is, hypotension |
| Лейкоцити периферичної крові, $10^9/\text{л}$ Leukocytes of peripheral blood, $10^9/\text{l}$ | 3,0–1,5 | 1,5–0,5 | 0,5–0,1 | < 0,5 або пацієнт помирає раніше < 0.5 or the patient dies earlier |
| Тромбоцити периферичної крові, $10^9/\text{л}$ Thrombocytes of peripheral blood, $10^9/\text{l}$ | 100–60 | 50–30 | Нижче 30 < 30 | < 20 або пацієнт помирає раніше < 20 or the patient dies earlier |
| Початок агранулоцитозу Beginning of agranulocytosis | Відсутній Absent | 20–30-та доба 20 th –30 th day | 8–20-та доба 8 th –20 th day | 6–8-ма доба 6 th –8 th day |
| Початок тромбоцитопенії Beginning of thrombocytopenia | Відсутня або на 25–28-ту добу Absent or on 25 th –28 th day | 17–24-та доба 17 th –24 th day | 10–16-та доба 10 th –16 th day | До 10-ї доби Before 10 th day |
| ШОЕ, мм/год ESR, mm/h | 10–25 | 25–40 | 40–80 | 60–80 |

Період відновлення

Період безпосереднього відновлення зазвичай триває 4–8 тижнів, протягом яких процеси репарації в системі гемопоезу хоч і не завершуються повністю, але досягають такого рівня функціональної активності, який дозволяє говорити про клінічне одужання від ГПХ.

Початок періоду відновлення збігається з нормалізацією температури. Одночасно покращується загальне самопочуття, з'являється апетит, нормалізується сон, зменшується загальна слабкість. Хворі значно додають у масі тіла, за винятком тяжко уражених, в яких відновлення маси тіла настає значно пізніше. набряклість, розпушеність та кровоточивість ясен значно зменшуються і поступово повністю зникають.

Петехіальна висипка блідне і потім повністю зникає. Волосся, що залишилося, тьмяніє, стає сухим, ламким, ріст нового волосся на місці облісіння відновлюється дещо пізніше (на 3–4-му місяці від моменту опромінення), при цьому іноді змінюється колір волосся і ступінь його кучерявості. Якщо доза опромінення була вищою 7 Гр, то алопеція матиме незворотний характер.

Recovery period

The immediate recovery period usually lasts 4–8 weeks, during which the repair processes in hematopoietic system although are not completely finished but reach such a level of functional activity that allows us to talk about clinical recovery from ARS.

The beginning of the recovery period coincides with the normalization of the temperature. At the same time, general well-being improves, appetite appears, sleep normalizes, general weakness decreases. Patients significantly gain weight, with the exception of severely affected patients, in whom weight recovery occurs much later. Swelling, looseness and bleeding gums are significantly reduced and gradually disappear completely.

The petechial rash turns pale and then disappears completely. The remaining hair fades, becomes dry, brittle, the growth of new hair at the place of baldness is restored somewhat later (3–4 months from the moment of irradiation), while sometimes the hair color and the degree of curliness change. If the radiation dose was higher than 7 Gy, the alopecia will be irreversible.

Пульс знижується до норми, хоч і залишається значна його лабільність, що виявляється при фізичному навантаженні. Систолічний артеріальний тиск, як правило, вирівнюється, часто може зберігатися протягом тривалого часу помірна гіпотензія. Тони серця стають яснішими.

Диспепсичних явищ в період відновлення, як правило, не спостерігається, хоча на його початку ще можуть мати місце зниження апетиту, непостійні тупі болі в животі та наявність помірної хворобливості під час пальпації товстого кишечника.

Наприкінці періоду розпалу захворювання та початку відновлення спостерігається поступове відновлення показників периферичної крові: збільшується кількість ретикулоцитів, лейкоцитів (насамперед, нейтрофільних), тромбоцитів та еритроцитів, проте їх кількість може так і не досягти нижньої межі нормативних значень.

ЛІКУВАННЯ

Період первинної реакції

Купірування блювання. При кістковомозковій формі ГПХ I ст. тяжкості для усунення нудоти та запобігання блюванню достатньо призначити *per os* або внутрішньом'язово (в/м) блокатор допамінових та серотонінових рецепторів метоклопрамід¹ (церукал). При ГПХ II ст. та III ст. тяжкості вводять парентерально метоклопрамід або більш ефективні високо-селективні антагоністи 5-HT₃ (серотонінових) рецепторів ондансетрон та тропісетрон. При ГПХ IV ст. тяжкості, коли блювання має нестримний характер і супроводжується болем у животі, вираженою астеною або, навпаки, психомоторним збудженням, доцільно розпочинати лікування з в/м або внутрішньовенним (в/в) введенням нейролептика хлорпромазину (аміназин).

За наявності у потерпілого виразки для усунення блювання можна застосовувати підшкірно (п/ш) атропіну сульфат або платифіліну гідротартрат. Ці препарати в комбінації зі спазмолітиками (дротаверин) також рекомендується призначати при кишковій коліці з проносом у хворих на ГПХ III–IV ст. тяжкості.

Корекція гемодинамічних порушень. Явища гострої недостатності периферичного кровообігу, аж до розвитку колапсу, можуть спостерігатися при ГПХ IV ст. тяжкості. Якщо пацієнт має захворювання серцево-судинної системи, гемодинамічні порушення можуть розвинутиися і при більш легкому перебігу ГПХ.

