

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ, ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ОНКОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ХВОРОБИ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2024

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	4
Перелік умовних позначень та скорочень.....	6
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОГО РОБОЧОГО ГРУПИ.....	7
National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice World Health Organization 2023.....	9
ПЕРЕДМОВА.....	9
Резюме	10
1. Вступ	13
1.1. Передумови.....	13
1.2 Сфера застосування	14
1.3 Цільова аудиторія	15
1.4 Співавтори методичних рекомендацій	15
1.5 Управління конфліктами чи інтересами.....	15
1.6 Методологія розробки контенту.....	15
2. Вплив радіації на здоров'я.....	16
3. Національні запаси: з чого почати?	25
3.1 Сценарії радіаційних інцидентів	25
3.2. Розмір національних запасів при радіаційних інцидентах	27
4.1 Гострий променевиий синдром.....	33
4.2 Субсиндроми гострого променевого синдрому	35
4.2.1 Гемопоетичний субсиндром	35
4.2.1.1. Менеджмент гемопоетичного синдрому	39
4.2.1.2 Засоби для лікування гемопоетичного синдрому	44
4.2.2 Шлунково-кишковий (гастро-інтестинальний) субсиндром.....	47
4.2.2.1 Менеджмент гастроінтестинального синдрому.....	47
4.2.2.2 Засоби для лікування ураження шлунково-кишкового тракту.....	48
4.3 Засоби для лікування інфекцій, пов'язаних з гострим радіаційним синдромом	50
4.4 Нейроваскулярний субсиндром.....	52
4.5 Клінічні особливості та лікування шкірно-променевого синдрому	53
5.0 Гостра променева хвороба.....	56
6.0 Загальні питання клінічної діагностики, оцінки тяжкості, біодозиметрії та медичного сортування постраждалих від дії іонізуючого випромінювання.....	62
6.1 Клінічні дані	62

6.2.Дозиметрія.....	64
6.2.1 Біодозиметрія	64
6.2.2 Оцінка ранньої реакція за алгоритмом багатопараметричної біодозиметрії.....	65
6.2.2.1. Цитогенетична біодозиметрія	66
6.2.2.2. Електронний парамагнітний резонанс	68
6.2.2.3. Молекулярні маркери в рідинах і тканинах організму	68
6.3 Верифікація дозових біоефектів для безпосередньої діагностики та прийняття рішень	69
6.4 Лабораторне тестування	70
7.0 Відстрочені наслідки (ефекти) гострого опромінення	73
8.0 Сортування постраждалих, які зазнали ядерного та радіологічного ураження	73
9.0 Формуляр запасів	78
9.1 Елементи національних запасів при радіаційних інцидентах.....	78
9.2. Внутрішнє радіоактивне забруднення	79
9.2.1 Блокуючий агент.....	80
9.2.2. Декорпоруючі речовини.....	82
10.0 Управління запасами	87
10.1 Керівництво та управління загальним запасом	87
10.2 Ролі зацікавлених сторін та організацій	89
10.3 Поняття операцій	90
10.4 Вартість, джерело поставок, виділення ресурсів та управління.....	91
10.5 Підходи до управління запасами.....	92
11.0 Дослідження медичних контрзаходів для клінічного лікування променевих ушкоджень.....	94
11.1 Дослідницька терапія	94
11.2 Лікування стовбуровими клітинами та біобанкінг	96
Список використаної літератури до National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice World Health Organization 2023	98
Список використаної літератури до Multiservice tactics, techniques, and procedures for treatment of nuclear and radiological casualties /S.L. Jones, K.J. Glueck, S.B. Jerabek, Ch.E.Potter. May 2014	106

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Кузін Ігор Володимирович	заступник Міністра охорони здоров'я – Головний державний санітарний лікар України;
Даниленко Олексій Миколайович	директор Департаменту громадського здоров'я;
Гончар Євгеній В'ячеславович	начальник відділу з формування політики в сфері програм медичних гарантій та медичного забезпечення Департаменту медичних послуг;
Базика Димитрій Анатолійович	в.о. генерального директора Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», заступник голови робочої групи з клінічних питань (за згодою);
Сушко Віктор Олександрович	перший заступник генерального директора Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Красносельський Микола Вілленович	директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Білий Давид Олександрович	завідувач відділу радіаційної кардіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Дягіль Ірина Сергіївна	завідувач відділу радіаційної гематології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України» (за згодою);

Чумак директор Інституту клінічної радіології Державної
Анатолій установи «Національний науковий центр радіаційної
Андрійович медицини, гематології та онкології Національної академії
медичних наук України» (за згодою).

