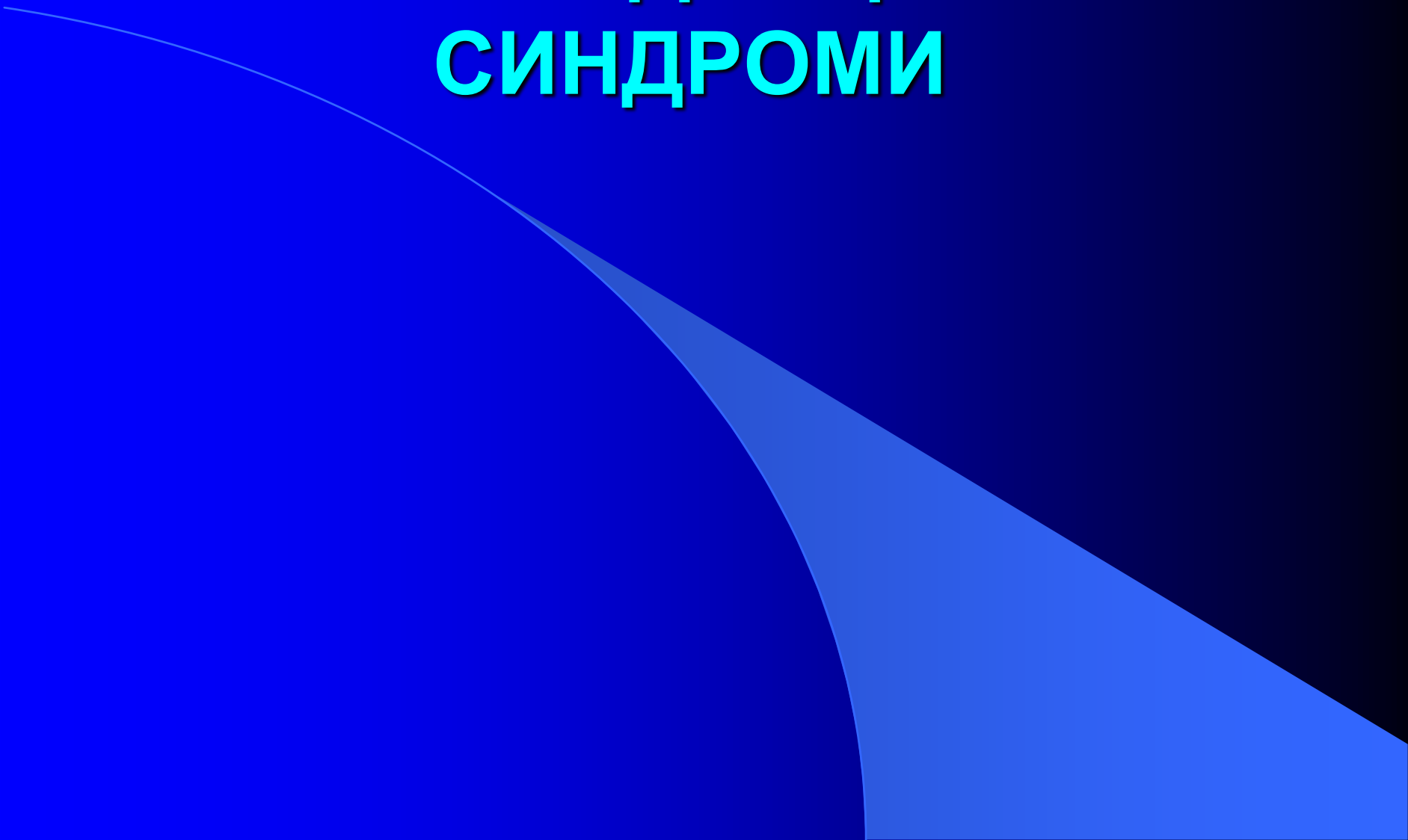


ОСТРИ РАДИАЦИОННИ СИНДРОМИ

A decorative graphic element consisting of a blue gradient shape that starts as a thin line on the left and curves downwards and to the right, ending as a solid blue area at the bottom right corner of the slide.

- Остри радиационни синдроми у човека се наблюдават при равномерно външно целотелесно облъчване с дози над 1 Gy (100 рада) гама лъчи и неутрони.
- Острите радиационни синдроми се дължат на увреждането на всички органи и тъкани.

- Облъчване на организма с дози 0,25 - 0,5 Gy (25 - 50 рада) не предизвиква долговими изменения в органите и тъканите.
- Облъчване с дози в диапазон 0,5 - 1 Gy (50 - 100 рада) води до леки изменения в броя на формените елементи на кръвта (главно лимфоцити) и до нарушена нервно-съдова регулация.

**Промените в най-тежко увредената тъкан (орган),
в зависимост от дозата - определят вида на
съответния радиационен синдром**

Грей	Рад	Радиационен синдром	Степен, тежест	Прогноза
1 - 2	100 - 200	Костномозъчен	I (лека)	Абсолютно благоприятна
2 - 4	200 - 400	Костномозъчен	II (средна)	Относително благоприятна
4 - 6	400 - 600	Костномозъчен	III (тежка)	Съмнителна
6 - 10	600 - 1000	Костномозъчен	IV (крайно тежка)	Неблагоприятна
10 - 100	1000- 10000	Чревен	крайно тежка	Абсолютно неблагоприятна
Над 100	Над 10000	Церебрален	крайно тежка	Абсолютно неблагоприятна

I. Костномозъчен синдром

Костномозъчният синдром
у хора се развива при
облъчване в диапазони
от 1 до 10 Gy.

Костномозъчният синдром при
облъчване в диапазон между
2 - 4 Gy (II степен, средна)
протича в **четири фази**
(периоди):

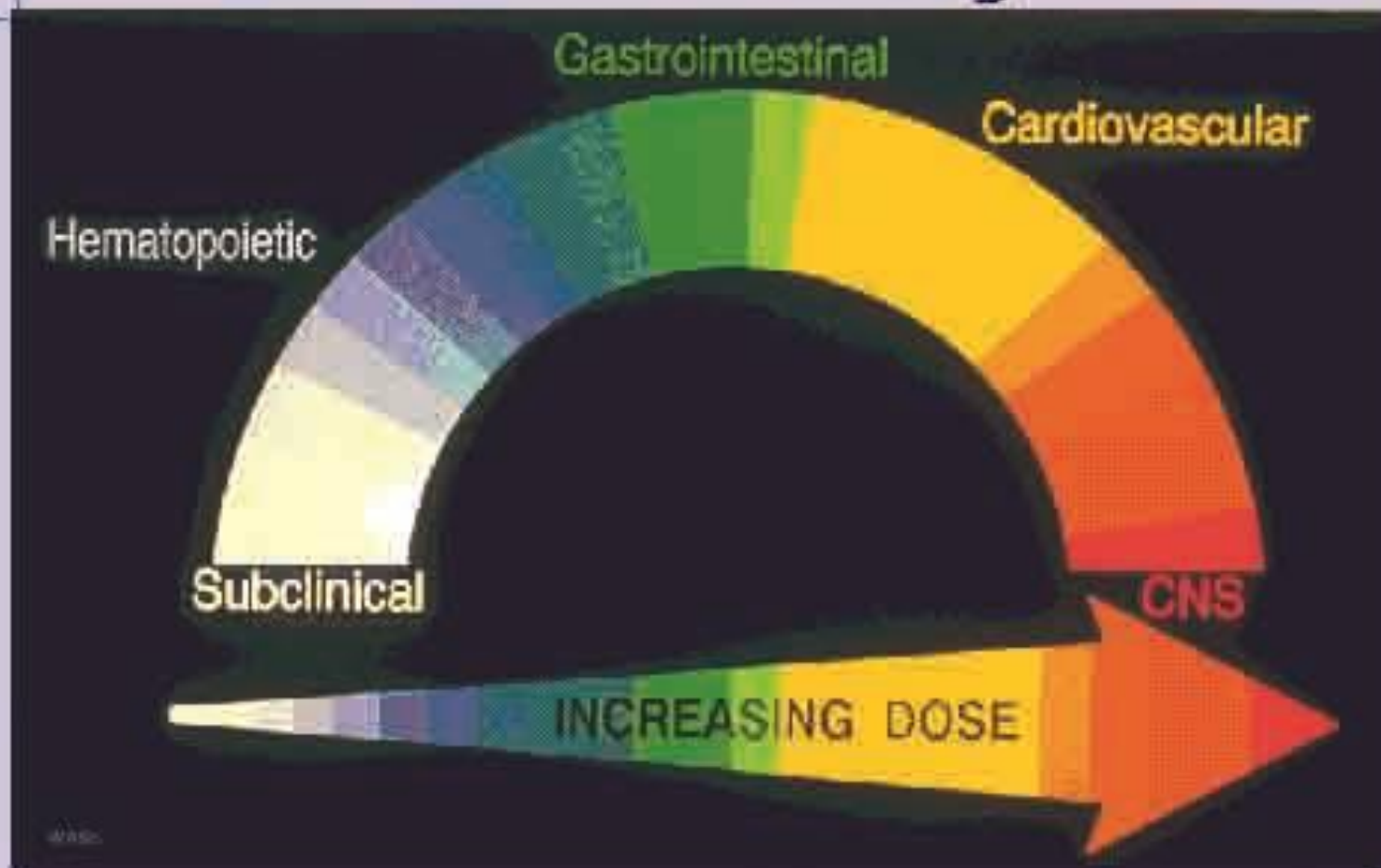
1. Начални лъчеви реакции
(продромална фаза).
2. Латентна фаза.
3. Фаза на изразената клинична
картина.
4. Фаза на обратно развитие

1. Начални лъчеви реакции

- ❑ Началните лъчеви реакции започват **няколко минути или няколко часа след облъчването** и продължават **1 - 3 дни**.
- ❑ Дължат се на **нервно-регулаторни нарушения** и се проявяват с **възбуда на нервната система** и **развитието на интоксикация**.
- ❑ Интоксикацията в началната фаза се разделя от някои автори на **първична и вторична**.
 - **първичната интоксикация** се дължи главно на **образуването на липопрекиси**;
 - **вторичната интоксикация** се дължи на **смущения в обмяната на веществата** (**деструкция на протеини, разпадане на нуклеопротеидните комплекси, деполимеризация на ДНК и т.н.**) и на **образуване на хистамин и хистаминоподобни вещества**;



Acute Radiation Syndrome



1. Начални лъчеви реакции

- Фазата на началните лъчеви реакции протича със: психична възбуда, опиянение, силно главоболие, световъртеж, безсъние, кошмарни сънища, понякога нарушения в съзнанието, обилно повръщане.

