

MODERN PRINCIPLES OF ACUTE RADIATION SYNDROME'S MANAGEMENT

O.S. Bondarouk¹, A.I. Moskalets², V.F. Torbin³, I.Yu. Khudetskiy³

¹Institute of Oncology of Academy of Medical Sciences, ²National Medical University, ³Ukrainian Military Medical Academy, Kiev, Ukraine

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ХВОРОБИ

О.С.Бондарук¹, О.І. Москалець², В.Ф. Горбін³, І.Ю. Худецький³

¹Інститут онкології АМН України, ²Національний медичний університет, ³Українська військово-медична академія, Київ, Україна

Abstract

The modern views on pathogenesis and treatment options for acute radiation syndrome are presented in this article. The schedules of cytostatic therapies complications used as a example of correction for acute radiation damage. The availability and advisability of hemopoietic colony stimulating factors are discussed. Moreover, the possibility of different types of bone marrow transplantation is considered.

Keywords: acute radiation syndrome, pathogenesis and treatment options, hemopoietic colony stimulating factors, bone marrow transplantation.

INTRODUCTION

Nearly the similar pathogenetical mechanisms underlie in development of clinical symptoms of high dose chemotherapy's adverse effects and acute radiation syndrome's. The total experience of prevention and treatment of cytostatic therapy's side effects may be extrapolated to management of victims after radiological casualties i.e. radiation accidents or nuclear weapon assault.

The medical management of radiation and combined injuries can be divided into three stages: triage, emergency care, and definitive care. During triage, patients are prioritized and rendered immediate lifesaving care. Emergency care includes therapeutics and diagnostics necessary during the first 12 to 24 hours. Definitive care is rendered when final disposition and therapeutic regimens are established (Jarrett D., 1999).

Effective quality care can be provided both when there are few casualties and a well-equipped facility and when there are many casualties and a functioning worldwide evacuation system. The therapeutic modalities will vary according to current medical knowledge and experience, the number of casualties, available medical facilities, and resources. Recommendations for the treatment of a few casualties may not apply to the treatment of mass casualties because of limited resources. A primary goal should be the evacuation of a radiation casualty prior to the onset of manifest illness. Prodromal symptoms begin within hours of exposure. They include nausea, vomiting, diarrhea, fatigue, weak-ness, fever, and headache. The prodromal gastrointestinal symptoms generally do not last longer than 24 to 48 hours after exposure, but a

ВСТУП

В розвитку клінічних симптомів, що виникають при проведенні високодозової цитостатичної терапії солідних пухлин та при маніфестації променевої хвороби лежать майже ідентичні патогенетичні механізми. Тому досвід, накопичений при лікуванні та профілактиці ускладнень в онкології можливо екстраполювати для розробки схем лікування постраждалих внаслідок радіаційних аварій або застосування ядерної зброї.

Лікування радіаційних та комбінованих ушкоджень доцільно проводити в три етапи: медичне сортування, невідкладна допомога та лікування в спеціалізованому закладі. Під час сортування пацієнти розподіляються за пріоритетами та отримують негайну життєво необхідну допомогу. Невідкладна допомога включає необхідні терапевтичні та діагностичні заходи протягом перших 12—24 годин. Спеціалізоване лікування хворого проводиться після остаточного визначення терапевтичних режимів (Jarrett D., 1999).

Ефективне лікування можна проводити в умовах добре обладнаного лікувального закладу, а у випадках наявності значної кількості уражених необхідне функціонування потужної евакуаційної системи. Зміст терапевтичних заходів буде змінюватися відповідно до сучасного рівня знань та досвіду, можливих медичних заходів та ресурсів. Первинною метою повинна бути евакуація потерпілих до моменту появи у них симптомів маніфестації хвороби. Продромальний період розпочинається протягом кількох годин після опромінення. Він супроводжується нудотою, блювотою, діареєю, стомлюваністю, слабкістю, лихоманкою та головним болем. Продром гастро-інтестинального синдрому, як правило, триває в межах 24-48 годин після опромінення, але деяка слабкість та стомлюваність можуть залишатися протягом необмеженого часу. Час появи

vague weakness and fatigue can persist for an undetermined length of time. The time of onset, severity, and duration of these signs are dose dependent and dose-rate dependent. They can be used in conjunction with white blood cell differential counts to determine the presence and severity of the acute radiation syndrome. Both the rate and degree of decrease in blood cells are dose dependent. A useful rule of thumb: If lymphocytes have decreased by 50% and are less than $1 \times 10^9/l$ ($1000/l$) within 24 to 48 hours, the patient has received at least a moderate dose of radiation. In combined injuries, lymphocytes may be an unreliable indicator. Patients with severe burns and/or trauma to more than one system often develop lymphopenia. These injuries should be assessed by standard procedures, keeping in mind that the signs and symptoms of tissue injuries can mimic and obscure those caused by acute radiation effects ((Jarrett D., 1999).

The two from most significant radiosensitive organ systems in the body are the hematopoietic and the gastrointestinal systems. The relative sensitivity of an organ to direct radiation injury depends upon its component tissue sensitivities. Cellular effects of radiation, whether due to direct or indirect damage, are basically the same for the different kinds and doses of radiation.