The pulse decreases to normal, although its lability remains significant, which is manifested during physical exertion. Systolic blood pressure, as a rule, is equalized, moderate hypotension can often persist for a long time. The tones of the heart become clearer.

As a rule, dyspeptic phenomena are not observed during the recovery period, although at its beginning there may still be a decrease in appetite, intermittent dull pains in the abdomen and the presence of moderate pain during palpation of the colon.

At the end of manifestation period and the beginning of recovery, a gradual recovery of peripheral blood parameters is observed: the number of reticulocytes, leukocytes (primarily neutrophils), platelets and erythrocytes increases, but their number may not reach the lower limit of normative values.

TREATMENT

Primary reaction

Vomiting relief. To eliminate nausea and prevent vomiting, it is enough to prescribe *per os* or intramuscular (*im*) metoclopramide¹ (Cerucal) as dopamine and serotonin receptor blocker if bone marrow form of ARS I degree. At ARS II and III grade it is necessary to inject parenterally metoclopramide or the more effective ondansetron and tropisetron as highly selective 5-HT₃ (serotonin) receptor antagonists. At ARS IV degree, when vomiting is violent and is accompanied by abdominal pain, pronounced asthenia or, on the contrary, psychomotor excitement, it is advisable to start treatment with intramuscular or intravenous (*iv*) administration of chlorpromazine (Aminazine) as neuroleptic.

If the victim has an ulcer then atropine sulfate or platyphylline hydrotartrate can be used subcutaneously (*sc*) to eliminate vomiting. These drugs in combination with antispasmodics drotaverin are also recommended to be prescribed for intestinal colic with diarrhea in patients with ARS III–IV degree.

Correction of hemodynamic disorders. Phenomena of acute insufficiency of peripheral blood circulation, up to the development of collapse, can be observed in ARS IV degree. If the patient has diseases of the cardiovascular system, hemodynamic disturbances may develop even with a milder course of ARS.

¹В дужках наводиться найбільш поширена комерційна назва препарату.
Прим. авт.

¹The most common commercial name of a drug is given in parentheses.
Author's note.

Для запобігання розвитку колапсу показано призначення нікетаміду (кордіамін-Здоров'я) або сульфокамфокаїну в/м або п/ш. При колаптоїдному стані вводять фенілефрин (мезатон), а у разі розвитку серцевої недостатності в осіб з кардіальною патологією в анамнезі – серцеві глікозиди.

Дезінтоксикаційна та замісна терапія. З метою боротьби з інтоксикацією, спричиненою масивним клітинним розпадом, і відновлення водно-електролітного балансу при багаторазовому блюванні проводять інфузійну терапію з використанням сольових розчинів (Рінгера лактату або Гартмана), реосорбілакту і 5 % розчину глюкози. В деяких випадках за показаннями проводиться форсований діурез з урахуванням показників гемодинаміки.

Хворим на ГПХ III та IV ст. показано парентеральне харчування. З цією метою використовують розчини, що містять амінокислоти та мікроелементи (амінол), а також жирові емульсії (ліпофундин МСТ/ЛСТ).

Токсемія та порушення мікроциркуляції в перші дні після опромінення частково пов'язані з активацією протеолітичних ферментів і розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Для запобігання зазначеним порушенням протягом перших 2–3 діб після опромінення при ГПХ II–IV ст. тяжкості показано введення інгібітора протеїназ апротиніну (котривен, гордокс) та низькомолекулярних гепаринів – еноксапарин (клексан, новопарин, фленокс) та надропарин (фраксипарин).

Гемопоетичний фактор росту. Для відновлення гемопоезу та корекції гранулоцитопенії пацієнтам із передбачуваною ГПХ III–IV ст. тяжкості в першу добу після опромінення необхідно розпочинати терапію філграстимом (грастим, зарсіо, теваграстим, філстим). Цей препарат є рекомбінантним гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (G-CSF), що стимулює утворення функціонально активних гранулоцитів та їх вихід у кров з кісткового мозку. Його вводять п/ш (основний шлях) або внутрішньом'язово щодня в дозі 10 мкг на кг маси тіла до відновлення рівня гранулоцитів вище $1,0 \times 10^9/\text{л}$, що зберігається мінімум протягом 2–3 днів. Тривалість лікування становить 10–27 днів.

Замість філграстиму можна використовувати препарат пегфілграстим. Його перша доза 6 мг вводиться якнайшвидше після передбачуваного або підтвердженого опромінення. Друга доза 6 мг вводиться через 1 тиждень після першої.

To prevent the development of collapse, the appointment of nicketamide (Cordiamine-Zdorovya) or sulfocamphocaine *im* or *sc* is indicated. Phenylephrine (Mezaton) is administered in case of a colaptoid condition, and in the case of heart failure in persons with a history of cardiac pathology cardiac glycosides are administered.

Detoxification and replacement therapy. In order to relieve intoxication caused by massive cell death and restore the water-electrolyte balance under repeated vomiting, infusion therapy is carried out using saline solutions (Ringer's lactate or Hartmann's), reosorbilact and 5 % glucose solution. In some cases forced diuresis is performed according to indications, taking into account hemodynamic state.