1. Начални лъчеви реакции

- Неврологичната симптоматика в тази фаза може да бъде обособена в следните основни синдроми:
 - А. Менингиален синдром** - дължи се на токсично дразнене на мозъчните обвивки
 - протича с гадене, повръщане, главоболие, ригидност на вратната мускулатура и т.н.
 - В. Координационен синдром** - дължи се на увреждане на малкия мозък, ретикуларната формация и фронталния отдел на мозъчната кора
 - протича с атаксия, дизметрия, тремор, нистагъм;
 - С. Дискретни пирамидни прояви** - дължат се на увреждане на пирамидния път и имат преходен характер
 - протичат с хиперрефлексия на нормалните сухожилни рефлексии, отслабване или липса на кожни рефлексии, поява на патологични рефлексии;
 - Д. Вегетативни прояви** - дължат се на превъзбуда на симпатикуса и парасимпатикуса. В началния период по-силно е влиянието на симпатикуса
 - протичат с дермографизъм (бял, червен, елеватус), тахикардия, обилно изпотяване, смущения в съня и терморегулацията;
 - Е. Възбудни реакции на анализаторите** (слухов, зрителен, обонятелен)
 - протичат с хиперакузис, фотофобия, смущения в обонянето и вкуса;

1. Начални лъчеви реакции

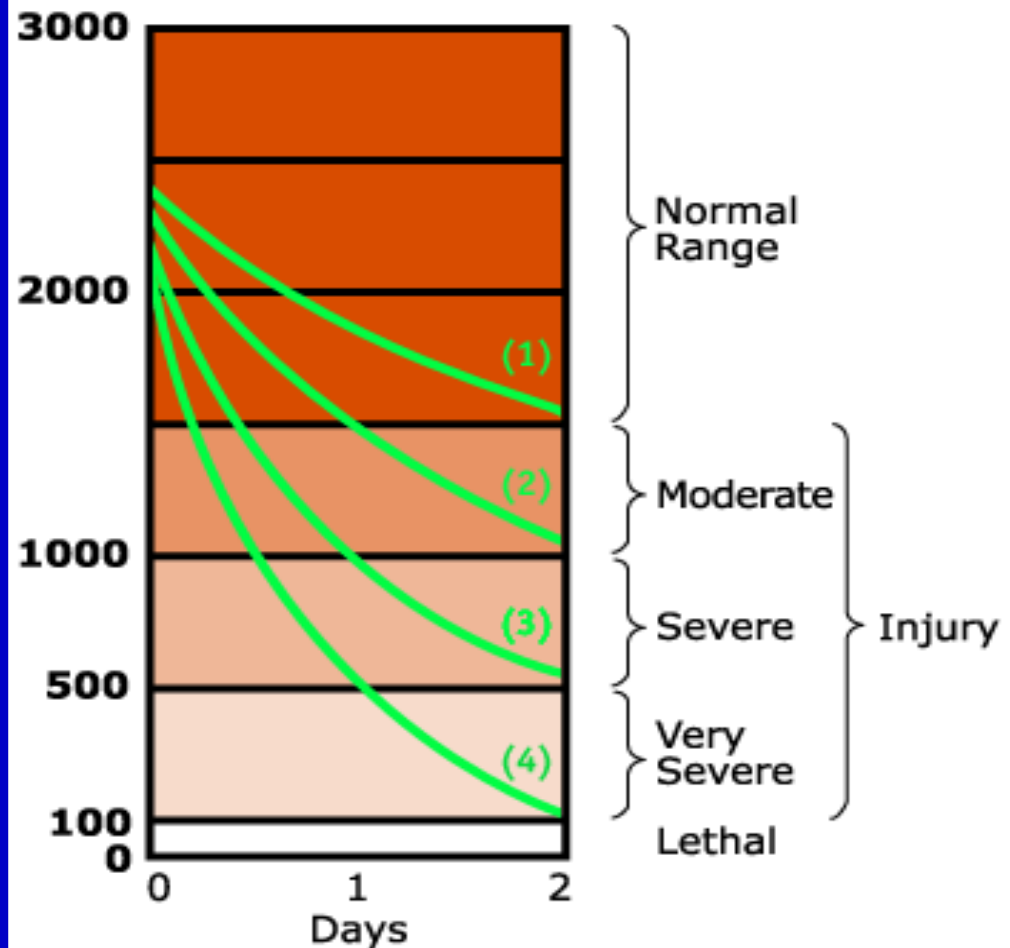
- **Диспептичният синдром** се дължи на увреждане на храносмилателната система.
 - протича със загуба на апетит, гадене, повръщане, болки в корема, диария;
 - лигавицата на устната кухина е зачервена, с точковидни кръвоизливи и афти;
 - венците са оточни, езикът е обложен, има загуба на вкусовите усещания и извращения на вкуса;

1. Начални лъчеви реакции

□ Кръвотворна тъкан и циркулираща кръв

- намалява броят на младите клетки в кръвотворната и в лимфната тъкан;
- намалява броят на лимфоцитите в кръвта (лимфопения). Броят на лимфоцитите е **най-чувствителният показател за тежестта на лъчевото увреждане**;

Patterns of early lymphocyte response in relation to dose.



1. Начални лъчеви реакции

- промените в броя на гранулоцитите имат часови характер;
 - ✓ Намаление на броя (приблизително наполовина) в първите часове;
 - ✓ Увеличение на гранулоцитите в периода 18^{ти} - 20^{ти} час;
 - ✓ намаление броя на гранулоцитите в края на първия и началото на втория ден; максимална гранулоцитопения на 3^{ия} - 4^{ия} ден;
 - ✓ при облъчване с много високи дози липсва левкоцитоза и броят на гранулоцитите намалява веднага и прогресиращо;
- броят на ретикулоцитите рязко намалява на 2^{ия} - 3^{ия} ден, но в края на 3^{ия} ден започва да се увеличва;

1. Начални лъчеви реакции

- ❑ Установява се полиурия, албуминурия, глюкозурия, ацетонурия, хипергликемия, която корелира с величината на дозата.
- ❑ Наблюдава се хиперпирексия до 38° - 39° C.

2. Латентна фаза

Тя има следната
продължителност:

1. Първа степен - 4 - 5 седмици
2. Втора степен - 2.5 - 3.5 седмици
3. Трета степен - 10 - 14 дни
4. Четвърта степен - липсва

2. Латентна фаза

- В латентната фаза субективното състояние на болните се подобрява, но промените в **кръвотворните органи и циркулиращата кръв се задълбочават и прогресират.**
 - липсата на субективни оплаквания затруднява диагностицирането и в условията на тежки аварии болните трябва да се издирват активно;
 - подходящ за извършване на хирургични интервенции

3. Фаза на изразена клинична картина

□ При средна степен на костномозъчния синдром (2 - 4 Gy) тази фаза продължава 3 - 4 седмици.

- Тази фаза се характеризира с:
- Задълбочаване на проявите от страна на ЦНС
 - Тежко увреждане на кръвотворната система
 - Поява на **инфекциозни усложнения**
 - **Хеморагични прояви**
 - **Улцерации и некротични изменения по кожата и лигавиците**

3. Фаза на изразена клинична картина

А. Прояви от страна на ЦНС

- ❑ Развитие на мозъчен оток, който се манифестира със следните синдроми:
 - менингиален
 - малкомозъчен
 - дискретни пирамидни прояви
 - огнищна неврологична симптоматика - при по-големи кръвоизливи в мозъка

3. Фаза на изразена клинична картина

Б) Стомашно-чревен синдром

- ❑ Протича с катарално, понякога гнойно възпаление на лигавиците в стомашно-чревния тракт - устна кухина, фаринкс, тонзили, ларинкс, носна кухина, език
- ❑ Възпаление на регионалните лимфни възли
- ❑ Поява на некротични ангини и некротичен гингивит
- ❑ Оплаквания от силни болки в гърлото, особено при преглъщане, които затрудняват храненето

3. Фаза на изразена клинична картина

Чревният епител некротизира, което:

- нарушава всмукването през червата
- намалява отделянето на храносмилателни ензими
- увеличава проницаемостта на стомашно-чревната бариера
- развиват се автоинфекции и ентерогенни инфекции
- настъпват кръвоизливи от стомашно-чревния тракт
- потиска се моторната функция на червата, което води до метеоризъм, чревни стази и частична чревна непроходимост

3. Фаза на изразена клинична картина

- Най-изявени симптоми от **стомашно-чревния тракт** са: гадене, повръщане, анорексия, диария (често кървава - лош прогностичен белег), дехидратация.