The simplest effect is cell death. With this effect, the cell is no longer present to reproduce and perform its primary function. Changes in cellular function can occur at lower radiation doses than those that cause cell death. Changes can include delays in phases of the mitotic cycle, disrupted cell growth, permeability changes, and changes in motility. In general, actively dividing cells are most sensitive to radiation. Radiosensitivity also tends to vary inversely with the degree of differentiation of the cell (Steel G.G., 1997).

The severe radiation sickness resulting from external irradiation and its consequent organ effects is a primary medical concern. When appropriate medical care is not provided, the median lethal dose of radiation, the $LD_{50/60}$ (that which will kill 50% of the exposed persons within a period of 60 days), is estimated to be 3.5 Gy. Recovery of a particular cell system is possible if a sufficient fraction of a given stem cell population remains after radiation injury (Jarrett D., 1999).

Modern medical care dramatically improves the survivability of radiation injury. Nearly all radiation casualties have a treatable injury if medical care can be made available to them. Casualties with unsurvivable irradiation are usually immediately killed or severely injured by the blast and thermal effects of a detonation. Unfortunately, significant doses of radiation below the level necessary to cause symptoms

симптомів, їх тяжкість та тривалість залежать як від дози так і від її потужності. Всі ці клінічні прояви у поєднанні з підрахунком лейкоцитарної формули можуть дозволити визначити наявність та ступінь тяжкості гострої променевої хвороби. Рівень зниження кількості клітин крові є дозозалежним. Вважається, що якщо рівень лімфоцитів зменшився на 50% та складає менше ніж $1 \cdot 10^9/l$ в перші 24-48 годин, пацієнт отримав не менш, ніж помірну дозу опромінення. При комбінованих ураженнях визначення кількості лімфоцитів не може застосовуватися як достовірний індикатор. У пацієнтів з тяжкими опіками та(або) травмами, як правило розвивається лімфопенія. Ці ураження повинні оцінюватися за стандартними процедурами. Але необхідно мати на увазі, що симптоми ураження тканин можуть маскувати прояви радіаційного ураження (Jarrett D., 1999).

До найбільш радіочутливих систем організму відносяться кровотворна та шлунково-кишкова системи. Відносна чутливість органу до прямої ушкоджуючої дії опромінення залежить від радіочутливості його компонентів. Клітинні ефекти опромінення, що виникають внаслідок прямого чи непрямого ушкодження, в своїй основі ідентичні для різних типів та доз опромінення.

Найпростішим ефектом є клітинна смерть. При цьому клітина не може більше виконувати репродуктивну та притаманну їй функцію. Зміни клітинних функцій спостерігаються при більш низьких дозах опромінення від тих, що приводять до клітинної загибелі. Ці зміни включають затримку фаз мітотичного циклу, порушення клітинного росту, зміни проникливості мембран, зміни рухомості. Взагалі, клітини, які активно діляться, більш чутливі до радіації. Радіочутливість також має тенденцію до обернено пропорційного зв'язку зі ступенем диференціювання клітини (Steel G.G., 1997).

Тяжка променева хвороба внаслідок зовнішнього опромінення та її закономірні органічні ефекти є предметом уваги медиків. Якщо відповідна медична допомога не надається, середня летальна доза опромінення для людини ($LD_{50/60}$) складає приблизно 3,5 Гр. Відновлення окремих клітинних систем можливе, якщо вижила достатня фракція росткових (стовбурових) клітин після радіаційного пошкодження (Jarrett D., 1999).

Сучасний стан медичної допомоги суттєво підвищив виживання при радіаційних ушкодженнях. У випадках несумісного з життям опромінення спостерігається негайна загибель, або тяжкі ушкодження внаслідок термінальних та «ударних» (від ударної хвилі) ефектів вибуху. На жаль, дози опромінення, які нижчі рівнів розвитку симптомів гострої променевої хвороби, змінюють імунну відповідь організму та підвищують

alter the body's immune response and sensitize the person to the effects of both biological and chemical weapons (Jarrett D., 1999).

A nonspecific clinical response to acute radiation exposure. An early onset of symptoms in the absence of associated trauma suggests a large radiation exposure is characterized by the relatively rapid onset of nausea, vomiting, and malaise. Radiogenic vomiting may easily be confused with psychogenic vomiting that often results from stress and realistic fear reactions. Use of oral prophylactic antiemetics, such as granisetron (Kytril®) and ondansetron (Zofran®), may be indicated in situations where high-dose radiological exposure is likely or unavoidable. The purpose of the drug would be to reduce other traumatic injuries after irradiation by maintaining short-term full physical capability. These medications will diminish the nausea and vomiting in a significant percentage of those personnel exposed and consequently decreases the likelihood of a compromised individual being injured because he was temporarily debilitated. The prophylactic antiemetics do not change the degree of injury due to irradiation and are not radioprotectants. They do diminish the reliability of nausea and emesis as indicators of radiation exposure (Jarrett D., 1999).

The adequate detoxication is emphasized during the early stages of radiation casualties. The forced diuresis and extracorporeal detoxication, first of all hemosorption, usage permits to accelerate the elimination of tissue damage's materials and to decrease the level of free radicals, preventing subsequent damage of cellular structures (Lisetskiy V.A. et al., 1990; Kaban A.P. et al., 1996).