Parenteral nutrition is indicated for patients with ARS III and IV degree. For this purpose, solutions containing amino acids and trace elements (Aminol), as well as fat emulsions (Lipofundin MCT/LCT) are used.

Toxemia and microcirculation disorders in the first days after irradiation are partially associated with the activation of proteolytic enzymes and the development of disseminated intravascular coagulation syndrome. To prevent the mentioned violations during the first 2–3 days after irradiation with ARS II–IV degree development the administration of the proteinase inhibitor aprotinin (Kotriven, Gordox) and low molecular weight heparins as enoxaparin (Clexane, Novoparin, Flenox) and nadroparin (Fraxiparin) is shown.

Hematopoietic growth factor. For the restoration of hematopoiesis and correction of granulocytopenia in patients with presumed ARS III–IV degree it is necessary to start therapy with filgrastim (Grastim, Zarsio, Tévagrastim, Filstim) on the first day after irradiation. This drug is a recombinant granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), which stimulates the formation of functionally active granulocytes and their release into the blood from bone marrow. It is administered *sc* (the main route) or *im* daily at a dose of 10 μg per kg of body weight until the level of granulocytes is restored above $1.0 \times 10^9/\text{l}$, which is maintained for at least 2–3 days. The duration of treatment is 10–27 days.

Pegfilgrastim can be used instead of filgrastim. Its first dose of 6 mg is administered as soon as possible after suspected or confirmed radiation exposure. The second dose of 6 mg is administered a week after the first.

Латентний період

Після усунення симптомів первинної реакції основні зусилля медичного персоналу повинні бути спрямовані на запобігання патологічним станам, які можуть виникнути в період розпалу захворювання.

Як першочерговий захід слід здійснити санацію вогнищ хронічної інфекції: гнійно-запальних захворювань шкіри, порожнини рота, носоглотки (тонзиліт, риніт, синусит), вуха (зовнішній та середній отит), очей, сечостатевої, дихальної систем та ін. При необхідності до лікування хворих залучаються спеціалісти хірургічного профілю, стоматолог, дерматолог.

У хворих на ГПХ I–III ст. необхідно провести бактеріологічне дослідження матеріалу з вогнищ хронічної інфекції з визначенням чутливості мікрофлори до антибіотиків. Пацієнтам з ГПХ IV ст. антибактеріальну терапію слід призначати відразу після усунення симптомів первинної реакції.

В латентний період хворі на ГПХ I–III ст. тяжкості отримують седативні та антигістамінні препарати, аналгетики та полівітаміни. Виражені емоційні розлади та безсоння вимагають призначення анксиолітиків (фабомотизол, гідазепам, діазепам) та транквілізаторів (феназепам).

Період розпалу

Ізоляція хворих та створення асептичних умов. Пацієнтів з ГПХ II ст. тяжкості та вище поміщають у боксовані палати, де встановлені ультрафіолетові стерилізатори повітря. Ідеальними для пацієнтів з ГПХ III–IV ст. тяжкості є асептичні блоки з класом чистоти повітря 100.

Щоб звести до мінімуму імовірність інфекційних ускладнень в період розпалу захворювання, необхідне дотримання таких заходів:

- > санація медичного персоналу, який контактує з хворим;
- > використання персоналом при вході в палату стерильного халата, бахіл, маски та шапочки;
- > обробка рук розчином антисептика; використання одноразових медичних рукавичок перед виконанням медичних маніпуляцій;
- > парова обробка та стерилізація їжі;
- > щоденна зміна стерильної постільної білизни.

Антибактеріальна та антивірусна терапія. В період агранулоцитозу, як і при глибокій тромбоцитопенії, підшкірні та внутрішньом'язові ін'єкції скасовують; перевага надається внутрішньовенному введенню препарату через катетер.

Latent period

After eliminating the symptoms of the primary reaction, the main efforts of medical staff should be directed to the prevention of pathological conditions that may occur during the disease manifestation.

As a primary measure, remediation of chronic infection foci should be carried out: purulent-inflammatory diseases of the skin, oral cavity, nasopharynx (tonsillitis, rhinitis, sinusitis), ear (external and middle otitis), eyes, genitourinary, respiratory systems, etc. If necessary, surgical specialists, dentists, and dermatologists are involved in the treatment of patients.

In patients with ARS I–III degree it is necessary to carry out a bacteriological study of the materials from the foci of chronic infection to determine a microflora sensitivity to antibiotics. For patients with ARS IV degree antibacterial therapy should be prescribed immediately after the elimination of primary reaction symptoms.

In the latent period patients with ARS I–III degree should receive sedatives and antihistamines, analgesics and multivitamins. Pronounced emotional disorders and insomnia require the appointment of anxiolytics (fabomotizolum, gidazepam, diazepam) and tranquilizers (phenazepam).

Manifestation period

Isolation of patients and arrangement of aseptic conditions. Patients with ARS II–IV degree are placed in boxed wards where ultraviolet air sterilizers are installed. Aseptic blocks with air cleanliness class 100 are ideal for patients with ARS III–IV degree.

In order to minimize the likelihood of infectious complications during the disease manifestation it is necessary to keep the following measures:

- > sanitation of medical personnel that contact with the patient;
- > use of sterile hospital gowns, shoe covers, masks and caps by staff when entering the ward;
- > treatment of hands with an antiseptic solution; use of disposable medical gloves before performing medical manipulations;
- > steam treatment and food sterilization;
- > daily change of sterile bed linen.