В) Кожата е суха, блестяща, лющеща се.

- тежко увреждане на герминативния слой на кожата;
- **атрофия** на мастните и потните жлези;
- Епилацията зависи от големината на получената доза:
 - средна продължителност - **две седмици**
 - засяга челна, тилна и теменна област, веждите, миглите, подмишници, тазова област
 - възстановяване за 6 - 10 седмици

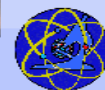
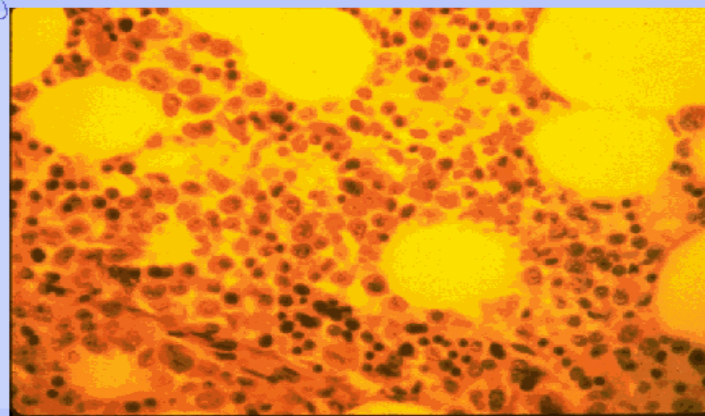
3. Фаза на изразена клинична картина

Г) Костномозъчна тъкан и циркулираща кръв

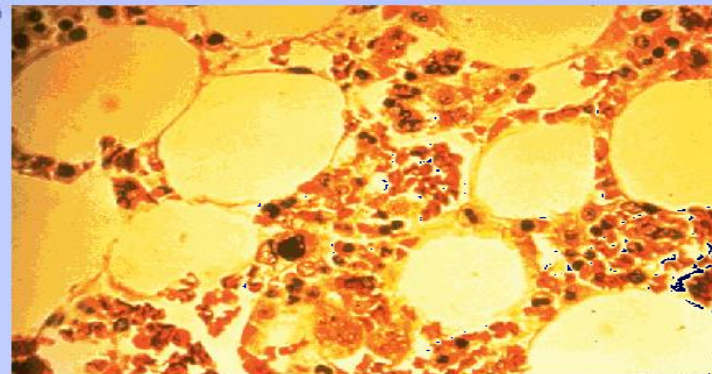
- В костния мозък - кръвотворене от мегалобластен тип.
- По-късно - "опустушаване" на костния мозък.
- в миелограмата преобладава ретикулни, ендотелни и плазматични клетки



Normal Marrow



Irradiated Marrow

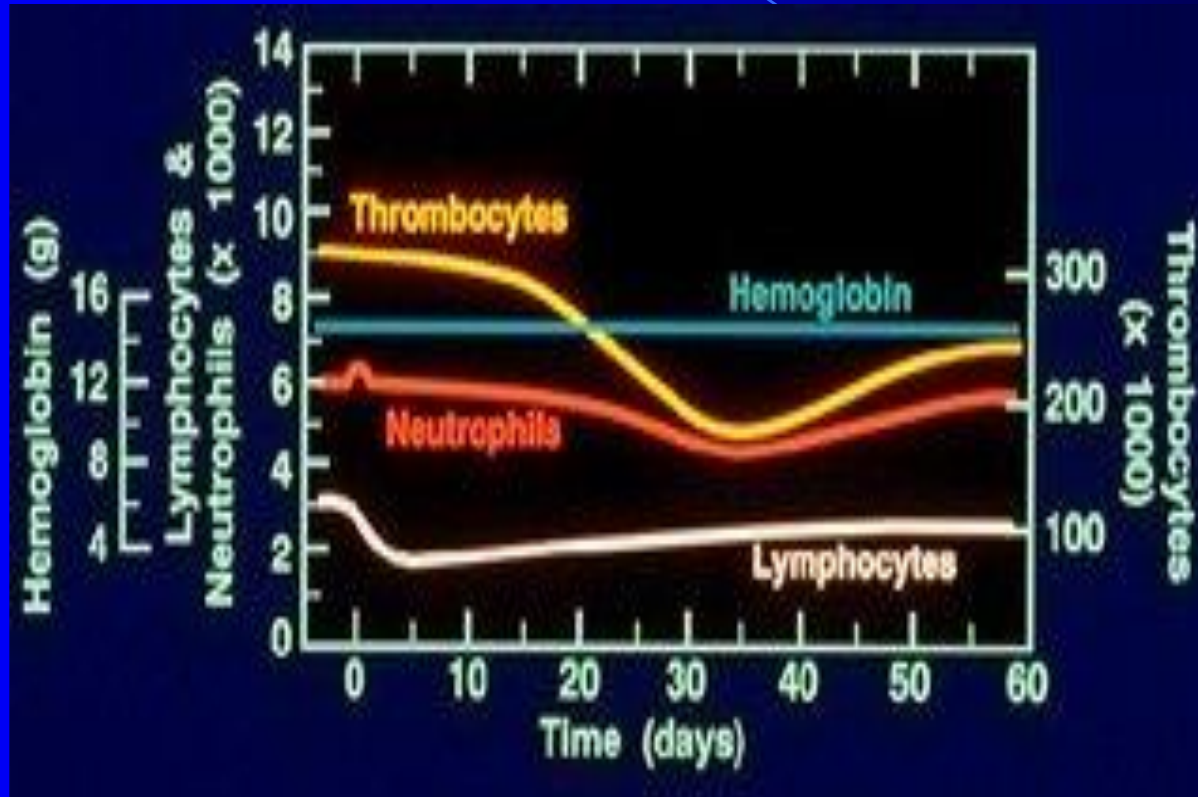


3. Фаза на изразена клинична картина

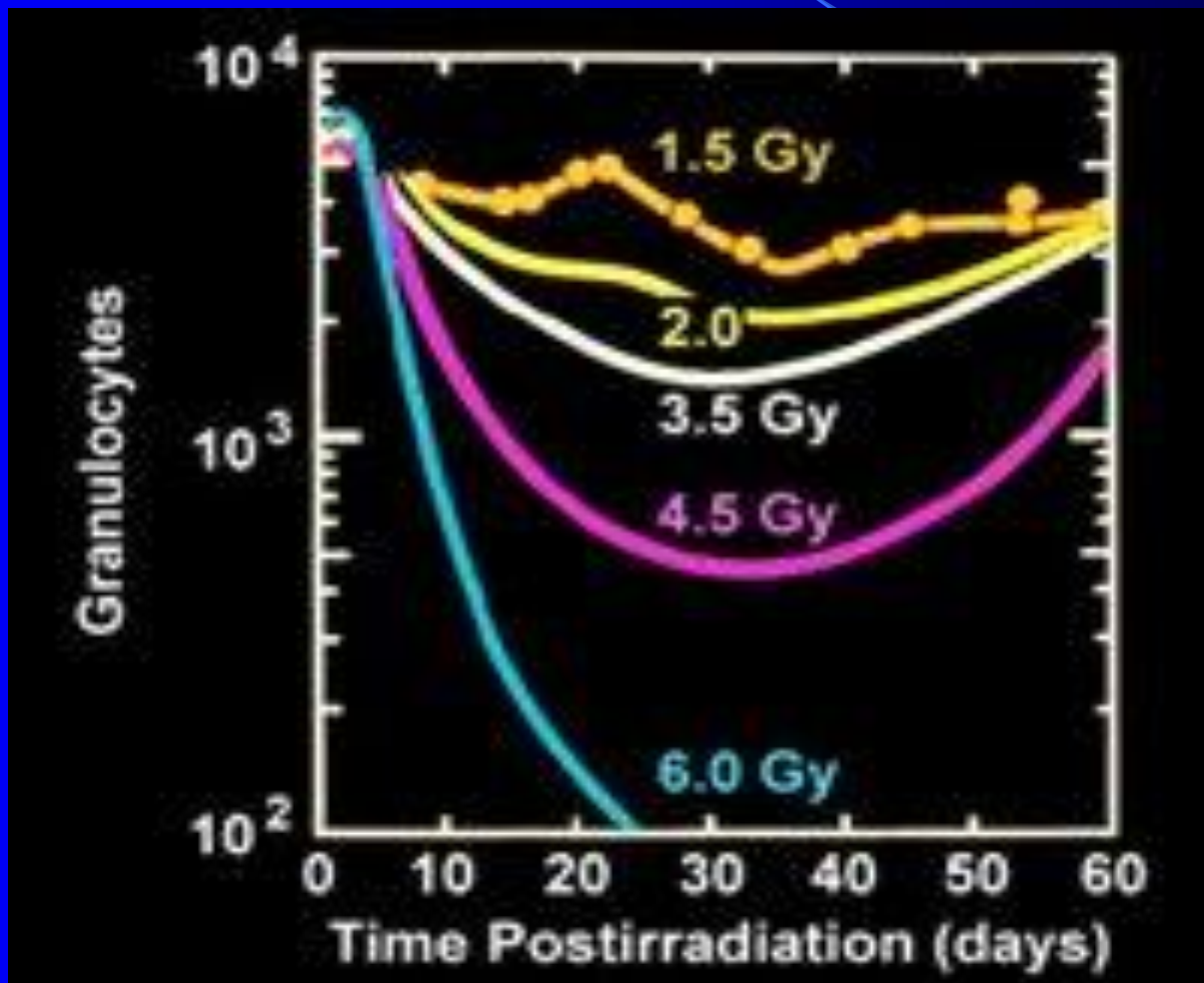
□ В циркулиращата кръв

- силно изразена левкопения; при по-малко от $2 \times 10^9/L$ - лош прогностичен белег; по-малко $0,5 \times 10^9/L$ – фатален белег
- морфологични изменения в гранулоцитите - хиперсегментация, фрагментация, кариолиза, кариорексис, токсични гранулации, вакуолизация на цитоплазмата и т.н.
- броят на лимфоцитите намалява рязко - до $0,2 - 0,09 \cdot 10^9/L$; намаление в броя на гранулоцитите под този на лимфоцитите е лош прогностичен белег; в лимфните възли - изчезват лимфните фоликули и се стига до пълно опустошение