The antioxidants, such as ascorbic acid, α -tocopherol, selenium and carotenoids, are used quite widely. The usage of megadoses of antioxidants is possible during first weeks – vitamin C up to 2 g/day, vitamin E up to 1 g/day, selenium up to 400 mcg/day. After that used conventional dosage of them – vitamin C up to 75–90 mg/day, vitamin E up to 15 mg/day, selenium up to 55 mcg/day. Suggested levels for beta-carotenes and carotenoids, found in many plants, a lot of authors say there's doubt the nutrients actually are antioxidants (Levine J.J., 1999).

Adequate rehydration and electrolytic balance's normalization attach importance to management of gastro-intestinal syndrome. The usage of continuous infusions of electrolytic and colloids solutions and, a lesser degree hemotransfusions, are recommended (Silvain C. et al., 1992; Classen J. et al., 1998).

The alimentary nutrition is preferable in gastro-

чутливість організму до впливу біологічних та хімічних чинників (Jarrett D., 1999).

Проявом неспецифічної клінічної відповіді на гостре опромінення є відносно швидко виникаючий напад нудоти, блювоти та нездужання. Рання поява симптомів при відсутності супутньої травми допускає високу експозиційну дозу. Радіогенну блювоту можна легко прийняти за психогенну, яка досить часто є реакцією на стрес. Профілактичне застосування оральних антиеметиків – специфічних блокаторів 5Н₃-рецепторів, таких як гранісетрон (Кітрил), тропісетрон (Навобан) та ондансетрон (Зофран), може бути показаним у випадках можливого або неминучого опромінення у високих дозах. Метою застосування зазначених ліків у цьому випадку є зменшення інших травматичних ушкоджень за рахунок підтримки короточасної повної фізичної активності. Антиеметики зменшують нудоту та блювоту у значної кількості опромінених, отже зменшують ймовірність ризику ураження індивідуумів внаслідок тимчасового виснаження. Профілактичне застосування антиеметиків не змінює ступеню радіаційного ураження, вони не є радіопротекторами. Але вони знижують інформативність виразності нудоти та блювоти як індикаторів експозиційної дози (Jarrett D., 1999).

На ранніх етапах радіаційного ураження велике значення надається адекватній дезінтоксикації. Застосування форсованого діурезу та методів екстракорпоральної детоксикації, в першу чергу гемосорбції, дозволяє прискорити виведення продуктів деструкції тканин та знизити рівень вільних радикалів, що запобігає подальшому ураженню клітинних структур (Lisetskiy V.A. et al., 1990; Kaban A.P. et al., 1996).

Також широко застосовуються антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, α -токоферол, селен та каротиноїди. Протягом перших тижнів можливе застосування надвисоких доз антиоксидантів – вітаміну С до 2 г/добу, вітаміну Е до 1 г/добу, селену до 400 мкг/добу, з наступним переходом на вживання традиційних доз – вітаміну С до 75-90 мг/добу, вітаміну Е до 15 мг/добу, селену до 55 мкг/добу. Антиоксидантна дія β -каротинів та каротиноїдів і відповідні дози, що рекомендується до застосування, викликають сумніви у багатьох дослідників (Levine J.J., 1999).

Велике значення при лікуванні гастро-інтестинального синдрому надається адекватній регідратації та нормалізації електролітного балансу. Рекомендується застосувати багатогодинні інфузії розчинів електролітів, колоїдних розчинів, та в меншій мірі гемотрансфузій (Silvain C. et al., 1992; Classen J. et al., 1998).

Незважаючи на виражену діарею при гастро-

intestinal syndrome's care, in spite of severe diarrhea, so parenteral nutrition uses only as a supplementary mean (Silvain C. et al., 1992; Jarrett D., 1999).

CONVENTIONAL THERAPY FOR NEUTROPENIA AND INFECTION

The prevention and management of infection is the mainstay of therapy. Antibiotic prophylaxis should only be considered in afebrile patients at the highest risk for infection. These patients have profound neutropenia ($< 0.1 \times 10^9$ cells/l (100 cells/ μ l)) that has an expected duration of greater than 7 days. The degree of neutropenia (absolute neutrophil count [ANC] $< 100/\mu$ l) is the greatest risk factor for developing infection. As the duration of neutropenia increases, the risk of secondary infections such as invasive mycoses also increases. For these reasons, adjuvant therapies such as the use of cytokines will prove invaluable in the treatment of the severely irradiated person (Ablin A.R., 1993; Jarrett D., 1999).

PREVENTION OF INFECTION

Initial care of medical casualties with moderate and severe radiation exposure should probably include early institution of measures to reduce pathogen acquisition, with emphasis on low-microbial-content food, acceptable water supplies, frequent hand washing or wearing of gloves, and air filtration. During the neutropenic period, prophylactic use of selective gut decontamination with antibiotics that suppress aerobes but preserve anaerobes is recommended. The use of sucralfate or prostaglandin analogs may prevent gastric hemorrhage without decreasing gastric activity. When possible, early oral feeding is preferred to intravenous feeding to maintain the immunologic and physiologic integrity of the gut (Jarrett D., 1999).