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко начальник відділу стандартизації медичної допомоги
Оксана державного підприємства «Державний експертний центр
Іванівна Міністерства охорони здоров'я України», заступник
голови робочої групи з методологічного супроводу.

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Дикан директор державної установи «Інститут ядерної медицини та
Ірина променевої діагностики Національної академії медичних наук
Миколаївна України», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук,
професор

Думанський головний науковий співробітник відділу біологічних ефектів
Юрій іонізуючого та неіонізуючого випромінювання Інституту
Васильович експериментальної патології ім. Р.Є.Кавецького Національної
академії наук України, член-кореспондент НАМН України, доктор
медичних наук, професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік

Перелік умовних позначень та скорочень

АЕС	атомна електростанція
АТКО	Американське товариство клінічної онкології
ВАОЗ	Всесвітня асамблея охорони здоров'я
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГПС	гострий променевий синдром
ГПХ	гостра променева хвороба
ДТПА	дітилентріамінпентаоцтова кислота
ЗАК	загальний аналіз крові
ЗНЗ	зона невідкладного захисту
ЙБЦЗ / ІТВ	йодна блокада щитовидної залози
Г-КСФ	гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
КСФ	колонієстимулюючі фактори
МАГАТЕ	Міжнародне агентство з атомної енергії
МКЗ	Медичні контрзаходи
ММСП	Міжнародні медико-санітарні правила
ПЕГ	пегільований
ПРО	пристрій радіологічного опромінення
РРП	радіологічно-розсіювальний пристрій («брудна бомба»)
СЯП	саморобний ядерний пристрій
ШПС	шкірно-променевий синдром
ASCO	Американське товариство клінічної онкології
ДТПА	дітилентріамінпентаоцтова кислота
EML	Перелік основних лікарських засобів ВООЗ
ЕОА	Управління по контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США
FDA	Управління харчових продуктів і медикаментів (США)
IND	саморобний ядерний пристрій
КІ	йодид калію
MCM	медичні контрзаходи
RDD	радіологічно-розсіювальний пристрій («брудна бомба»)
RED	пристрій радіологічного опромінення
REMPAN	Мережа медичної готовності та допомоги в разі радіаційних аварійних ситуацій

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОГО РОБОЧОГО ГРУПИ

Мультидисциплінарна робоча група з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за темою «Діагностика та лікування гострої променевої хвороби» затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18 серпня 2020 року №1908 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 11 листопада 2022 року №2047).

За основу даної клінічної настанови обрано **National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice World Health Organization 2023**, яка найбільше відповідає специфіці надання медичної допомоги в Україні. Клінічна настанова, згідно з рекомендаціями розробників прототипу, була доповнена положеннями наступних документів:

1) *Belyi D., Kovalenko A., Bazyka D. Acute radiation syndrome survivors after Chernobyl accident: history of irradiation, diagnostic mistakes and death reasons in long-term period. Radiation Emergency Medicine. 2013; Triage and Treatment Tools for Use in a Scarce Resources-Crisis Standards of Care Setting After a Nuclear Detonation, 2011;*

2) *Multiservice tactics, techniques, and procedures for treatment of nuclear and radiological casualties/ S.L.Jones, K.J.Glueck, S.B. Jerabek, Ch.E.Potter. May 2014;*

3) *Guidance Potassium Iodide as a Thyroid Blocking Agent in Radiation Emergencies, 2001.*

Дана клінічна настанова містить інформацію на основі кращого світового досвіду сучасної радіаційної медицини та має на меті надати лікарям чіткі алгоритми щодо діагностики, сортування та лікування уражених іонізуючим опроміненням у разі застосування ядерної зброї, а також аварії на ядерних об'єктах України в умовах ведення бойових дій і надзвичайних ситуаціях природного чи техногенного характеру. Надання відповідної допомоги є основним завданням та професійним обов'язком військових та цивільних закладів охорони здоров'я. Ця допомога постраждалим включає розпізнавання впливу іонізуючого опромінення, проведення діагностики, сортування та лікування уражених.