Хематологичен отговор към облъчване с 1 Gy йонизираща радиация



Брой на гранулоцити и връзка с дозата на облъчване



3. Фаза на изразена клинична картина

- броят на еритроцитите намалява поради потискане на еритропоезата, повишения разпад на еритроцитите и преминаване през съдовете (повишен пермеабилитет), кръвоизливи
- количеството на хемоглобина намалява с 50%; анемията е от хиперхромен тип; регенерацията на еритроцитната тъкан започва рано - откриват се ретикулоцити, чиито максимум достига във възстановителния период
- броят на тромбоцитите също намалява и достига под $30 \cdot 10^9/L$; понякога липсват тромбоцити; в тромбоцитите има дегенеративни промени, те придобиват необичайни форми

3. Фаза на изразена клинична картина

Д) Хеморагичен синдром

- започва с точковидни кръвоизливи по кожата; по-късно - подкожни кръвоизливи, които некротизират, улцерират и се инфектират
- пурпурата е разположена в горната половина на тялото, главата, вътрешната повърхност на крайниците, гърдите
- появяват се и вътрешни кръвоизливи: от носа, матката, нервната, храносмилателната и дихателната система
- хеморагичната диатеза се дължи на смущения в кръвосъсирването, увреждане на съдовите стени, намаления брой тромбоцити, увеличена проницаемост и чупливост на капилярите

3. Фаза на изразена клинична картина

Е) Токсикоинфекциозен синдром

- Инфекциите не са задължителни, а усложнение на заболяването
- Възпалителните реакции протичат с потисната или липсваща клетъчна реакции - като некроза с хеморагии
- Наблюдава се извращение на общите инфекциозни реакции - липса на левкоцитоза и на повишена температура
- Периодът на очистване на организма от микроорганизмите е удължен

3. Фаза на изразена клинична картина

- ❑ Функцията на **ендокринните жлези** е потисната; хипофункция на **надбъбреците, хипофизата, щитовидната жлеза**.
 - у мъжете е потисната **сперматогенезата, либидото и потентността**
 - у жените се наблюдава **аменорея, която продължава 2 - 3 месеца**

- ❑ **Бъбречна функция** - силно смутена; в урината - **албуминурия, хематурия, цилиндрурия**.

- ❑ **Основната причина** за настъпване на смъртта при костномозъчния синдром е **разрушаване на костния мозък**, което предизвиква **инфекциозни усложнения (хеморагично-некротични пневмонии)** и **масивни кръвоизливи в жизнено важни органи**.

4. Фаза на обратното развитие

- Постепенно отзвучаване на патологичните процеси.
- Възстановяване на хемопоезата; **ретикулоцитни кризи** (до 60 - 70%) и **мегалобластни реакции** (мегалоцити и мегалобласти в периферната кръв); **рязко** увеличение на **гранулоцитите**, главно на **неутрофилите**, с голямо **отклонение в ляво**; увеличение на броя на **лимфоцитите**, **тромбоцитите** и **еритроцитите**.
 - Не се възстановяват напълно кръвотворната функция на костния мозък - често остава умерена левкопения и тромбопения.
 - При част от болните се установяват **огнищни неврологични прояви**, **хипофункция на ендокринните жлези**, **циркулаторни смущения** (хипотония, сърцебиене), **астеновегетативен синдром** и др.

II. Гастроинтестинален ОРС

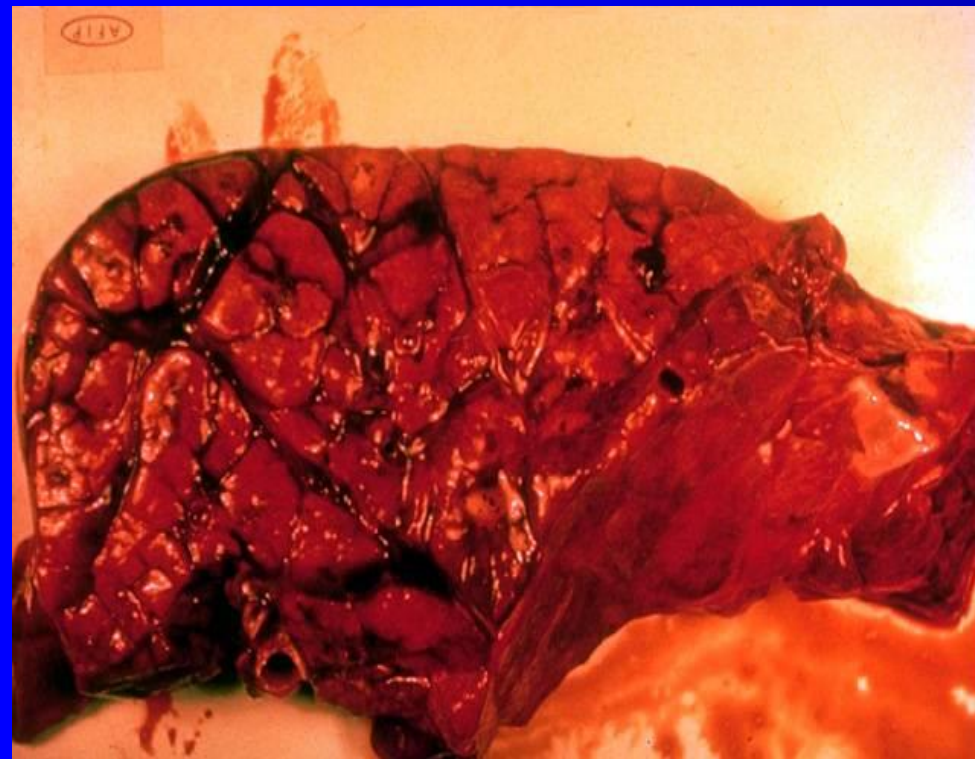
- ❑ Гастроинтестиналният синдром **у всички опитни животни** се развива при облъчване в **доза между 10 и 100 Gy.**
- ❑ Някои симптоми на гастроинтестиналният синдром **у човека** се наблюдават след облъчване с дози **над 6 Gy.**
- ❑ Гастроинтестиналният синдром се развива в резултат на **тежко увреждане на чревната лигавица и костния мозък.**
- ❑ Началните симптоми на този синдром **наподобяват морска болест** и могат да се повлияват от психологични фактори и индивидуалната чувствителност.
- ❑ **Най-честите симптоми са:** рязка загуба на апетит, стомашни оплаквания и апатия, последвани веднага от гадене и повръщане. Тези симптоми отзвучават **много бързо.**

- ❑ На втория ден общото състояние на болните изглежда **добро**, въпреки че е възможно гадене и оскъдни повръщания.
- ❑ На 3^{ия} ден липсват съществени оплаквания.
- ❑ След 3^{ия} ден се оформя **остър гастроинтестинален синдром**: неразположение, анорексия, гадене, повръщане, висока температура, упорита диария (понякога кървава), балониране на корема, което завършва с тежък паралитичен илеус.
- ❑ През втората седмица след облъчването се развива **тежка дехидратация, хемоконцентрация и съдов колапс**, които завършват със смърт.
- ❑ **Лабораторни показатели**: значително намален брой на гранулоцити, лимфоцити и тромбоцити.
- ❑ **Механизъм на смъртта**. Некрозата на чревния епител и **оголването на чревните въси** се смята за основна причина за настъпване на смъртта.
 - значение за леталния изход имат инфекциозните усложнения, кръвоизливите, нарушаването на водния баланс, загубата на електролити;