Antibacterial and antiviral therapy. During the period of agranulocytosis, as well as with deep thrombocytopenia, subcutaneous and intramuscular injections are canceled; intravenous administration of the drug through a catheter is preferred.

Призначати емпіричну антибактеріальну терапію доцільно згідно з протоколом лікування «фебрильної нейтропенії». Цей протокол передбачає лікування інфекційних ускладнень у пацієнтів з ГПХ та виконується з урахуванням груп ризику. До групи низького ризику відносять хворих, у яких відсутні такі ознаки:

- рівень нейтрофілів нижче $1,0 \times 10^9/\text{л}$
- гемодинамічні порушення;
- органна недостатність;
- тяжкі поранення та інфекції м'яких тканин;
- пневмонія.

До групи високого ризику відносяться хворі, які мають один або більше перелічених факторів ризику. Слід зазначити, що агранулоцитоз буде присутній у 25 % з ГПХ II ст. та у 100 % постраждалих з ГПХ III–IV ст. Кандидатами на протимікробну терапію також є пацієнти з афебрильною нейтропенією з клінічними ознаками інфекції.

Емпірична схема антибактеріальної терапії препаратом з групи фторхінолонів III–IV покоління (левофлоксацин, моксифлоксацин) або напівсинтетичним пеніциліном амоксициліном у поєднанні з клавулановою кислотою (амоксиклав, амоксил-К) забезпечує широкий спектр охоплення грам-позитивних стрептококів і стафілококів, а також грамнегативних *Pseudomonas* и *Enterobacteriaceae* (National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice, 2023). Як варіант емпіричної антибіотикотерапії можна використовувати парентерально антибіотики широкого спектру дії з розширеною грамнегативною активністю –цефалоспорины III–IV поколінь (цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон, цефепім), захищені цефалоспорины (цефтазидем/авібактам), синтетичні карбапенеми (меропенем або іміпенем з циластатином натрію, препаратом, який блокує метаболізм антибіотика в нирках, що значно підвищує його концентрацію у сечовивідних шляхах) або напівсинтетичний пеніцилін широкого спектру дії піперацилін з тазобактамом, який є сульфоновим похідним триазоліметилпеніциланової кислоти, інгібітором багатьох Р-лактамаз. Комбінована антибіотикотерапія може включати також аміноглікозиди (амікацин, тобраміцин), трициклічні глікопептидні антибіотики (ванкоміцин) чи синтетичний антимікробний препарат класу оксазолідинонів лінезолід.

Для профілактики системної грибкової інфекції застосовується флуконазол. При резистентності кандид та розвитку системного аспергілозу призначається вориконазол на тривалий період.

Empiric antibacterial therapy should be prescribed according to the protocol for the treatment of febrile neutropenia. This protocol provides for the treatment of infectious complications in patients with ARS and is carried out taking into account risk groups. The low-risk group includes patients who do not have the following symptoms:

- level of neutrophils below $1.0 \times 10^9/\text{l}$
- hemodynamic disorders;
- organ failure;
- severe wounds and infections of soft tissues;
- pneumonia.

The high-risk group includes patients who have one or more of the listed risk factors. It should be noted that agranulocytosis will be present in 25 % of patients with ARS II degree and in 100 % of ones with ARS III–IV degree. Patients with afebrile neutropenia with clinical signs of infection are also candidates for antimicrobial therapy.

The empirical scheme of antibacterial therapy with a drug from the fluoroquinolones group of the III–IV generation (levofloxacin, moxifloxacin) or the semisynthetic penicillin amoxicillin in combination with clavulanic acid (Amoxiclav, Amoxil-K) provides a wide range of coverage of gram-positive streptococci and staphylococci, as well as gram-negative *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae* (National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice, 2023). As an alternative to empirical antibiotic therapy, broad-spectrum antibiotics with extended gram-negative activity can be used parenterally. It is cephalosporins of the III–IV generations (Ceftriaxone, Ceftazidime, Cefoperazone, Cefepime), protected cephalosporins (Ceftazidime/Avibactam), synthetic carbapenems (Meropenem or Imipenem with Cilastatin sodium, the drug, which blocks the metabolism of the antibiotic in the kidneys, that significantly increases its concentration in the urinary tract) or the semi-synthetic broad-spectrum penicillin Piperacillin with Tazobactam, which is a sulfone derivative of triazolylmethylpenicilanic acid, an inhibitor of many (3-lactamases. Combined antibiotic therapy may also include aminoglycosides (Amikacin, Tobramycin), tricyclic glycopeptide antibiotics (Vancomycin) or synthetic antimicrobial drug of the oxazolidinone class, Linezolid.

Fluconazole is used to prevent systemic fungal infection. With resistance of candida and the development of systemic aspergillosis, voriconazole is prescribed for a long period.

З метою лікування вірусної інфекції, зазвичай обумовленої вірусами групи герпесу, залежно від отриманого за результатами ПЛР-дослідження (полімеразна ланцюгова реакція) збудника використовують ацикловір, валцикловір, валганцикловір.

Ефективність емпіричної антибіотикотерапії оцінюють не раніше ніж через 48–72 години від її початку. Після отримання результатів бактеріологічного дослідження можлива зміна антибактеріальної терапії. Скасування антимікробного препарату можливе на 3–5-ту добу афебрильного періоду.