На теперішній час, в умовах повномасштабної війни, що набула ознак неконвенційних дій з боку країни-агресора, різко зросла загроза використання зброї масового знищення, зокрема – ядерної. Окрім того, існують потенційні загрози навмисного та ненавмисного пошкодження та руйнування працюючих об'єктів ядерного паливноенергетичного комплексу, дослідницьких ядерних реакторів та підприємств, що застосовують радіаційні технології у своїй діяльності, сховищ радіоактивних відходів; медичних радіологічних центрів, що застосовують джерела іонізуючого випромінювання та радіонукліди з діагностичною та лікувальною метою; радіохімічні підприємства із застосуванням відкритих джерел іонізуючого випромінювання та радіонуклідів.

Виходячи з наведеного, знання наслідків дії на людський організм іонізуючого випромінювання залишаються необхідними для військових та цивільних лікарів.

Вони допоможуть вчасно і швидко виявити осіб з ймовірним променевим ураженням; максимально об'єктивно оцінити стан здоров'я постраждалих, діагностичне та прогностичне значення тих чи інших показників, симптомів і синдромів розвитку радіаційно індукованої патології; ефективно проводити діагностику та лікування порушень фізіологічних та гомеостатичних систем організму, забезпечити збереження життя, працездатності та боєздатності постраждалих.

Актуальність клінічної проблеми гострої променевої хвороби для військових та цивільних лікарів зумовлена воєнними діями на території України, радіаційним шантажем країни-агресора, зростанням загрози застосування тактичної та стратегічної ядерної зброї, терористичних атак по типу «брудної бомби», а також ураження потенційно-небезпечних радіаційних об'єктів на території нашої держави.

Адаптація клінічної настанови передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної настанови «Коментарів робочої групи», у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень клінічної настанови в реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в клінічній настанові та відповідність нормативної бази щодо організації надання медичної допомоги.

Дана клінічна настанова (КН) – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування в конкретному закладі охорони здоров'я.

National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice World Health Organization 2023

ПЕРЕДМОВА

Невід'ємною частиною роботи Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо надзвичайних ситуацій у сфері охорони здоров'я та здоров'я навколишнього середовища є надання державам-членам консультацій щодо політики та допомоги у зміцненні їхнього національного потенціалу щодо готовності, реагування та відновлення після надзвичайних ситуацій. Ця робота сприяє впровадженню Міжнародних медико-санітарних правил (2005) (ММСП) і досягненню однієї з амбітних цілей, поставлених у Тринадцятій глобальній програмі роботи Організації: покращити здоров'я трьох мільярдів людей до 2023 року.

У рамках щорічного звітування ВООЗ про основні національні спроможності відповідно до ММСП майже половина держав-членів ВООЗ повідомили, що станом на травень 2022 року їм все ще бракує основних елементів готовності до радіаційних надзвичайних ситуацій. Важливими елементами реагування системи охорони здоров'я на надзвичайні ситуації у сфері охорони здоров'я є національна спроможність виявляти та оцінювати ризики, надавати екстрену медичну допомогу та підтримувати функціонування медичних закладів (наприклад, машин швидкої допомоги, лікарень, лабораторій, аптек), забезпечувати наявність кваліфікованого персоналу та достатньої кількості необхідних медичних засобів та обладнання.

Пандемія COVID-19 та інші надзвичайні ситуації в галузі охорони здоров'я та гуманітарні кризи підкреслили необхідність забезпечення доступу до медичних товарів і пристроїв для своєчасного та ефективного ведення випадків (діагностики та лікування) захворювань. Цю проблему можна вирішити шляхом створення національних запасів основних ліків і медичних приладів або за допомогою відповідних альтернативних механізмів доступу до таких поставок через угоди з виробниками або сусідніми країнами.

У цьому документі описуються протоколи та методи забезпечення основних елементів національного запасу медичних засобів протидії радіаційним надзвичайним ситуаціям, зокрема фармацевтичних препаратів, необхідних для лікування радіаційних ушкоджень. У ньому також йдеться про управління та управління такими запасами. Він замінює звіт ВООЗ 2007 року про створення запасів для радіаційних надзвичайних ситуацій. Він містить оновлену інформацію про фармацевтичні елементи запасів і додаткову інформацію про лікарські засоби, нещодавно схвалені для клінічного лікування радіаційних ушкоджень у кількох країнах.