OVERALL RECOMMENDATIONS (ABLIN A.R., 1993):

1. A standardized plan for the management of febrile, neutropenic patients must be devised.
2. Empiric regimens must contain antibiotics broadly active against gram-negative bacteria, but antibiotics directed against gram-positive bacteria need be included only in institutions where these infections are prevalent.
3. No single antimicrobial regimen can be recommended above all others, as pathogens and susceptibility vary with time.
4. If infection is documented by cultures, the empiric regimen may require adjustment to

інтестинальному синдрому, переваги надаються ентеральному харчуванню, парентеральне застосовується лише як допоміжний засіб (Silvain C. et al., 1992; Jarrett D., 1999).

ТРАДИЦІЙНА ТЕРАПІЯ НЕЙТРОПЕНІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Профілактика та лікування інфекційних ускладнень є дуже важливою в терапії променевої хвороби. Профілактичне призначення антибіотиків проводиться виключно пацієнтам з високим ризиком інфікування – хворим, з глибокою нейтропенією ($< 0,1 \cdot 10^9/\mu$ л), тривалість якої очікується більш ніж 7 днів. Нейтропенія (абсолютний підрахунок нейтрофілів – ANC) є найголовнішим фактором ризику розвитку інфекційних ускладнень. При збільшенні тривалості нейтропенії підвищується ризик вторинного інфікування, наприклад, інвазивних мікозів. Враховуючи вище зазначене, ад'ювантне застосування цитокінів (гемопоезтимулюючих факторів) є доцільним у людей, що отримали велику дозу опромінення (Ablin A.R., 1993; Jarrett D., 1999).

ПРОФІЛАКТИКА ІНФІКУВАННЯ

Початкове лікування випадків, як помірного та тяжкого радіаційного ураження повинне включати заходи, що запобігають та дозволяють знизити «придбання» організмом патогенної мікрофлори. При цьому робиться акцент на застосування їжі з низьким вмістом мікроорганізмів, відповідний водний режим, часте миття рук або застосування рукавичок, фільтрацію повітря. Протягом періоду нейтропенії рекомендується “часткова стерилізація” кишків шляхом застосування антибіотиків селективної дії, які пригнічують аеробну, але зберігають анаеробну флору. Застосування сукральфату (Вентер) та аналогів простагландинів дозволяє запобігти шлунково-кишковим кровотечам без зниження шлункової активності. Раннє пероральне харчування має переваги над парентеральним, так як підтримує імунну та фізіологічну функції кишків (Jarrett D., 1999).

ЗАГАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ (ABLIN A.R., 1993):

1. Повинен бути розроблений стандартний план лікування пацієнтів з лихоманкою та нейтропенією.
2. Емпіричні режими повинні включати антибіотики широкого спектру дії проти грам-негативної флори, а антибіотики, направлені проти грам-позитивної флори включаються до схем лікування тільки у випадках, переважання такої мікрофлори.
3. Не існує єдиного антимікробного режиму, який можливо рекомендувати як найкращий, внаслідок варіабельності мікрофлори.

provide appropriate coverage for the isolate. This should not narrow the antibiotic spectrum.

5. If the patient defervesces and remains afebrile, the initial regimen should be continued for a minimum of 7 days.

The combinations of classes of antibiotics that have had wide approval are listed below for guidance ((Ablin A.R., 1993; Davis D.D., Raebel M.A., 1998).

1. Combination of two beta-lactam drugs;
2. Penicillinase-resistant penicillin or vancomycin plus beta-lactam drug;
3. Monotherapy with third-generation cephalosporin or imipenem/tienam;
4. Third-generation cephalosporin plus penicillinase-resistant penicillin or vancomycin;
5. Aminoglycoside plus an antipseudomonal beta-lactam drug.

The most frequently used antibiotics in cases of fever and leukopenia listed in table 1.

4. Якщо збудник ідентифікований отриманням культури, емпіричний режим може потребувати відповідної корекції, при цьому не повинен звужуватися спектр дії антибіотика.

5. Якщо спостерігається зниження температури або вона знаходиться в межах норми початкове лікування повинне тривати мінімум 7 діб.

Нижче наведені комбінації класів антибіотиків, які найчастіше застосовуються при нейтропенії (Ablin A.R., 1993; Davis D.D., Raebel M.A., 1998):

- 1) комбінація двох β -лактамних препаратів;
- 2) пеніциліназорезистентні пеніциліни або ванкоміцин та β -лактамний препарат;
- 3) монотерапія цефалоспоринами 3-ї генерації або імipенем/тиенам;
- 4) цефалоспорини 3-ї генерації та пеніциліназорезистентні пеніциліни або ванкоміцин;
- 5) аміноглікозиди та антипсевдомонні β -лактамні препарати.

В таблиці 1 наведені антибіотики, як найчастіше застосовуються в разі лихоманки та лейкопенії.