Гемотрансфузійна терапія. У пацієнтів з ГПХ III–IV ст. тяжкості при зниженні рівня тромбоцитів у периферичній крові до $20 \times 10^9/\text{л}$ виникає загроза розвитку спонтанного тромбоцитопенічного геморагічного синдрому. Хворим на ГПХ III ст. тяжкості достатньо провести 2–3 трансфузії тромбоцитарного концентрату, що містить від 2 до $2,8 \times 10^{11}$ тромбоцитів в 200 мл плазми. В пацієнтів з ГПХ IV ст. тяжкості глибока мієлодепресія потребує більш частих трансфузій тромбоконцентрату.

Помірна еритроцитопенія спостерігається вже при ГПХ I ст. тяжкості, тяжка анемія спостерігається тільки при ГПХ IV ст., рідше – ГПХ III ст. тяжкості. Показанням для введення еритроцитарної маси є рівень гемоглобіну 80 г/л і нижче за умови, що пацієнт не має порушення церебрального та коронарного кровообігу. Замість еритромаси можна використовувати еритроцитарний концентрат (показник гематокриту $0,85\text{--}0,95$).

Всі клітинні продукти повинні бути лейкоредуковані та опромінені до 25 Гр, щоб запобігти трансфузійній реакції «трансплантат проти господаря» у опроміненого (і, отже, імуносупресивного) пацієнта. Відомо, що лейкоредукція зменшує фебрильні негемолітичні реакції та імуносупресивні ефекти переливання крові. Крім того, лейкоредукція допомагає захистити від алоїмунізації тромбоцитів та зараження цитомегаловірусними інфекціями (J. K. Waselenko та співавт., 2004).

Дезінтоксикаційна терапія та харчування хворих таке саме, як описано для періоду первинної реакції та латентного періоду. Обсяг інфузії визначають з урахуванням ступеня тяжкості захворювання і показників гемодинаміки.

У хворих з тяжким та вкрай тяжким перебігом ГПХ показано проведення від 3 до 5 сеансів плазмаферезу (переважно мембранного плазмаферезу).

Лікування ОФС. При появі набряку слизової оболонки ротової порожнини рекомендують полоскання $0,5\text{--}2\%$ розчином гідрокарбонату натрію. Для запобі-

Acyclovir, Valciclovir, Valganciclovir are used to treat a viral infection, usually caused by viruses of herpes group, depending on the causative agent obtained by polymerase chain reaction.

The effectiveness of empiric antibiotic therapy is assessed no earlier than 48–72 hours after its initiation. After receiving the results of a bacteriological examination, it is possible to change antibacterial therapy. Cancellation of the antimicrobial drug is possible on the 3rd–5th day of the afebrile period.

Hemotransfusion therapy. When the level of platelets in the peripheral blood drops to $20 \times 10^9/\text{l}$ in patients with ARS III–IV degree, there is a threat of spontaneous thrombocytopenic hemorrhagic syndrome development. It is enough to carry out 2–3 transfusions of platelet concentrate containing from 2 to 2.8×10^{11} platelets in 200 ml of plasma for patients with ARS III degree. In patients with ARS IV degree myelosuppression requires more frequent transfusions of platelet concentrate.

Moderate erythrocytopenia is already observed in patients with ARS I degree. Severe anemia is observed only under ARS IV degree, less often in patients with ARS III degree. The indication for the introduction of erythrocyte mass is a hemoglobin level of 80 g/l and below, provided that the patient does not have a violation of cerebral and coronary blood circulation. Instead of erythrocyte mass, you can use erythrocyte concentrate (hematocrit index $0.85\text{--}0.95$).

All cellular products should be leukoreduced and irradiated to 25 Gy to prevent a graft-versus-host transfusion reaction in the irradiated (and therefore immunosuppressed) patient. Leukoreduction is known to reduce febrile nonhemolytic reactions and the immunosuppressive effects of blood transfusion. In addition, leukoreduction helps protect against platelet alloimmunization and cytomegalovirus infections (J. K. Waselenko et al., 2004).

Detoxification therapy and nutrition of patients are the same as described for the period of primary reaction and latent period. The volume of infusion is determined taking into account the severity of the disease and hemodynamic indicators.

In patients with severe and extremely severe ARS, 3 to 5 sessions of plasmapheresis (mainly membrane plasmapheresis) are indicated.

Treatment of OPS. When swelling of the mucous membrane of oral cavity appears, rinsing with a $0.5\text{--}2\%$ solution of sodium bicarbonate is recom-

гання бактеріальній інфекції при розпушенні та кровоточивості ясен, ерозивно-виразкових ураженнях призначають антисептичні та протимікробні препарати у розчинах для полоскань та у вигляді інгаляцій (ротокан, нітрофурал та ін.). Лікування продовжують до зникнення симптомів променевого стоматиту. У деяких випадках розвитку тяжкого ОФС при ГПХ I–II ст. тяжкості, коли немає необхідності переведення хворого на парентеральне харчування, доцільно здійснювати годування пацієнта через назогастральний зонд із застосуванням ферментних препаратів.