Ця публікація була створена завдяки співпраці глобальної мережі експертів і партнерів. Ми хотіли б подякувати їм усім за підтримку місії ВООЗ, що сприяє підвищенню глобальної готовності до радіологічних і ядерних надзвичайних ситуацій.

Резюме

Міжнародні медико-санітарні правила (2005 р.) вимагають від усіх країн створити національний потенціал і забезпечити ресурси для реагування на надзвичайні ситуації у сфері охорони здоров'я; однак готовність до радіаційних надзвичайних ситуацій постійно повідомляється як найслабша сфера готовності в багатьох країнах. У 2021 році Сімдесят четверта сесія Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я закликала до розбудови необхідного потенціалу, спроможності та ресурсів, включаючи створення національних запасів лікарських засобів і витратних матеріалів, необхідних для контролю впливу на людину радіації або забезпечення доступу до таких запасів в іншому місці.

Процес створення національного радіаційного аварійного запасу починається з картографування найбільш ймовірних сценаріїв. Радіологічна надзвичайна ситуація або ядерна аварія може статися на атомній електростанції або об'єкті ядерного паливного циклу; в медичному, дослідницькому або промисловому закладі, де використовуються джерела іонізуючого випромінювання (радіації) або обробляються радіоактивні матеріали; під час транспортування радіоактивних матеріалів. Радіація також може бути використана зловмисно для нападу на окремих осіб або суспільство. Проте, основні принципи та підходи до створення запасів є схожими. Обсяг і склад запасу залежать від концепції аварійного реагування на надзвичайну ситуацію, яка оцінюється на основі достовірних даних щодо національних профілів ризику, чисельності населення, яке може постраждати від конкретних сценаріїв, а також від наявних ресурсів і можливостей системи охорони здоров'я країни.

Окрім загальних медичних засобів, необхідних у будь-якій надзвичайній ситуації, для лікування радіаційних уражень потрібні спеціальні медичні препарати. Формули цих препаратів повинні бути придатними для використання при масових ураженнях з мінімальним медичним наглядом. Оскільки необхідне зберігання препаратів, перевага надається тим препаратам, які мають мінімальну потребу в охолодженні і тривалий термін придатності. Будь-яка надзвичайна ситуація у сфері охорони здоров'я вимагає створення запасів елементів, які є спільними для декількох загроз, і важливо забезпечити наявність запасів інших продуктів, які можна швидко перепрофілювати на випадок радіаційної надзвичайної ситуації.

Клінічні дані щодо застосування блокуючих та декорпораційних агентів, а також цитокінів є обмеженими. Виходячи з досвіду минулих аварій, лише кілька препаратів довели свою ефективність при лікуванні радіаційних уражень і внутрішнього забруднення радіонуклідами. За відсутності рекомендацій ВООЗ щодо включення препарату до формуляра запасу, загальний процес прийняття рішень ґрунтувався на консенсусі експертів робочої групи та результатах експертного оцінювання.

Внутрішнє опромінення радіонуклідами, якщо не заблокувати їх поглинання або не вивести з організму, може призвести до негайних і довгострокових наслідків

для здоров'я. Декорпорація (виведення з організму) і блокуючі агенти можуть зменшити навантаження на організм цими забруднювачами, наприклад: стабільний йод вводиться для запобігання або зменшення впливу радіоактивного йоду на щитовидну залозу; берлінська лазур застосовується для виведення радіоактивного цезію з організму; кальцієва або цинкова сіль діетилентриамінпентаоцтової кислоти (Ca/7п ДТПА) використовується для лікування внутрішнього забруднення організму трансурановими радіонуклідами. Ці та інші елементи таких запасів повинні бути швидко доступні у випадку радіаційних аварійних ситуацій.