TABLE 1
THE MOST EFFECTIVE ANTIBIOTICS FOR TREATMENT OF FEVER AND LEUKOPENIA DURING ACUTE RADIATION SYNDROME

ТАБЛИЦЯ 1
НАЙБІЛЬШ ЕФЕКТИВНІ АНТИБІОТИКИ ПРИ ЛИХОМАНЦІ ТА ЛЕЙКОПЕНІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ ПРОМЕНЕВУ ХВОРОБУ

Drug	Dose, mg/kg/day	Maximal dose, g	Schedule
Aminoglycosides			
Amikacin	15	1,5	divided q8h
Gentamicin	5	–	divided q8h
Tobramycin	6.0–7.5	–	divided q8h
Semisynthetic penicillins			
Azlocillin			
Carbenicillin	300	24	divided q4–6h
	500	–	divided q4–6h
Third-generation cephalosporins			
Cefoperazone			
Ceftazidime	100	12	divided q8h
Cefepime	100–150	6	divided q8h
	100	6	divided q8h
Penicillinase-resistant penicillins			
Nafcillin	100–200	–	divided q4–6h
β -lactam drugs			
Impienem	15	2	divided q6–8h
Tienam	15	2	divided q6–8h
Other			
Vancomycin	40	2	divided q6h

MANAGEMENT OF INFECTION WITHIN NEUTROPENIA PERIOD

Empirical antimicrobial therapy regimen should be defined with taking into account the pathogen, its sensitivity and nosocomial infection (if any). An empirical regimen of antibiotics should be

ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІД ЧАС ПЕРІОДУ НЕЙТРОПЕНІЇ

Емпіричний режим антибіотикотерапії визначається з урахуванням інфекційного спектру, чутливості мікроорганізмів та наявності госпітальної інфекції у певному закладі. Слід

selected, based on the pattern of bacterial susceptibility and nosocomial infections in the particular institution. Broad-spectrum empiric therapy with high doses of one or more antibiotics should be used, avoiding aminoglycosides whenever feasible due to associated toxicities. Therapy should be continued until the patient is afebrile for 24 hours and the ANC is greater than or equal to 0.5×10^9 cells/l. Combination regimens often prove to be more effective than monotherapy. The potential for additivity or synergy should be present in the choice of antibiotics (Talcott J.A. et al., 1992; Davis D.D., Raebel M.A., 1998).

If a specific pathogen is identified on culture the schedule of antibiotic therapy needs corrections. At least 85% of pathogens associated with fever and neutropenia are bacteria, the most common being *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Streptococcus* spp. (Ablin A.R., 1993; Nathwani D. et al., 1997; Davis D.D., Raebel M.A., 1998).

If fever and granulocytopenia persist on empiric broad-spectrum antibiotic therapy for 3 to 7 days, continue antibiotics, add antifungal therapy, and obtain daily blood cultures. The most common fungal organisms are *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *Aspergillus* (especially *A. fumigatus* and *A. flavus*), *Cryptococcus*, *Histoplasma*, and *Mucor*. In connect of the infection's possibility of these pathogens exactly the Amphotericin B or Fluconazol uses. An initial test dose of 0.1 mg/kg intravenously is administrated for Amphotericin B. If this is tolerated, therapy is commenced within 2 hours with a dose of 0.6-1.0 mg/kg per day intravenously over 1-4 hours. Fluconazol are used with a dose of 50-200 mg/day. In the absence of a documented fungal infection, therapy is continued until $ANC > 0.5 \cdot 10^9/l$. If a fungal infection is documented, therapy is required for 1 or more months (Ablin A.R., 1993; Walsh T.J. et al., 1999).

For documented infection with herpes simplex – acycloguanosine (acyclovir) 750 mg/m²/day intravenously divided q8h. For documented infection with Varicella-Zoster – acyclovir with dose 1500 mg/m²/day intravenously divided q8h. Ensure that hydration is adequate. Oral acyclovir should not be given. For documented infection with cytomegalovirus – dehydroxypropoxymethyl guanine (ganciclovir) 10 mg/kg/day intravenously divided q8h plus immunoglobulinum 400 mg/kg/day intravenously 3 days per week [8, 11].

обрати емпіричне застосування високих доз антибіотиків широкого спектру дії з використанням одного або більше препаратів, за винятком аміноглікозидів, яких слід уникати (при можливості), враховуючи їх токсичність. Терапія повинна тривати до нормалізації температури у пацієнта протягом 24 годин та ANC більш ніж $0,5 \cdot 10^9/l$. Комбіновані режими вважаються, як правило, більш ефективними, ніж монотерапія. При виборі антибіотиків повинна враховуватися можливість їх адитивного або синергічного ефекту (Talcott J.A. et al., 1992; Davis D.D., Raebel M.A., 1998).

Ідентифікація специфічного збудника потребує відповідної корекції схем антибіотикотерапії. Слід зазначити, що у 85 % випадків збудниками, що асоціюються з лихоманкою та нейтропенією є *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis* та *Streptococcus* spp. (Ablin A.R., 1993; Nathwani D. et al., 1997; Davis D.D., Raebel M.A., 1998).

У випадку тривалості лихоманки та гранулоцитопенії протягом 3-7 діб, на фоні антибіотикотерапії, потрібне додаткове застосування протигрибкових препаратів та щоденний посів крові. Найпоширенішими грибовими організмами є *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *Aspergillus* (особливо *A. fumigatus* та *A. flavus*), *Cryptococcus*, *Histoplasma*, and *Mucor*. Враховуючи можливість інфікування цими збудниками, застосовують амфотеріцин В або флуконазол. Введення амфотеріцину В починають з тест-дози 0,1 мг/кг внутрішньовенно; при відсутності алергічної реакції – протягом 2-х годин розпочинається терапія в дозі 0,6-1,0 мг/кг/добу внутрішньовенно (1-4-годинна інфузія). Флуконазол застосовують у дозі 50-200 мг/добу. При відсутності підтверженої посівом грибової інфекції терапія проводиться до підвищення ANC не менш ніж $0,5 \cdot 10^9/l$. При документованій грибовій інфекції лікування триває не менш ніж один місяць (Ablin A.R., 1993; Walsh T.J. et al., 1999).