Системни ефекти на ст.чревния ОРС

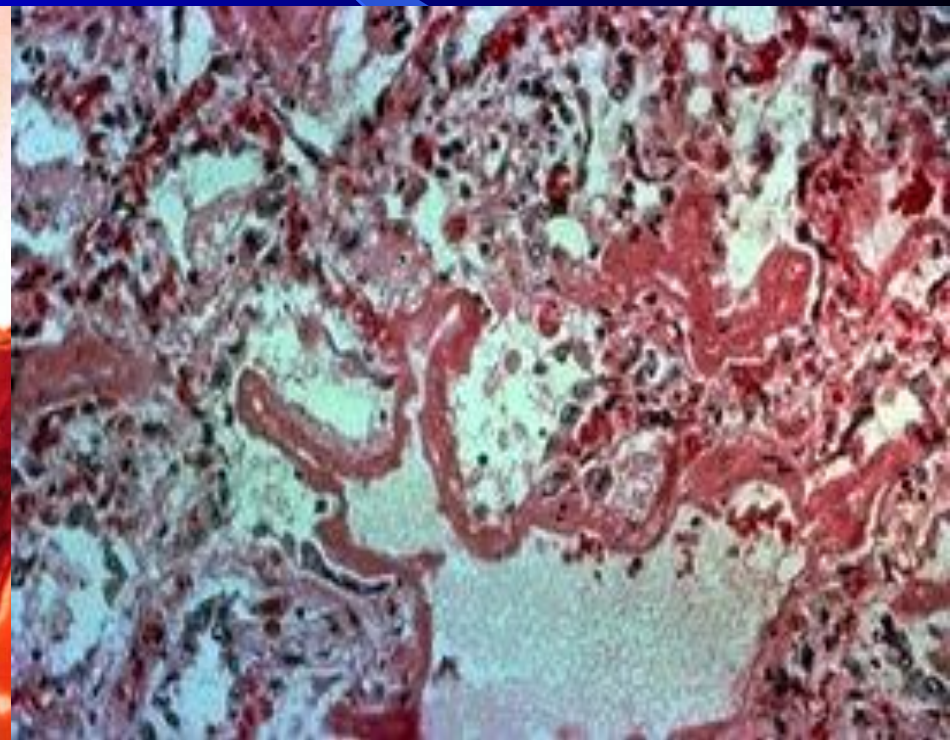
- Малабсорбция → малнутриция
- Загуба на течности и електролити → дехидратация, остра бъбречна недостатъчност, колапс
- Кървене от стомашно-чревния тракт → анемия
- Сепсис
- Паралитичен илиус → повръщане, подуване на корема

Белодробни ефекти



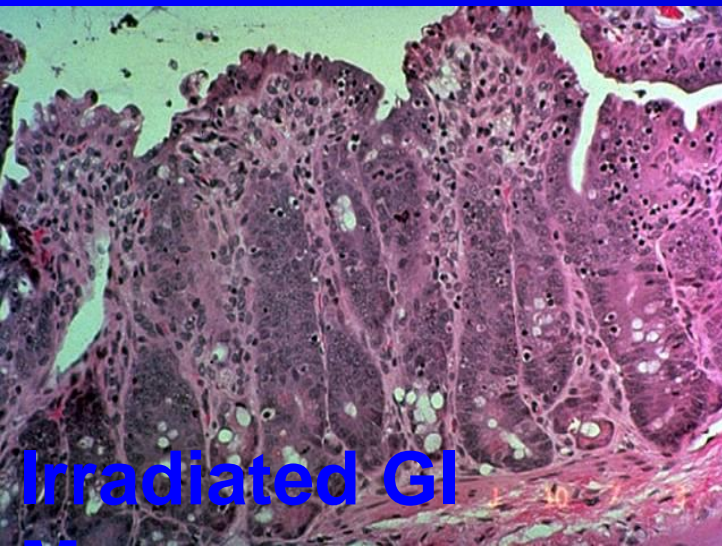
Облъчени бели дробове

Module Medical XI.



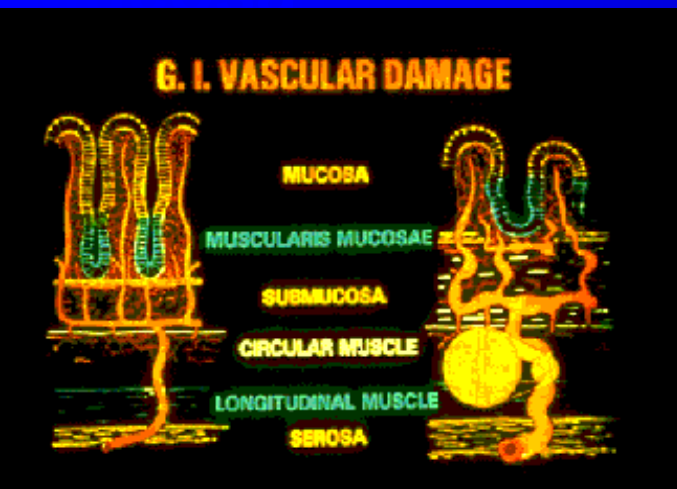
Белодробна фиброза

Стомашно-чревен ОРС



Патофизиология на ГИС

- ❑ Загуба на епителни клетки, покриващи ГИТ
- ❑ Чревни бактерии навлизат свободно през бариерата
- ❑ Кръвоизливи в оголените области
- ❑ Загуба на абсорбционен капацитет



III. Церебрален ОРС

- ❑ **Напълно оформен церебрален синдром** се наблюдава при облъчване с дози **над 100 Gy**.
- ❑ Прояви на церебрално увреждане се наблюдават и при **пониски дози (20 Gy)**.
- ❑ **Продромалният период** варира от **няколко минути до няколко часа** в зависимост от дозата и протича със следните симптоми: **нервна възбуда, объркване, гадене, повръщане, усещане за парене на кожата, загуба на съзнанието**.
- ❑ **Латентният период** трае **няколко часа**, макар че може да бъде и **по-къс**.
- ❑ **Фазата на изразената клинична картина** започва **5 - 6 часа** след облъчването и протича с **профузна диария, гърчове, кома и смърт**.
- ❑ **Причината за настъпване на смъртта не е изяснена напълно**: **хистологичните промени в паренхимните клетки на мозъка са слабо изразени**; увреждането на ЦНС вероятно се дължи на **увреда на кръвоносните съдове, васкулити**, което предизвиква **менингит и мозъчен оток**. **Смъртта вероятно се дължи на повишено налягане в черепа**.

**ЛЕЧЕНИЕ НА
ОСТРИТЕ
РАДИАЦИОННИ
СИНДРОМИ (ОРС)**

Лечение на костномозъчния синдром

А. Проблеми на терапията на костномозъчния синдром:

1. Невъзможност за провеждане на етиологично лечение.
2. Наличие на тежки увреждания в почти всички органи и тъкани.
3. Голям брой болни с ОРС при тежки аварии.
4. Недостатъчен клиничен опит на медицинския персонал в диагностиката и терапията на радиационни увреждания.

Лечение на костномозъчния синдром

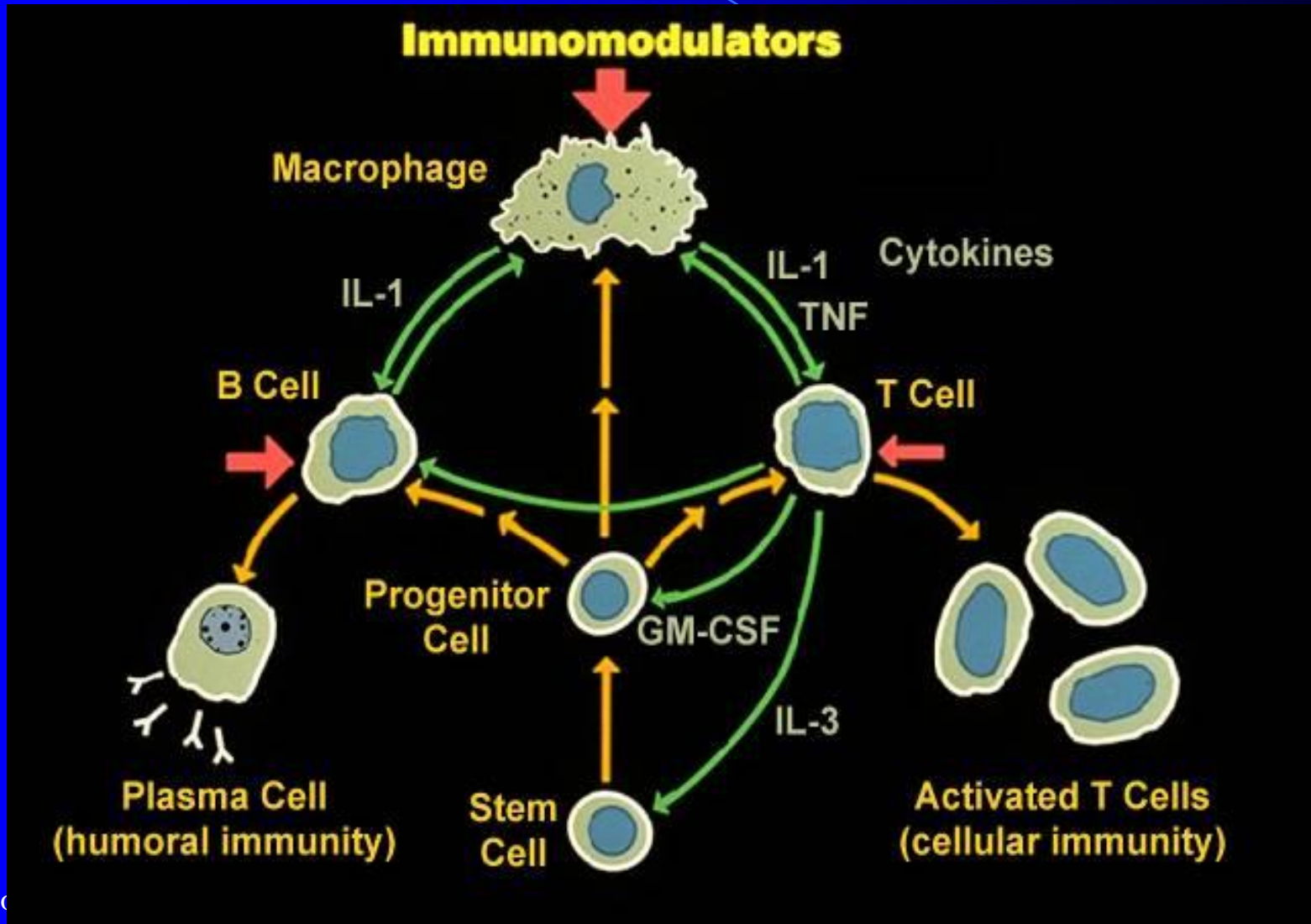
Б) Лечебни мероприятия включват:

1. Лечение на началните лъчеви реакции.
2. Заместване и възстановяване на нарушената дейност на кръвотворните органи.
3. Профилактика и борба с инфекциозните усложнения.
4. Профилактика и лечение на хеморагичния синдром.