Одним з найсерйозніших наслідків надмірного опромінення є гостра променева хвороба (ГПХ), яка проявляється у вигляді гемопоетичного синдрому і, залежно від тяжкості опромінення, може прогресувати у вигляді шлунково-кишкового, серцево-судинного та неврологічного синдромів. У цьому документі розглядається лише лікування гемопоетичного та шлунково-кишкового синдромів, оскільки серцево-судинний та неврологічний синдроми вважаються такими, що не підлягають лікуванню і потребують лише паліативної допомоги. Певні фармацевтичні препарати, що застосовуються для лікування інших клінічних станів, були схвалені для лікування ГПХ у деяких країнах. Препарати вибору для лікування гемопоетичного синдрому включають цитокіни - фактори росту, які посилюють проліферацію стовбурових клітин крові, сприяють дозріванню мієлоїдної тканини, захищають від запрограмованої загибелі клітини і посилюють функцію клітин. Еритропоетин, фактор росту, який зараз використовується в клінічному лікуванні анемії, також вводять для пом'якшення радіаційно-індукованої анемії та зменшення потреби в переливанні крові. Засоби для лікування ураження шлунково-кишкового тракту, окрім заміщення рідини та електролітів, включають протиблювотні та протидіарейні препарати; протимікробні, антибіотики, протигрибкові та противірусні препарати призначаються для лікування інфекцій, пов'язаних з ГПХ. У більшості зареєстрованих сценаріїв опромінення причиною ранньої смерті є ураження кровотворної системи та шлунково-кишкового тракту. Люди, які або перенесли ГПХ, або отримали сублетальне опромінення, можуть бути схильні до пізніх пошкоджень тканин, які називаються «віддаленими наслідками гострого опромінення», і наразі вивчаються деякі препарати для подолання пізніх наслідків.

Підтримання запасів вимагає постійного моніторингу та оцінки, а формуляр повинен регулярно переглядатися та оновлюватися, щоб відобразити сучасні методи управління та досягнення в галузі логістики, транспортування та зберігання. Заходи із забезпечення та контролю якості повинні застосовуватися постійно для підтримання актуальності, точності та повноти запасів. Протокол управління запасами і прийняття рішень повинен включати критерії сортування і визначення пріоритетів для розміщення і розподілу у випадках обмеженої доступності медичних виробів. Керівництво та управління радіаційним запасом ґрунтується на припущеннях щодо типів очікуваних радіологічних інцидентів. Для створення

радіаційного запасу необхідні різноманітні спеціальні навички, зокрема медичні працівники, які пройшли підготовку з радіаційної медицини та/або медицини невідкладних станів, лабораторні фахівці, фармацевти, координатори аварійного реагування, логісти і фахівці з комунікацій. Біомедичні інженери будуть потрібні для обслуговування і калібрування обладнання. Необхідно проводити регулярні тренінги для розвитку та оновлення навичок всього персоналу щодо проведення операцій в умовах надзвичайних ситуацій. Комунікаційна стратегія також необхідна для управління запасами, наприклад, для роз'яснення термінів і пріоритетів доступу до певних продуктів, якщо їхня кількість обмежена

Національні органи охорони здоров'я, заклади охорони здоров'я, постачальники фармацевтичної продукції та матеріально-технічне забезпечення, служби цивільної оборони та екстреної допомоги мають конкретні обов'язки щодо численних аспектів створення, утримання та використання запасів. Вони включають розробку відповідного національного законодавства, визначення шляхів фінансування і придбання, організацію технічного обслуговування, зберігання, транспортування, розміщення, поповнення запасів, а також моніторинг і оцінку їх використання. Координація між місцевими, регіональними та національними суб'єктами реагування на надзвичайні ситуації та розпорядниками запасів має важливе значення для забезпечення функціонування запасів і швидкого доступу до них у надзвичайних ситуаціях. Коли ресурси обмежені, можна запровадити домовленості щодо розподілу національних запасів між країнами, особливо для країн з низьким ризиком виникнення радіаційних аварійних ситуацій.

Концепція дій, розроблена спільно всіма зацікавленими сторонами, залученими до реагування на надзвичайні ситуації, є життєво важливою для управління запасами. Вона описує загальну стратегію і цілі його використання, умови, за яких запас буде використовуватися, а також те, як він управляється і підтримується. Крім того, ця концепція визначає формулу і розмір запасу відповідно до оперативних припущень, положення щодо закупівель і управління контрактами, а також місце і засоби для зберігання запасу. Така концепція повинна містити детальну інформацію про управління запасами, протоколи на випадок надзвичайних ситуацій, вимоги до персоналу та інтеграцію запасів у загальні місцеві, регіональні та міжнародні плани реагування на надзвичайні ситуації.