При документованому інфікуванні вірусом простого герпесу призначають ациклогуанозин (ацикловір) у дозі 750 мг/м²/добу внутрішньовенно кожні 8 годин, при інфікуванні вірусом Varicella-Zoster – ацикловір у дозі 1500 мг/м²/добу внутрішньовенно кожні 8 годин. У цих випадках потрібна адекватна гідратація. Не слід застосовувати ацикловір перорально. При підтверженій цитомегаловірусній інфекції призначають дигідроксипропоксиметилгуанін (ганцикловір) у дозі 10 мг/кг/добу внутрішньовенно кожні 8 годин та імуноглобулін у дозі 400 мг/кг/добу внутрішньовенно тричі на тиждень (Ablin A.R., 1993; Nathwani D. et al., 1997).

HEMATOPOIETIC GROWTH FACTORS

The next dose schedules are recommended for hematopoietic growth factors' usage:

- Leukomax (GM-CSF) — 5-10 mcg/kg, intravenously
- Neupogen (G-CSF) — 5-12 mcg/kg, subcutaneous
- Granocyte (G-CSF) — 150 мкг/м², intravenously

The next dose schedules are recommended for erythropoietins usage:

- Erythropoietin-beta (recormon) — 20 U/kg subcutaneous three times per week, or 10 U/kg subcutaneous seven times per week, or 40-80 U/kg intravenously three times per week

Erythropoietin-alfa (epoetin) — subcutaneous or intravenously 50-75 U/kg three times per week (supportive therapy – 30 mg/kg three times per week)

There is need for memory that the effect of erythropoietins' usage realized not sooner from 2 to 3 weeks (Miller C.B. et al., 1990). Analysis of many dates demonstrates that only about 50 percent of cancer patients are significant responders to erythropoietins (Abels R.I. et al., 1991; Barlogie B., Beck T., 1993; Welch R.S. et al., 1993). Hematocrit was increased over baseline by a small but statistically significant amount (2.8% to 6.0%, $P < 0.004$) in erythropoietin-treated patients compared with placebo after eight to twelve weeks of therapy (Abels R.I. et al., 1991). So the question about preferable of erythropoietin's usage compared to traditional hemotransfusion remains open.

BONE MARROW AND PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION

The optimal strategy for alogenic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation in patients with severe immunodeficiency (as congenital, as acquired, including after high dose irradiation or high dose chemotherapy) remains controversial. One approach is usage of stem cells from an HLA-matched unrelated donor. A.H. Filipovich et al. (1992) have reported excellent engraftment and long-term immune reconstitution after T-cell-replete unrelated donor bone marrow transplantation with myeloablative conditioning therapy. The ability to use a T-cell-replete graft from an unrelated donor makes this an attractive approach from the point of view of immune reconstitution, though this must be counterbalanced by the increased risk for graft-versus-host disease (GVHD) and the potential for delay in transplantation because of the donor search. An alternative approach is to use bone marrow from a haploidentical donor who has been rigorously T-cell-depleted to prevent

СТИМУЛЯТОРИ ГЕМОПОЕЗУ

Рекомендуються наступні дозові режими застосування колонієстимулюючих факторів:

- лейкомакс (GM-CSF) — 5-10 мкг/кг, внутрішньовенно
- нейпоген (G-CSF) — 5-12 мкг/кг, підшкірно
- граноцит (G-CSF) — 150 мкг/м², внутрішньовенно

При досягненні рівня лейкоцитів $> 3 \times 10^9$ /л ін'єкції препаратів припиняють.

Для застосування еритропоєтинів рекомендують наступний дозовий режим:

- еритропоєтин-бета (рекормон) — 20 МО/кг підшкірно 3 рази на тиждень, або 10 МО/кг підшкірно 7 разів на тиждень, або 40-80 МО/кг внутрішньовенно 3 рази на тиждень

- еритропоєтин-альфа (епоєтин) — підшкірно або внутрішньовенно 50-75 ОД/кг 3 рази на тиждень (підтримуюча терапія 30 мг/кг 3 рази на тиждень)

Слід пам'ятати, що при застосуванні еритропоєтинів їх ефект проявляється не раніше, ніж через 2-3 тижні (Miller C.B. et al., 1990). Аналіз результатів багатьох досліджень свідчить, що лише близько 50% хворих на злоякісні новоутворення реагують на застосування еритропоєтинів (Abels R.I. et al., 1991; Barlogie B., Beck T., 1993; Welch R.S. et al., 1993). Рівень відгуку при цьому досить низький, хоча й статистично достовірний (збільшення гематокриту на 2,8 – 6%, $p < 0,004$) (Abels R.I. et al., 1991). Тому на теперішній час питання переваги застосування еритропоєтинів перед традиційними гемотранфузіями залишається відкритим.