Трансплантація кісткового мозку при ГПХ є дискусійною темою. Існують як противники трансплантації СКК, так і обережні прибічники. Перші висувають такі аргументи проти: (1) оскільки ГПХ в переважній більшості випадків виникає внаслідок радіаційних аварій та інцидентів, то включається фактор часу – неможливість швидкого підбору максимально сумісного донорського кісткового мозку; (2) у хворих з вкрай тяжкою ГПХ, а саме вони розглядаються як кандидати для трансплантації кісткового мозку, ця процедура не знижує летальність, пов'язану з іншими токсичними ефектами, такими як опіки, ураження легень, шлунково-кишкового тракту та центральної нервової системи (R. P. Gale, 1987; R. P. Gale, Y. Reisner, 1988); (3) навіть при доборі максимально сумісного донора (наприклад, з числа родичів першої лінії) ризик смерті залишається високим, оскільки при трансплантації використовуються токсичні імуносупресори, може розвинути хвороба «трансплантат проти господаря» (GVHD) або інтерстиціальна пневмонія (A. Baranov та співавт., 1986; J.-C. Nenot, D. Thierry, 1995).

Деякі автори вважають, що лікування ГПХ потребує інноваційних підходів, до яких належить трансплантація мезенхімальних клітин. Вона може виявитися корисною для лікування в різних клінічних умовах, оскільки ці клітини безпосередньо доповнюють втрачені тканини, побічно створюючи мікросередовище, необхідне для регенерації тканин (R. Fukumoto, 2016). Існує і більш обережний підхід: терапія гемопоетичними стовбуровими клітинами може бути розглянута для пацієнтів, у яких двотижнева підтримуюча гематологічна терапія, включаючи цитокінову терапію і переливання крові, виявилася неефективною, і у яких є обмежене, потенційно виліковне ураження некровотворних систем організму (N. Dainiak та співавт., 2011).

Поділяючи ту чи іншу точку зору щодо трансплантації СКК, слід враховувати, що при масовому надходженні хворих на ГПХ використовувати цей метод лікування буде дуже важко.

To prevent bacterial infection in the case of loosening and bleeding gums, erosive-ulcerative lesions, antiseptic and antimicrobial drugs are prescribed in solutions for rinsing and in the form of inhalations (Rotokan, Nitrofur, etc.). Treatment is continued until the symptoms of radiation stomatitis disappear. In some cases of severe OPS under ARS I–II degree, when there is no need to transfer a patient to parenteral nutrition, it is advisable to feed the patient through a nasogastric tube with the use of enzyme preparations.

Bone marrow transplantation under ARS is a controversial topic. There are both opponents of HSC transplantation and cautious supporters. The first put forward the following arguments against: (1) since ARS in the vast majority of cases occurs as a result of radiation accidents and incidents, the time factor is included that is the impossibility of quickly selecting the most compatible donor bone marrow; (2) in patients with extremely severe ARS, who are considered as candidates for bone marrow transplantation, this procedure does not reduce the mortality associated with other toxic effects such as burns, lung, gastrointestinal tract and central nervous system damage (R. P. Gale, 1987; R. P. Gale, Y. Reisner, 1988); (3) even with the selection of the most compatible donor (for example, from among first-line relatives), the risk of death remains high, due to toxic immunosuppressants are used during transplantation, developing «graft-versus-host disease» (GVHD) or interstitial pneumonia may develop (A. Baranov et al., 1986; J.-C. Nenot, D. Thierry, 1995).

Some authors believe that the treatment of ARS requires innovative approaches, which include mesenchymal cell transplantation. It can be useful for treatment in various clinical conditions, as they directly replenish lost tissue, indirectly creating a microenvironment necessary for tissue regeneration (R. Fukumoto, 2016). There is also a more cautious approach: hematopoietic stem cell therapy may be considered for patients in whom 2 weeks of supportive hematological therapy, including cytokine therapy and blood transfusion, has been ineffective, and who have limited, potentially curable damage to the body's non-hematopoietic systems (N. Dainiak et al., 2011).

Dividing one or another point of view on HSC transplantation, it should be taken into account that with the mass influx of patients with ARS, it will be very difficult to use this method of treatment.

Період відновлення

При легких і середньотяжких ураженнях одужання зазвичай повне, хоча помірна астения може зберігатися довго, багато років після перенесеного тяжкого захворювання. Після усунення загрозливих для життя станів у стаціонарі постраждалі проходять реабілітацію в санаторно-курортних умовах.

Пацієнтам з вираженою втратою маси тіла для стимуляції анаболічних процесів призначають препарати з групи анаболічних стероїдів (метандієнон, нандролон). Доцільно в цей період призначати полівітамінні комплекси з мікроелементами.

У відновлювальному періоді ГПХ відпадає потреба у стерилізації їжі. До відновлення нормального функціонування травного тракту рекомендується дотримуватися дієти, яка характеризується підвищеною кількістю білків, що споживаються, переважно молочних, а також вітамінів і мінеральних речовин.

ПРОГНОЗ

Згідно з С. П. Ярмоненком та А. А. Вайнсоном (2004) після загального відносно рівномірного опромінення та розвитку ГПХ I ст. тяжкості прогнозується повне одужання в 100 % випадків, навіть за відсутності лікування. Такий самий прогноз для пацієнтів з ГПХ II ст., але вже за наявності кваліфікованого лікування. При ГПХ III ст. можливе одужання у 50–80 % людей за умови спеціалізованого лікування. Результатом ГПХ IV ст. можливе виживання 30–50 % пацієнтів, тільки при ранньому лікуванні у спеціалізованій клініці (А. К. Гуськова та ін., 1985).