Створення національного запасу потребує значних початкових витрат, а його підтримка - надійних, стабільних джерел фармацевтичних препаратів, витратних матеріалів та обладнання, а також залучення фінансових і людських ресурсів. Для управління запасами та доступу до них використовуються різні підходи. Запаси можуть бути фізичними, коли продукція закуповується, зберігається на складах і вилучається зі складу після закінчення терміну придатності, тоді як запаси, керовані постачальником, дозволяють зберігати продукцію на сайті постачальника, де вона регулярно оновлюється, щоб уникнути закінчення терміну придатності.

Віртуальний запас - це узгоджена кількість медичного товару, яку виробники або постачальники резервують для екстреного розподілу.

У публікації розглядається роль національних органів охорони здоров'я у створенні запасів у порівнянні з роллю ВООЗ. Як провідна міжнародна організація в галузі охорони здоров'я, що має повноваження та відповідальність за надання допомоги у надзвичайних ситуаціях у сфері охорони здоров'я, ВООЗ надає країнам поради та рекомендації щодо готовності громадського здоров'я та реагування на радіаційні аварійні ситуації, включаючи створення запасів. У надзвичайних ситуаціях у сфері охорони здоров'я ВООЗ може надавати допомогу в закупівлі або розподілі медичних матеріалів між країнами.

Наукові дослідження прогресують у розробці нових методів лікування та досягненні технічного прогресу, що може призвести до появи нових продуктів для використання під час радіаційних надзвичайних ситуацій. Цей звіт містить короткий огляд окремих нових технологій і лікарських форм, включаючи потенційне перепрофілювання продуктів, раніше схвалених для інших показань. Крім того, в публікації також наведено приклади практик створення та управління національними запасами в окремих країнах.

1. Вступ

1.1. Передумови

Міжнародні медико-санітарні правила (2005) (1) вимагають від усіх країн створити національний потенціал і забезпечити ресурси для реагування на надзвичайні ситуації у сфері охорони здоров'я. Готовність до радіаційних надзвичайних ситуацій постійно повідомляється як найслабша сфера готовності у багатьох країнах. У 2021 році в резолюції Сімдесят четвертої сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я було зазначено, що «все ще необхідні подальші постійні зусилля в таких сферах, як хімічні події, пропускну спроможність у пунктах в'їзду та радіаційні надзвичайні ситуації» (2). Необхідний потенціал, можливості та ресурси включають створення національного запасу лікарських засобів і матеріалів, необхідних для лікування переопромінення людини, або забезпечення умов для доступу до таких запасів в інших місцях.

Органи охорони здоров'я в усіх країнах зобов'язані забезпечувати населення лікарськими засобами та матеріалами для використання в надзвичайних ситуаціях у сфері громадського здоров'я. Незалежно від того, чи це стихійне лихо, техногенна катастрофа, пандемія, терористичний напад або збройний конфлікт, під час надзвичайних ситуацій, що загрожують життю людей, потрібні великі обсяги медичних матеріалів. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), як провідна глобальна установа у сфері охорони здоров'я, полегшує доступ до таких матеріалів і пропонує підходи до спільного використання запасів (3-5).

У разі радіаційних аварійних ситуацій ВООЗ надає консультації фахівцям у галузі охорони здоров'я щодо складу національного запасу медичних контрзаходів