Лечение на ОРС

- ❑ Преобладаващата част от пациентите, облъчени с дози, позволяващи оцеляването, вероятно ще развият костномозъчен ОРС.
- ❑ Лечението при тях е насочено към:
 - трансфузия на кръвни елементи за защита от кръвоизливи,
 - антибиотици и антивирусни препарати за предпазване от инфекция и
 - специфична употреба на хемопоетични растежни фактори (цитокини) и костно-мозъчна трансплантация.
- ❑ Краткотрайна терапия с цитокини е подходяща, когато дозата на облъчване е по-ниска от 3 Gy.
- ❑ Продължителната терапия с цитокини, трансфузия на кръвни клетки и дори трансплантация на костен мозък са подходящи при високи дози (над 7 Gy), или когато има травматични увреждания и/или изгаряния.

ЦИТОКИНИ



□ Хемопоетични растежни фактори

- Съвременното лечение препоръчва използването на хемопоетични растежни фактори (цитокини), протеини с ниско молекулно тегло (<80kDa).
- Те участват във:
 - възпалителния,
 - имунологичния и
 - хемопоетичен отговор.
- Взаимодействат с високо афинитетни рецептори от клетъчната повърхност, специфични за всеки от тях.

Най-често използваните цитокини са:

- **гранулоцитен колонистимулиращ фактор (G-CSF), известен като филграстим (Neupogen R),**
- пегилираната форма (+ молекула полиетиленгликол за промяна на фармакокинетиката - удължава се полуживотът) на G-CSF, известна като **пегфилграстим,**
- **гранулоцитно макрофагеален колонистимулиращ фактор (GM-CSF), известен още като сарграмостим (Leukine R)**
- макрофаген колонистимулиращ фактор (M-CSF),
- стволов клетъчен фактор (SCF).

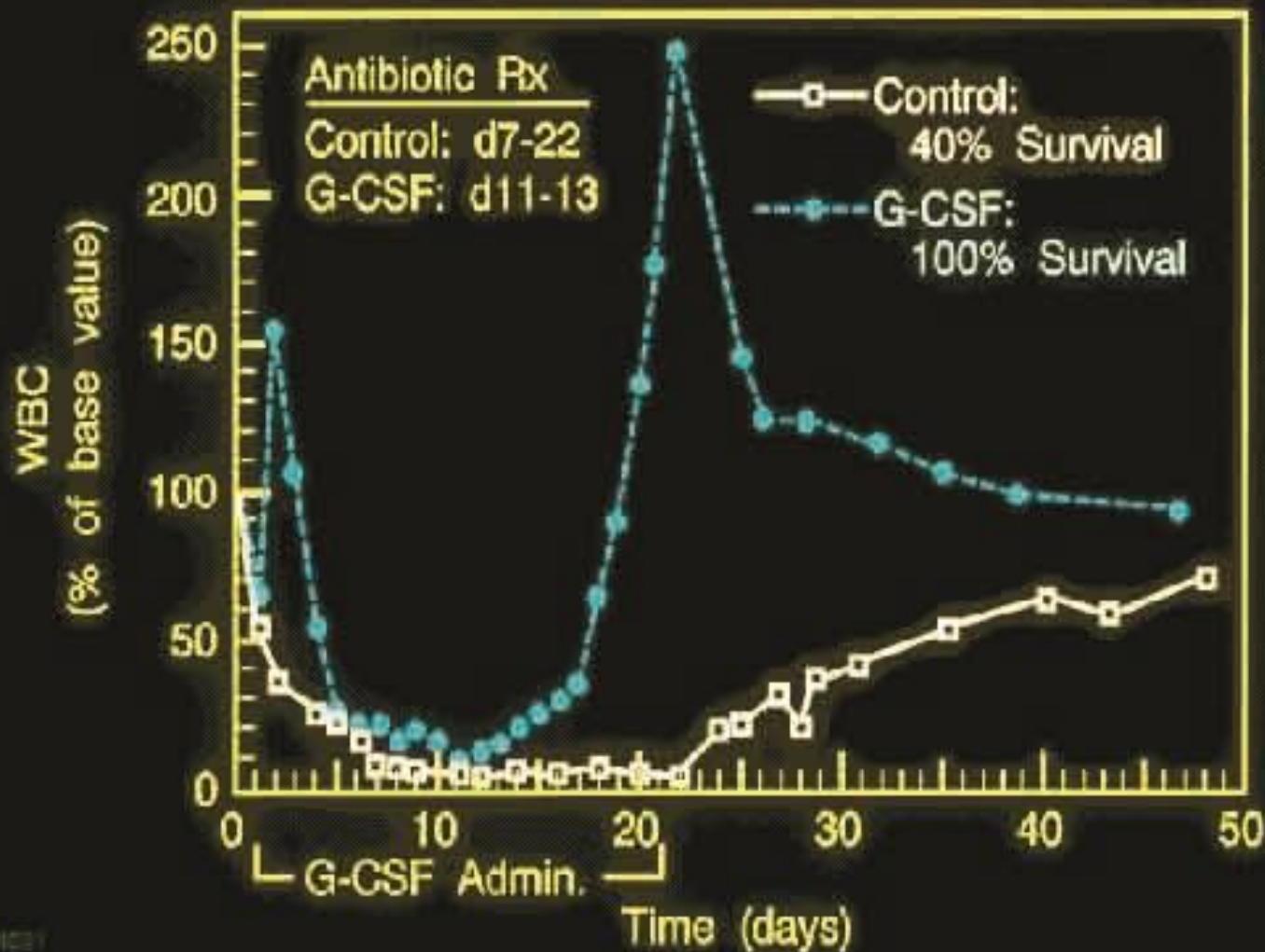
Първият и третият бяха използвани в Чернобил и Гояния с цел **сnižаване тежестта и продължителността на неутропенията и посредством това - намаляване на риска от инфекция.**

Основните причини за използване на G-CSF са три:

- Ускоряване на неутрофилното възстановяване при пациенти с карцином, лекувани с този фактор.
- Видимо скъсен период на неутропения при малък брой пострадали от радиационни инциденти, получавали G-CSF.
- Подобрена преживяемост на облъчени кучета и примати, лекувани с него.