Слід враховувати, що даний прогноз був зроблений в 1985 р. За минулий більш ніж 35-річний період медицина отримала нові фармакологічні засоби, які вже успішно застосовуються в гематології для відновлення гемопоєзу, лікування серцевої недостатності та антибактеріальної терапії, з'явилися більш точні та ефективні методи діагностики патологічних станів, що дає надію на успішне лікування пацієнтів з ГПХ III–IV ст. тяжкості. Прогноз для життя при кишковій, токсемічній і церебральній формах ГПХ, як і раніше, залишається вкрай негативним, без надії на виживання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Массовые радиационные поражения и вопросы организации медицинской помощи / А. К. Гуськова и др. М. : Медицина, 1987. 80 с.
2. Ярмоненко С. П., Вайнсон А. А. Радиобиология человека и животных. М. : Высшая школа, 2004. 549 с.

Recovery period

With mild and moderate lesions, recovery is usually complete, although moderate asthenia can persist for a long time, many years after a severe illness. After the elimination of life-threatening conditions in the hospital, the victims undergo rehabilitation in sanatorium-resort conditions.

For patients with severe weight loss there are prescribed drugs from the group of anabolic steroids (Methandienone, Nandrolone) to stimulate anabolic processes. It is advisable to prescribe multivitamin complexes with trace elements during this period.

In the recovery period of AES there is no need to sterilize food. Before restoring the normal functioning of the digestive tract, it is recommended to follow a diet characterized by an increased amount of consumed proteins, mainly dairy, as well as vitamins and minerals.

PROGNOSIS

According to S. P. Yarmonenko and A. A. Winson (2004), after general, relatively uniform exposure and development of ARS I degree it is predicted full recovery in 100% of cases, even in the absence of treatment. The same prognosis was done for patients with ARS II degree, but already in the presence of qualified treatment. Under ARS III degree the recovery is possible in 50–80% of people under the condition of specialized treatment. As a result of the ARS IV degree 30–50% of patients possibly survive only with early treatment in a specialized hospital (A. K. Guskova et al., 1985).

It should be taken into account that this forecast was made in 1985. In the past more than 35 years, medicine began to have new pharmacological agents, which are already successfully used in hematology for the restoration of hematopoiesis, the treatment of heart failure, and antibacterial therapy. There are worked out more accurate and effective methods of diagnosing pathological conditions, which gives hope for successful treatment of patients with ARS III–IV degree. The prognosis for life with intestinal, toxemic and cerebral forms of ARS, as before, remains extremely negative, without hope for survival.

REFERENCES

1. Guskova AK, Kharitonov W, Barabanova AV, et al. [Mass radiation damage and issues of medical care organization]. Moscow: Medicine; 1987. 80 p. Russian.
2. Yarmonenko SP, Winson AA. [Human and animal radiobiology]. Moscow: Vyshaya shkola; 2004. 549 p. Russian.