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ КІСТКОВОГО МОЗКУ ТА ПЕРИФЕРИЧНИХ КЛІТИН КРОВІ

Існують протилежні точки зору на ефективність застосування та тактику проведення алогенної трансплантації кісткового мозку та периферичних клітин крові у пацієнтів з імунодефіцитами різного генезу (як уроджених, так і набутих, в тому числі під впливом великих доз опромінення або високодозової хіміотерапії). Один з підходів при вирішенні цієї проблеми – застосування стовбурових клітин від HLA-відповідного донора (Human leukocyte-associated antigens – лейкоцит-асоційовані антигени людини), який не є близьким родичем пацієнта. Так А.Н. Filipovich та співавт. (1992) повідомляють про добре приживлення та тривале відновлення імунної системи хворих після трансплантації алогеного насиченого Т-лімфоцитами кісткового мозку після проведення відповідної мієлоаблятивної терапії. Можливість застосування трансплантата з великим вмістом Т-лімфоцитів є привабливим з точки зору відновлення імунної реактивності, але в цьому випадку збільшується ризик розвитку реакції

GVHD. The advantage of this approach is that the donor is readily available. However, in the absence of conditioning therapy, a significant incidence of graft failure has been reported (Porta F., Friedrich W., 1998). Further, the time course of T-cell reconstitution may be prolonged in some patients after immunosuppressive therapy, which may necessitate a subsequent bone marrow «boost» to improve immune recovery (реактивності) (Kline R.M. et al., 1996), and many patients have poor B-cell reconstitution (Buckley R.H. et al., 1999). The beneficial effect of cytoreductive conditioning, however, is counterbalanced by increased short- and long-term toxicity. In particular, infection and end organ, like heart, kidneys and lung, decompensation contribute to the high treatment-related mortality rates (from 20% to 40%) had seen; moreover, secondary malignancy can appear (авторів) (Fischer A. et al., 1990; Giralt S. et al., 1997; Haddad E. et al., 1998; Khouri I.F. et al., 1998). The stem cells transplantation with nonmyeloablative conditioning is denied the benefits now. Particularly, this is regards the patients with nonmalignant disorders in whom myeloablation per se plays no role in disease eradication and in whom a mixed chimeric state may be sufficient to correct the disease phenotype (Slavin S. et al., 1998; Childs R. et al., 1999). This tactics given the reduced toxicity and achieved quite long co-existence of host and graft. A.E. Woolfrey et al. (1998) have reported stable mixed chimerism in patients with T-cell immunodeficiency after sibling stem cells transplantation using only post-transplant immunosuppression with mycophenolate mofetil and cyclosporin A. The data by P. Amrolia et al. (2000) have demonstrated that nonmyeloablative stem cells transplantation permits rapid engraftment from sibling and unrelated donors with minimal toxicity, even in the presence of severe organ dysfunction, thus establishing host tolerance to the donor immune cells responsible for immune reconstitution. Long-term follow-up is needed before this approach is extended to patients at standard risk.

Thus, the total experience permits to positive affect on acute radiation syndrome's tendency and dramatically changes the treatment's results.

«трансплантат проти хазяїна» (РТПХ) та можливі тривалі затримки через пошук відповідного донора. Альтернативним підходом до проблеми є використання донора з неідентичним НІА та повним виснаженням Т-клітинної компоненти для запобігання розвитку РТПХ. Перевагами цього методу є менша кількість вимог щодо підбору донора. Однак без застосування попередньої циторедуктивної терапії, досить часто спостерігається реакція відторгнення трансплантату (Porta F., Friedrich W., 1998). Застосування імуносупресивної терапії подовжує тривалість відновлення імунної реактивності (Kline R.M. et al., 1996) та сприяє розвитку недостатності В-клітинного імунітету (Buckley R.H. et al., 1999), що призводить до необхідності «додаткових» трансплантацій. Крім того, застосування циторедуктивної терапії супроводжується підвищенням частоти гострих та довгострокових (пізніх) токсичних ефектів. До них відносяться інфекційні ускладнення, декомпенсація функції ряду органів, таких як серце, нирки, легені; можливість розвитку вторинних злоякісних новоутворень. Крім того, летальність від застосування міелоаблятивної терапії становить від 20% до 40% за даними різних авторів (Fischer A. et al., 1990; Giralt S. et al., 1997; Haddad E. et al., 1998; Khouri I.F. et al., 1998). Тому, в останні роки, перевага надається проведенню трансплантації стовбурових клітин на фоні неміелоаблятивної імуносупресивної терапії. Особливо це стосується лікування хворих з не злоякісними хворобами, де міелоабляція сама по собі не грає ролі в ерадикації основного захворювання та для яких стан імунологічного хімеризму є достатнім для корекції захворювання (Slavin S. et al., 1998; Childs R. et al., 1999). Це дозволяє зменшити кількість та вираженість ускладнень лікування і досягти досить тривалого співіснування донора та хазяїна. Наприклад, робота А.Е. Woolfrey та співавт. (1998) демонструє наявність стійкого хімеризму при проведенні посттрансплантантної імуносупресії циклоспорином А. Результати досліджень, виконаних Р. Amrolia та співавт. (2000), також демонструють високу ефективність застосування неміелоаблятивної терапії при трансплантації стовбурових клітин як від близьких родичів, так і від інших людей. При цьому спостерігалась мінімальна токсичність лікування, навіть при наявності серйозної супутньої соматичної патології. Встановлювалась відносна толерантність між донорськими клітинами та клітинами реципієнта; спостерігалось швидке відновлення імунологічних реакцій. Однак недостатність даних потребує подальших досліджень у цьому напрямку.