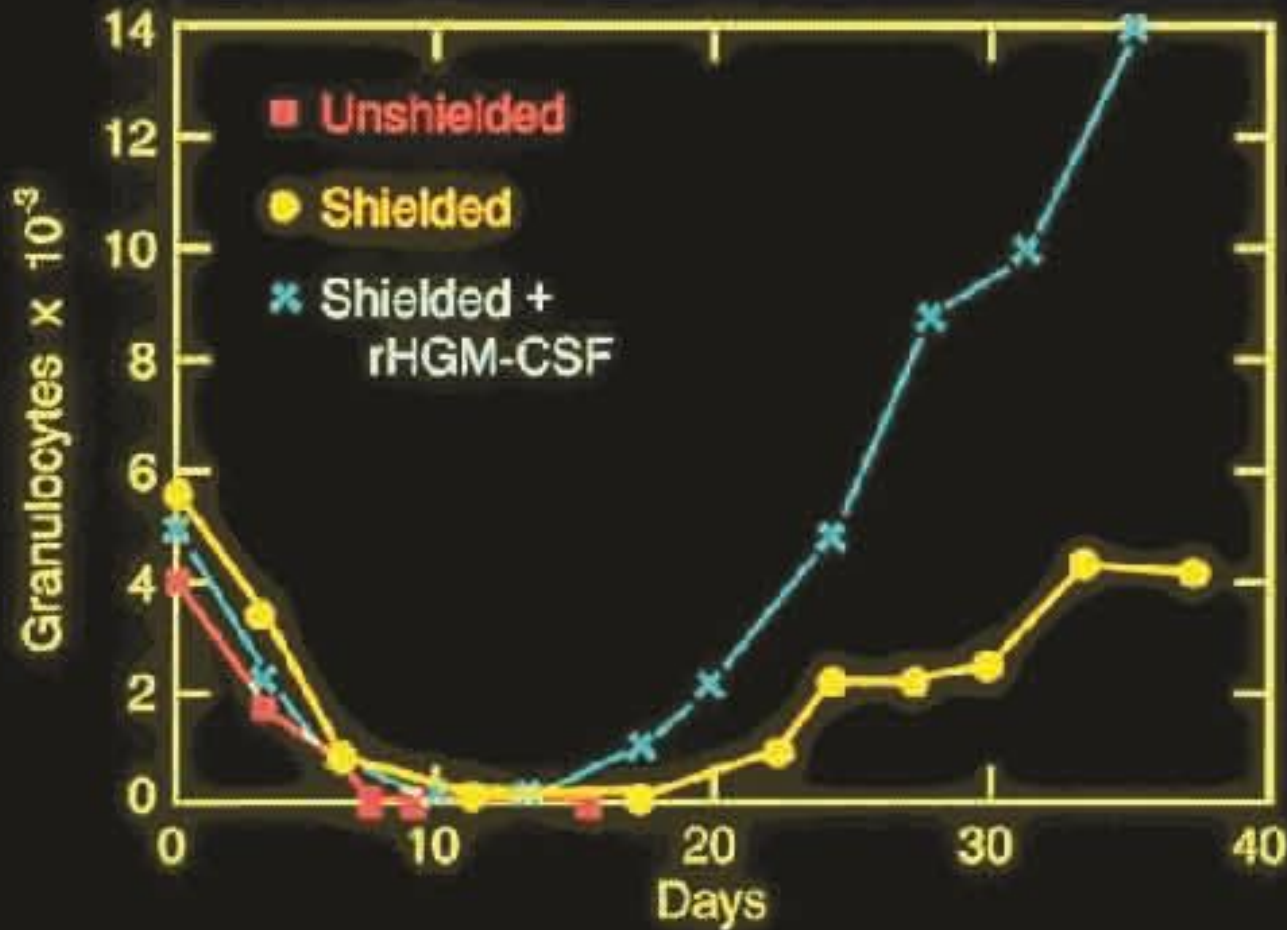


G-CSF 3.5 Gy Canine





Effect of Shielding and rCSF on Recovery Following 8 Gy Irradiation



Ефектът от терапията с цитокини върху костния мозък се изразява в:

- **Повишена продукция на гранулоцити** и активиране на техните функции (напр. бактерицидната).
- **Стимулиране на преживяемостта**, делението и диференциацията на предшествениците на гранулоцитите.
- **Снижаване на времето за узряване** на клетките.

Влиянието върху узряването на клетките се изразява с:

- **Повишена жизненост**
- **Стимулиране допълнителното освобождаване на цитокини**

- ✓ Действат **синергично по отношение усилване на хемопоезата**. Употребата на хемопоетичните растежни фактори може да бъде обсъждана при пациенти с очаквана тежка неутропения, след изчисляване на възможната доза на облъчване.
- ✓ За да има максимален ефект, **лечението с тези фактори трябва да започне не по-късно от 24^{ия} – 72^{ия} час, след облъчването**.
- ✓ Лечението с CSF **може да бъде спряно**, когато абсолютният брой на **неутрофилите достигне ниво $>1 \times 10^9/L$** по време на възстановяването след абсолютния минимум.
- ✓ **Повторно лечение може** да бъде назначено, ако пациентът има значителен **спад в броя на неутрофилите ($< 0.5 \times 10^9/L$)**, след прекратяване на лечението с тези агенти.

За **стимулиране на хемопоезата** се използва и **серия интерлевкини** (IL_{1-16}). Въпреки, че не са използвани при пациенти с радиационно въздействие, **е-поетинът и дарбе-поетинът** могат да бъдат обсъждани при възникване на **анемия**.

- Пострадалите на екстремна възраст (**деца, под 12 и възрастни, над 60 години**) са **по-чувствителни към облъчването и имат по-ниска ЛД₅₀**. Ето защо при тях и при тези, с тежки травматични увреждания и изгаряния, се препоръчва **лечението с CSF да започне при по-нисък праг на облъчване (2Gy)**.
- Получилите дози, по-големи от **6-7Gy** при инцидент, засягащ **повече от 100** пострадали, ще бъдат с лоша прогноза, особено ако имат и други увреждания.
- В зависимост от състоянието на здравната инфраструктура и наличните ресурси, трябва да бъдем предпазливи и **да се въздържаеме от лечение с CSF при пациентите, със значителни изгаряния или тежка травма.**

- ❑ CSF могат да бъдат използвани преференциално при пациенти, без допълнителни увреждания, защото те имат по-голям шанс за преживяване:
 - например при възрастни, под 60 години и дози на облъчване 3–7 Gy
 - и при деца и възрастни над 60 години с дози на облъчване 2-7 Gy.
- ❑ Дозирането на CSFs при радиологични пациенти се основава на стандартните дози, използвани при лица с неутропения, настъпила след лечение.

Дозирание на цитоктините

- G-CSF Filgrastim (Neupogen^R)
2.5-5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (100-200 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$)
- GM-CSF Sagramostim (Leukine^R)
5.0-10.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (200-400 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$)

Странични ефекти от лечението с ЦИТОКИНИ

- ❑ Преобладаващ страничен ефект на G-CSF – болки по костите, наблюдавани скоро след започване на лечението с G-CSF и веднага след началото на неутрофилното възстановяване
- ❑ G-CSF може да обостри съществуващи възпалителни заболявания
- ❑ Основни странични ефекти на GM-CSF – треска, гадене, умора, главоболие, болки в костите, миалгия

Препоръчителни дози при лечение с цитокини*

Цитокини	Възрастни	Деца	Бременни жени	Внимание при:
G-CSF (филграстим) (NeupogenR)	5мкг/кг дневно s.c., до АБН>1.0x10 ⁹ /L	5мкг/кг дневно s.c., до АБН>1.0x10 ⁹ /L	Клас С (също като при възрастни)	Сърповидно-клетъчни хемоглобинопатии, сериозни заболявания на коронарната артерия. ОРДС. Да се обсъди прекратяване на лечението, ако по време на възстановяване на неутрофилите се развият белодробни инфилтрати.

Препоръчителни дози при лечение с цитокини*

Цитокини	Възрастни	Деца	Бременни жени	Внимание при:
Пегилиран G-CSF (пегфилграстим)	1 доза от 6 мг s.c.	при подрастващи >45 кг, 1 доза от 6 мг s.c.	Клас С (също като при възрастни)	Сърповидно-клетъчни хемоглобинопатии, сериозни заболявания на коронарната артерия. ОРДС.

Препоръчителни дози при лечение с цитокини*

Цитокини	Възрастни	Деца	Бременни жени	Внимание при:
GM-CSF (сарграмостим) (Leukine R)	250 мкг/м ² дневно s.c. до АБН>1.0x10 ⁹ /L	250 мкг/м ² дневно s.c. до АБН>1.0x10 ⁹ /L	Клас С (също като при възрастни)	Както при филграстим

- **Съкращения:** АБН-абсолютен брой неутрофили; ОРДС-остър респираторен дистрес синдром.
- *Да се консултират с експерти по биодозиметрия!
- Клас С, съгласно US Food and Drug Administration показва наличие на тератогенен или ембриотоксичен ефект върху животни, но те не са доказани при жени, или че няма проучвания върху животни или бременни жени

□ Кръвни продукти

- Преливането на клетъчни компоненти като еритроцити и тромбоцити се налага при пациенти с тежки костно-мозъчни увреждания.
- Обикновено такива се наблюдават **2 до 4 седмици след инцидента**, което позволява да се мобилизират кръводарителите.
- Заместващата терапия с кръвни клетки е необходима и при възстановяване на травмите.

Лечение на тромбоцитемията



□ Преливането на тромбоцити остава основната терапия за подържане на адекватен брой клетки

- **Тромбоцитите са първите необходими и най-важни кръвни клетки, които трябва да бъдат въвеждани многократно за подържане на броя им над $20 \times 10^9/L$. При хирургична намеса, тромбоцитният брой да е $>75\,000/\mu L$ ($75 \times 10^9 / L$)**



За лечение на
анемията се
използва
преливането на
еритроцитна маса

Трансфузията се прави за **подържане на хематокрита, по-висок от 30%**, с цел ограничаване вероятността от остър кръвоизлив.

▪ **Всички клетъчни продукти трябва да бъдат освободени от левкоцити и облъчени с 25Gy** за предпазване от предаването при кръвопреливането на някои заболявания от донора на облъчения (и следователно имunosупресивен пациент).

▪ Известно е, че **отстраняването на левкоцитите намалява нехемолитичните температурни реакции и имunosупресивните ефекти** от кръвопреливането.

▪ **Отстраняването на левкоцитите улеснява защитата срещу тромбоцитната алоимунизация и срещу придобити инфекции с цитомегаловирус.**

□ Антимикробни средства

Основните принципи при лечението на инфекциите включват:

➤ Профилактика

- бариери/изолация
- добра деконтаминация
- антивирусни агенти
- антимикотични агенти
- профилактика на Pneumocystis
- ранна терапия с цитокини
- затваряне на раните
- избягване на инвазивни процедури

➤ Терапия на инфекциите

- специфични антибиотици след антибиограма

➤ Специфична терапия на левкопенията

- въвеждане на цитокини

❑ **Повишената чувствителност към инфекции е в резултат на:**

- **нарушаване целостта на чревната бариера и на кожата**
- **и поради потискане на имунитета.**

Въвеждането на антибиотици намалява смъртността при кучета, облъчени с ЛД_{50/30}.

❑ **Контролирането на инфекцията през време на критичната неутропения е основният фактор за успешен изход от лечението.**

- ❑ **Профилактичното антибиотично лечение не е показано при облъчени пациенти, без неутропения.**
- ❑ Антибиотичната терапия при тях трябва да бъде насочена към **огнищните инфекции** или към **по-вероятните патогени**.
- ❑ Приложението на антибиотици за лечение на **фебрилните неутропенични пациенти** е подобно на това, прилагано при **имунокомпрометираните пациенти, лекувани за карциноми**.
- ❑ Това лечение се провежда **съгласно установените стандарти и практика**.