(МКЗ), включаючи медичні матеріали та обладнання. Цей документ описує існуючі протоколи і методи забезпечення основних елементів національного запасу, зокрема, фармацевтичних препаратів, необхідних для лікування променевих уражень, а також розглядає питання контролю і управління запасами. Документ замінює звіт ВООЗ про запаси на випадок радіаційних і хімічних надзвичайних ситуацій, опублікований у 2007 році (6). З того часу було досягнуто значного прогресу в клінічному лікуванні променевих уражень. Концепції та операції, що використовуються в екстреній, радіологічній та ядерній медицині, були взаємозбагачені, і такі теми, як активація плану дій у надзвичайних ситуаціях, принципи радіаційної безпеки, виявлення радіації, оцінка дози, стабілізація пацієнта, медичне сортування, дезактивація і специфічні методи МКЗ, тепер офіційно викладаються медичним працівникам на всіх рівнях їхньої підготовки і досвіду. Координація місцевих медичних заходів реагування і використання ресурсів у регіональних, національних і міжнародних планах на випадок радіологічного або ядерного інциденту широко визнана як необхідна умова успішного реагування. На додаток до нових МКЗ, досвід управління нещодавніми радіаційними надзвичайними ситуаціями поглибив розуміння потреб пацієнтів і з'ясував потенціал декорпораційної терапії (видалення радіонуклідів з організму) і включення психосоціальної підтримки для пацієнтів, рятувальників і широкої громадськості (7-12). Крім того, надзвичайні ситуації у сфері охорони здоров'я, такі як пандемія COVID-19, дозволили по-новому поглянути на комплексні заходи реагування системи громадського здоров'я, і країни по всьому світу здійснюють завчасне планування на випадок надзвичайних ситуацій у сфері охорони здоров'я. Життєво важливим елементом таких планів є створення запасів медичного обладнання, матеріалів і фармацевтичних препаратів.

1.2 Сфера застосування

Цей документ зосереджується на фармацевтичних препаратах, необхідних для клінічного лікування променевих уражень, спричинених зовнішнім та/або внутрішнім переопроміненням іонізуючим випромінюванням. Документ містить підходи до створення національних запасів та управління ними на випадок радіологічних та ядерних надзвичайних ситуацій, ролі зацікавлених сторін, а також коротко описує поточні дослідження в галузі МКЗ. Хоча загальні види МКЗ, що використовуються під час спалахів та інших надзвичайних ситуацій у сфері охорони здоров'я, включають біологічні продукти (наприклад, вакцини, препарати крові та антитіла), лікарські засоби (наприклад, антибіотики, противірусні препарати, знеболювальні засоби та рідини) та пристрої (наприклад, діагностичні тести для виявлення загрозливих агентів та засоби індивідуального захисту), цей документ зосереджується на лікарських засобах і обладнанні для діагностики, профілактики або лікування радіаційних уражень. Інші медичні засоби, такі як прилади для виявлення та вимірювання радіації та засоби індивідуального захисту, не розглядаються.

1.3 Цільова аудиторія

Основною цільовою аудиторією цих методичних рекомендацій є керівники системи охорони здоров'я та медичні працівники, які відповідають за підготовку та реагування на радіологічні та/або ядерні надзвичайні ситуації. Ці методичні рекомендації також адресовані медичним працівникам, які беруть участь у реагуванні на радіаційні надзвичайні ситуації.

1.4 Співавтори методичних рекомендацій

У 2021 році була створена робоча група (РГ) Мережі ВООЗ з медичної готовності та допомоги в разі радіаційних надзвичайних ситуацій (РЕМРАМ), до складу якої увійшли експерти та відповідні зацікавлені сторони з різних дисциплін, включаючи методолога настанови та експертів у галузі радіаційної медицини. Група надавала інформацію на всіх етапах процесу та відіграла основну роль у розробці методичних рекомендацій. Експерти трьох з шести регіонів ВООЗ були залучені до групи, що забезпечило відсутність конфлікту інтересів. Для розробки цього документа група провела п'ять онлайн-зустрічей у 2021-2022 роках. До складу зовнішньої групи рецензування увійшли експерти у відповідних галузях (таких як радіаційна медицина, токсикологія, оперативні аспекти створення запасів) та окремих технічних програм ВООЗ. Експерти розглянули проект документу та надали коментарі щодо технічної точності, чіткості формулювань та наслідків для впровадження. Відгуки були обговорені робочою групою та включені до проекту.

1.5 Управління конфліктами чи інтересами

Розкриття інформації та належне управління відповідними фінансовими та нефінансовими конфліктами інтересів членів РГ та інших зовнішніх експертів і співавторів є важливою частиною публікацій ВООЗ. Згідно з правилами ВООЗ, всі експерти повинні декларувати свої інтереси до того, як братимуть участі в процесах і зустрічах ВООЗ. Тому всі члени робочої групи були зобов'язані заповнити стандартну форму ВООЗ декларації інтересів перед тим, як розробляти методичні рекомендації. Всі декларації були розглянуті до того, як експерти отримали запрошення до участі, за критеріями оцінки серйозності конфлікту інтересів. Усі висновки, зроблені на основі отриманих декларацій інтересів, оброблялися згідно з відповідними правилами ВООЗ у кожному конкретному випадку і повідомлялися експертам на початку першої зустрічі.