Таким чином накопичений сучасний досвід дозволяє позитивно вплинути на перебіг променевої хвороби та суттєво покращити результати її лікування.

REFERENCES

- Кабан А.П., Коваленко В.Ф., Гунина Л.М. и др. Гемосорбция при профилактическом крупнопольном облучении легких у больных с саркомами костей. *Архив патологии* 1996; 1: 121–124.
- [Kaban A.P., Kovalenko V.F., Gunina L.M. et al. Hemosorbption and preventive large field lung irradiation in osteogenic sarcoma management. *Arch Pathol (Rus)* 1996; 1: 121–124.]
- Лисецкий В.А., Старосельский И.В., Удатова Т.В. Профилактика осложнений и коррекция гомеостаза при крупнопольной лучевой терапии онкологических больных. *Мед. радиология* 1990; 9: 21–22.
- [Lisetskiy V.A., Staroselskiy I.V., Udatova T.V. Prevention of complication correction of homeostasis during large field radiotherapy for oncological patients. *Med Radiology (Rus)* 1990; 9: 21–22.]
- Abels R.I., Larholt K.M., Krantz K.D. et al. Recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) for the treatment of the anemia of cancer. In: Murphy M.J.J. (ed): *Blood Cell Growth Factors: Their Present and Future Use in Hematology and Oncology*. Proc. Beijing Symposium. Dayton, Ohio, Alpha Med Press. 1991; 121–141.
- Amrolia P., Gaspar H.B., Hassan A. et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation for congenital immunodeficiencies. *Blood* 2000; 96: 1239-1246.
- Barlogie B., Beck T. Recombinant human erythropoietin and the anemia of multiple myeloma. *Stem Cells* 1993; 11: 88–94.
- Steel G.G. (ed.) *Basic clinical radiobiology*. New York: Oxford University Press, Inc., 1997; 254 p.
- Buckley R.H., Schiff S.E., Schiff R.I. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999; 340: 508-516.
- Childs R., Clave E., Contentin N. et al. Engraftment kinetics after non-myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplants: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. *Blood* 1999; 94: 3234-3241.
- Classen J., Belka C., Paulsen F. et al. Radiation-induced gastrointestinal toxicity. *Pathophysiology, approaches to treatment and prophylaxis*. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: 82-84.
- Davis D.D., Raebel M.A. Ambulatory management of chemotherapy-induced fever and neutropenia in adult cancer patients. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1317-1323.
- Filipovich A.H., Shapiro R.S., Ramsay N.K. et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for correction of lethal congenital immunodeficiency's. *Blood* 1992; 80: 270-276.
- Fischer A., Landais P., Friedrich W. et al. European experience of bone-marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet* 1990; 336: 850-854.
- Giralt S., Estey E., Albitar M. et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; 89: 4531-4536.
- Haddad E., Landais P., Friedrich W. et al. Long-term immune reconstitution and outcome after HLA-nonidentical T-cell-depleted bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency: a European retrospective study of 116 patients. *Blood* 1998; 91: 3646-3653.
- Jarrett D. Medical management of radiological casualties. In: *Handbook. Military Medical Operations Office Armed Forces Radiobiology Research Institute Bethesda, Maryland*, 1999; 152 p.
- Khoury I.F., Keating M., Korbling M. et al. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2817-2824.
- Kline R.M., Stiehm E.R., Cowan M.J. Bone marrow "boosts" following T- cell-depleted haploidentical bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 543-548.
- Levine J.J. Report Warns Against Taking Large Vitamin Doses for Prevention With Benefits Unproven, Upper Limits Recommended. *J Clin Oncol* 1999; 17: 465-469.
- Miller C.B., Jones R.J., Piantadosi S. et al. Decreased erythropoietin response in patients with anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1689-1692.
- Nathwani D., Tillotson G., Davey P. Sequential antimicrobial therapy: the role of quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 441-446.
- Porta F., Friedrich W. Bone marrow transplantation in congenital immunodeficiency diseases. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: S21-S23.
- Silvain C., Besson I., Ingrand P. Long-term outcome of severe radiation enteritis treated by total parenteral nutrition. *Dig Dis Sci* 1992; 37(7): 1065-1071.
- Slavin S., Nagler A., Naparstek E. et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756-763.
- Ablin A.R. (ed.) *Supportive care in children with cancer*. London: The Johns Hopkins University Press, 1993; 170 p.

Talcott J.A., Finberg R., Mayer R.J. et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316-322.

Walsh T.J., Finberg R.W., Arndt C. et al. Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients With Persistent Fever and Neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-771.

Welch R.S., James R.D., Wilkinson P.M. et al. Recombinant human erythropoietin and platinum based chemotherapy in metastatic ovarian carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 254.

Woolfrey A.E., Nash R.A., Frangoul H.A. et al. Non-myeloablative transplant regimen used for induction of multi-lineage allogeneic hematopoietic mixed donor-host chimerism in patients with T-cell immunodeficiency. *Blood* 1998; 92: 520.