- ✓ **Флуорохинолоните** са широко използвани за профилактика на неутропеничните пациенти. (напр. **Avelox** 1x400mg per os (i.v.) или **Tavanic** 1 x 500mg i.v.)
- ✓ При пациенти с изразена неутропения (абсолютен брой на неутрофилите $< 0.5 \times 10^9/L$), **широкоспектърните антибиотици** трябва да бъдат прилагани през целия период на неутропенията.
- **Профилактиката** трябва да включва:
 - ✓ **флуорохинолон** със или без стрептококов обхват плюс
 - ✓ **пеницилин** или негово производно,
 - ✓ **антивирусни агенти** (Acyclovir, 5-10 mg/kg i.v. през 8 часа)
 - ✓ **антимикотични средства** (Flukonazol 200mg per os (i.v.) на 12 часа)

- ✓ **Антибиотиците** трябва да бъдат приемани, докато установим, че:
 - **не са ефективни** (напр. пациентът развива неутропенична треска), или
 - броят на **неутрофилите се възстанови** (абсолютен брой $>0.5 \times 10^9/L$).

- ✓ **Огнищните инфекции**, развити през време на периода на неутропения, изискват **пълен курс антибиотично лечение**.

- ✓ При пациенти, развили треска по време на получаването на флуорохинолон, последният трябва да бъде спрян и лечението да бъде **насочено към Gram (-) бактерии, основно *Pseudomonas aeruginosa***.

Срещу последния се използва
комбинация от:

- **цефалоспори**ни (напр. цефалоспорин III-та генерация като Ceftazidim (Fortum) 1.0g 3 x дневно i.v.(i.m.) или 2.0g 2 x дневно) и
- **аминоглюкозидни антибиотици** (Gentamycin 1 x дневно 5.0-7.0 mg/kg в 100ml 5% Sol. Glucosae i.v. за > 60 min. Вместо Gentamycin може Tobramycin 3mg/kg дневно, разделен на 3 приема i.v. в 50-100ml 0.9% NaCl или 5% Dextrosae за 20-60 min.). Аминоглюкозидните антибиотици се използват при запазена бъбречна функция.

**При устойчивост към
цефалоспори**ните
алтернативите са:

- **Карбоксипеницилин**
(Carbenrcillin или Ticarcillin)
- **Уреидопеницилин**
(Azlocillin или Mezlocillin)

- Използването на **допълнителни антибиотици** се основава на установените огнища (например анаеробни коки и причинители, които могат да се срещнат при пациенти с коремна травма или инфекции с Gram (+) бактерии като Staphylococcus и Streptococcus, насложени върху обширни изгаряния). Променената анаеробна чревна флора може да влоши резултата от лечението на облъчените.
- Ето защо се препоръчва **чревната профилактика да не бъде провеждана емпирично**, освен ако не е клинично показана (например при пациенти с коремно нараняване или ентероколит, причинен от Clostridium).

➤ Осигуряването на **специфични условия в болничните стаи**, особено **стерилността**, може да се отрази благоприятно върху опасността от развитие на инфекция.

□ Трансплантация на костен мозък



- ✓ В случай на необратима костно-мозъчна недостатъчност, въпреки интензивното лечение, е **необходима костно-мозъчна трансплантация**, след намирането на подходящи донори.
- ✓ Първоначалният опит с този метод на лечение при облъчени пациенти датира от **1958г.**
- ✓ При оценка на опита с алогенна трансплантация, проведена при 29 пациенти, жертви на радиационни инциденти, всички пострадали с изгаряния са починали и само трима са преживяли повече от година
- ✓ **Успеваемост на трансплантацията в Чернобил – 42%.**

- ✓ При възможност, **трансплантацията** трябва да бъде обсъждана при пациенти, облъчени с **доза от 7 до 10Gy**, без значителни изгаряния или други тежки органи увреждания.
- ✓ Пострадали, с брой на гранулоцитите над $0.5 \times 10^9/L$ и брой на **тромбоцитите над $10 \times 10^9/L$** към 6-ия ден след облъчването могат да **не** бъдат предлагани за **трансплантация**.
- ✓ При изключителни обстоятелства, когато подходящите донори или аутоложен костен мозък са налице, трансплантацията на стволови клетки може да бъде обсъждана при пациенти, облъчени с дози, надхвърлящи 4Gy.
- ✓ След трансплантацията, преди значителното снижение в броя на лимфоцитите, трябва да бъде въведен типов човешки левкоцитен антиген.

Лечение на гастроинтестиналния синдром

Лечението включва:

- ✓ **вливането на течности и електролити.** Ако абсорбционният капацитет на червата е силно увреден, се налага **парентерално хранене.**
- ✓ Въпреки това, **смъртта** често се дължи на **обилно кървене** поради **нарушен чревен интегритет** и **чревен септичен шок.**

Поддържащо лечение

Облъчените с високи дози, които нямат шанс за благоприятен изход, са подходящи за **поддържащо лечение**. То включва въвеждането на :

- **антиеметични**
- **антидиарични средства**
- **психологична помощ** за пациентите, и за техните близки.

Терапевтични възможности за жертвите на остро радиационно въздействие

Диагноза

Препоръчано лечение

1. Гадене, повръщане

2. Напрежение, страх

Diphenhydramin, 25-50 mg i.v., на 4-6 часа

Ondasetron (Zofran), 10 mg i.v., на 4-6 часа

Lorazepam, 1-2 mg i.v., на 4-6 часа

Nembutal, 100 mg i.v., на 8 часа

Терапевтични възможности за жертвите на остро радиационно въздействие

Диагноза	Препоръчано лечение
3. Треска	Acetaminophen (Paracetamol), 650mg per os на 4 - 6 часа
4. Кръвоизлив в стомашно-чревния тракт	Aluminium hydroxide/Simethicon(Antiacid), 30 ml на 4 часа Famotidin, 20 mg i.v. или per os на 12 часа Ranatidin, 100 mg i.v. на 12 часа или 150 mg per os на 12 часа

Терапевтични възможности за жертвите на остро радиационно въздействие

Диагноза	Препоръчано лечение
5. Болка, гърчове, възпаление на мукозите, възпаление в стомашно-чревния тракт, панцитопения	Morphin , 5 - 10 mg i.v. или per os на 1 час. Лечение с кръвни продукти. Вливания на тромбоцитна и еритроцитна маса. Хемопоетични растежни фактори. Gentamycin/Vancomycin/Nystatin за стерилизация на стомашно-чревния тракт
6. Мукозни инфекции	Nystatin суспензия Chlorhexidin за промивка Разреден H_2O_2 за промивка

Терапевтични възможности за жертвите на остро радиационно въздействие

Диагноза	Препоръчано лечение
7. Опортюнистични инфекции	Изоляция Acyclovir 5 - 10 mg/kg i.v. на 8 часа Trimethoprim-sulfamethoxazol (Biseptol) два пъти седмично за профилактика на пневмония, причинена от Pneumocystis carini Fluconazol 200 mg per os или i.v. на 12 часа Amphotericin
8. Аплазия на костния мозък	Насочване към трансплантационен център

Лечебни модели при остро радиационно въздействие

(По д-р Филип МакКарти, Директор на Програмата по костно-мозъчна трансплантация, консултант на Болницата в Хюстън и Медицинския колеж Байлор)

Модели (доза, Gy)	Ефекти	Лечение
Ниски дози (0,5 - 1,0 Gy)	Повръщане	Антиеметици, напр. Methoclopramid (Cerucal)

Лечебни модели при остро радиационно въздействие

Модели (доза, Gy)	Ефекти	Лечение
Средна доза (2,5 Gy)	<p>Хемопоетичен синдром</p> <p>Тромбоцитопения</p> <p>Левкоцитопения (Панцитопения)</p> <p>Инфекция</p> <p>Остър вътрешен кръвоизлив (от тромбоцитопенията)</p>	<p>Хоспитализация</p> <p>Рутинна изолация</p> <p>Не се прелива кръв, а кръвни продукти, особено тромбоцити.</p> <p>Широкоспектърни АБ.</p> <p>Противовирусни средства.</p> <p>Противогъбичкови средства.</p> <p>Парентерално хранене.</p> <p>Хоспитализация</p>

Лечебни модели при остро радиационно въздействие

Модели (доза, Gy)	Ефекти	Лечение
<p>Високи дози (3 - 8 Gy)</p>	<p>Чревни ендотоксини водят до чревна инфекция</p> <p>Септицемия</p> <p>Костно-мозъчна деструкция</p> <p>Панцитопения</p> <p>Имунна некомпетентност</p> <p>Остър вътрешен кръвоизлив</p> <p>Кожни изгаряния</p>	<p>Широкоспектърни АБ</p> <p>Костно-мозъчна трансплантация</p> <p>Растежни стимулатори на стволови клетки</p> <p>Хемопоетични растежни фактори (напр. GM-CSF, GCSF)</p> <p>Кръвни продукти (особено тромбоцити)</p> <p>Рутинна изолация</p> <p>Противовирусни средства</p> <p>Противогъбичкови средства</p> <p>Парентерално хранене</p> <p>Лечение на изгарянията</p>