3. Bone marrow transplantation after the Chernobyl nuclear accident / A. Baranov, R. P. Gale, A. Guskova, E. Piatkin. *N. Engl. J. Med.* 1986. Vol. 321, no. 4. P. 205-212. doi: 10.1056/NEJM198907273210401.
4. First global consensus for evidence-based management of the hematopoietic syndrome resulting from exposure to ionizing radiation / N. Dainiak, R. N. Gent, Z. Carr et al. *Disaster Med. Public Health Prep.* 2011. Vol. 5, no. 3. P. 202-212.
5. Fukumoto R. Mesenchymal stem cell therapy for acute radiation syndrome. *Mil. Med. Res.* 2016. Vol. 3. P. 17. doi: 10.1186/s40779-016-0086-1.
6. Gale R. P. The role of bone marrow transplantation following nuclear accident. *Bone Marrow Transplant.* 1987. Vol. 2, no. 1. P. 1-6.
7. Gale R. P., Reisner Y. The role of bone-marrow transplants after nuclear accidents. *Lancet.* 1988. Vol. 1. P. 923-926. doi: 10.1016/s0140-6736(88)91724-2.
8. Haemopoietic cell renewal in radiation fields / T. M. Fliedner, W. Nothdurft, B. Tibken et al. *Adv. Space Res.* 1994. Vol. 14, iss. 10. P. 541-554.
9. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group / J. K. Waselenko, T. J. MacVittie, W. F. Blakely et al. *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 140, no. 12. P. 1037-1051. doi: 10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00015.
10. Mould R. F. Chernobyl record. The definitive history of the Chernobyl catastrophe. Bristol : Institute of Physics Publishing, 2000. 402 p.
11. Nagai T. Atomic bomb rescue and relief report. Report to the president of Nagasaki Medical University regarding activities of the 11th Medical Corps, August to October, 1945 / Translated by Aloysius F. Kuo. Fidelius R. Kuo (ed.). Nagasaki : Nagasaki Association for Hibakushas' Medical Care (NASHIM), 2000.
12. National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice. Geneva : World Health Organization, 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. Nenot J.-C., Thierry D. Clinical approaches to treatment of radiation-induced haemopoietic injury / In: Radiation toxicology. Bone marrow and leukemia. Ed. by J. H. Hendry, B. I. Lord. London : Taylor & Francis, 1995. P. 197-243.
14. Neumann H. A., Lohr G. W., Fanser A. A. Radiation sensitivity of pluripotent haemopoietic progenitors (CFU-GEMM) derived from human bone marrow. *Exp. Hematol.* 1981. Vol. 9, no. 7. P. 742-744.
15. The international Chernobyl project. Technical report. Assessment of radiological consequences and evaluation of protective measures. Report by an International Advisory Committee. Vienna : IAEA, 1991.
16. Uckun F. M., Song C. W. Radiobiological features of human pluripotent bone marrow progenitor cells (CFU-GEMM). *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1989. Vol. 17, no. 5. P. 1021-1025. doi: 10.1016/0360-3016(89)90150-8.
17. Walsh D. Deep tissue traumatism from roentgen ray exposure. *Br. Med. J.* 1897. Vol. 2, 1909. P. 272-273. doi: 10.1136/bmj.2.1909.272.
3. Baranov A, Gale RP, Guskova A, Piatkin E. Bone marrow transplantation after the Chernobyl nuclear accident. *N Engl J Med.* 1986;321(4):205-212. doi: 10.1056/NEJM198907273210401.
4. Dainiak N, Gent RN, Carr Z, Schneider R, Bader J, Buglova E, et al. First global consensus for evidence-based management of the hematopoietic syndrome resulting from exposure to ionizing radiation. *Disaster Med Public Health Prep.* 2011;5(3):202-212.
5. Fukumoto R. Mesenchymal stem cell therapy for acute radiation syndrome. *Mil Med Res.* 2016;3:17. doi: 10.1186/s40779-016-0086-1.
6. Gale R. P. The role of bone marrow transplantation following nuclear accident. *Bone Marrow Transplant.* 1987;2(1):1-6.
7. Gale RP, Reisner Y. The role of bone-marrow transplants after nuclear accidents. *Lancet.* 1988;1:923-926. doi: 10.1016/s0140-6736(88)91724-2.
8. Fliedner TM, Nothdurft W, Tibken B, Hofer E, Weiss M, Kindler H. Haemopoietic cell renewal in radiation fields. *Adv Space Res.* 1994;14(10):541-554.
9. Waselenko JK, MacVittie TJ, Blakely WF, Pesik N, Wiley AL, Dickerson WE, et al. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann Intern Med.* 2004;140(12):1037-1051. doi: 10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00015.
10. Mould RF. Chernobyl record. The definitive history of the Chernobyl catastrophe. Bristol: Institute of Physics Publishing; 2000. 402 p.
11. Nagai T. Atomic bomb rescue and relief report. Report to the president of Nagasaki Medical University regarding activities of the 11th Medical Corps, August to October, 1945. Translated by Kuo AF; Kuo FR, editor. Nagasaki: Nagasaki Association for Hibakushas' Medical Care (NASHIM); 2000.
12. National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
13. Nenot J-C, Thierry D. Clinical approaches to treatment of radiation-induced haemopoietic injury. In: Hendry JH, Lord BI, editors. Radiation toxicology. Bone marrow and leukemia. London: Taylor & Francis; 1995. p. 197-243.
14. Neumann HA, Lohr GW, Fanser AA. Radiation sensitivity of pluripotent haemopoietic progenitors (CFU-GEMM) derived from human bone marrow. *Exp Hematol.* 1981;9(7):742-744.
15. The international Chernobyl project. Technical report. Assessment of radiological consequences and evaluation of protective measures. Report by an international advisory committee. Vienna, IAEA; 1991.
16. Uckun FM, Song CW. Radiobiological features of human pluripotent bone marrow progenitor cells (CFU-GEMM). *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 1989;17(5):1021-1025. doi: 10.1016/0360-3016(89)90150-8.
17. Walsh D. Deep tissue traumatism from roentgen ray exposure. *Br Med J.* 1897;2(1909):272-273. doi: 10.1136/bmj.2.1909.272.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Білий Давид Олександрович – доктор медичних наук, старшій науковий співробітник, завідувач відділенням кардіології відділу терапії радіаційних наслідків Інституту клінічної радіології ННЦРМ, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-2416-2800

Базика Дмитрій Анатолійович – доктор медичних наук, професор, академік Національної академії медичних наук України, генеральний директор ННЦРМ, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-9982-5990

Сушко Віктор Олександрович – доктор медичних наук, професор, чл.-кор. НАМН України, перший заступник генерального директора ННЦРМ з наукової роботи, керівник відділу медичної експертизи та лікування наслідків впливу радіаційного опромінення, Інститут клінічної радіології, ННЦРМ, м. Київ, Україна, ORCID ID: 0000-0001-6893-8642

INFORMATION ABOUT AUTHORS

David O. Belyi – MD, Doctor of Medical Sciences, PhD, the Head of Cardiology Department attached to Department for Treatment of Radiation Consequences, Institute of Clinical Radiology, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-2416-2800

Dimitry A. Dazyka – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences, Director General of the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (NRCRM), Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-9982-5990

Viktor O. Sushko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, First deputy General Director of NRCRM for Research Work, Chief of Division for Medical Expertise and Treatment of Ionizing Irradiation Consequences, Clinical Radiology Institute, NRCRM, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0001-6893-8642

Стаття надійшла до редакції 05.09.2023

Received: 05.09.2023