1.6 Методологія розробки контенту

Робоча група проаналізувала звіт ВООЗ 2007 року, провела огляд наукових публікацій у PubMed та інших базах даних, а також звернулася до професійних організацій та/або національних органів охорони здоров'я за консенсусом (прикладі національних практик наведені у додатку). Ці джерела були розглянуті для визначення розміру національного запасу відповідно до сценаріїв надзвичайних ситуацій, вибору клінічних результатів (наприклад, ГПХ), формулярів запасів та рекомендацій щодо управління запасами.

Клінічні дані щодо використання блокуючих і декорпораційних агентів та цитокінів обмежені. Лише кілька препаратів довели свою ефективність у минулих надзвичайних ситуаціях для лікування променевих ушкоджень і внутрішнього забруднення радіонуклідами. За відсутності рекомендацій ВООЗ щодо включення МКЗ до формуляру запасів, загальне рішення приймалося на основі консенсусу експертів робочої групи та за результатами експертного оцінювання.

2. Вплив радіації на здоров'я

Для того, щоб політики могли приймати рішення щодо створення національного запасу для реагування на радіаційну надзвичайну ситуацію, вони повинні знати про основні чинники та умови, які визначають обсяг та елементи такого запасу. У цьому розділі подано коротку інформацію про радіацію та її вплив на здоров'я людини (Блок 1).

Залежно від тяжкості впливу іонізуючого випромінювання, як зовнішнє, так і внутрішнє опромінення може призвести до залежних від дози, передбачуваних реакцій тканин (також відомих як детерміновані ефекти) або стохастичних ефектів.

Тканинні реакції можуть бути гострими, підгострими (виникати незабаром після впливу) або відстроченими (розвиватися через місяці або роки після впливу). Серйозні реакції тканин можуть включати стійкі пошкодження, такі як некроз тканин і смерть. Деякі з цих реакцій можна модифікувати за допомогою постпроменевої терапії, включаючи модифікатори біологічної відповіді, такі як цитокіни та фактори росту, які стимулюють диференціювання та проліферацію клітин-попередників або стовбурових клітин, а також судинні модифікатори, які затримують або запобігають пошкодженню органів.

Системні ефекти після опромінення високою дозою і високою потужністю дози іонізуючого випромінювання (рентгенівське, γ -промені та нейтрони) можуть призвести до гострої променевої хвороби (ГПХ), також відомої як «променевий синдром». визначається як спектр клінічних ознак і симптомів, таких як нудота, блювання, діарея, лихоманка, головний біль, нездужання, когнітивні порушення і зниження вироблення клітин крові (цитопенія), що характерно для ураження кровотворної, шлунково-кишкової, серцево-судинної та/або центральної нервової систем. Практичні рекомендації щодо оцінки та лікування променевого ураження наведені в кишеньковому посібнику Європейського товариства з трансплантації крові та кісткового мозку (14). ГПХ має дозозалежний клінічний перебіг, який можна розділити на продромальний, латентний і маніфестний періоди хвороби (15). Інтенсивність і тривалість цих періодів залежать від дози опромінення, швидкості опромінення, потужності дози, якості випромінювання та інших факторів, таких як супутня травма, термічні опіки, попередні захворювання та фактори сприйнятливості. Для кожного субсиндрому ГПХ були визначені порогові дози, наприклад, >1 Гр для кровотворного субсиндрому, >6 Гр для шлунково-кишкового субсиндрому і >8 Гр для нервово-судинного субсиндрому.

Блок 1. Основні поняття про вплив іонізуючого випромінювання¹³

Іонізуюче випромінювання — це вид енергії, що вивільняється нестабільними атомами та переміщується у формі електромагнітних хвиль (гамма (γ)- або рентгенівське випромінювання) або частинок (такі як нейтрони та альфа (α)- і бета (β)- випромінювання). Спонтанний розпад атомів називається радіоактивністю. Люди щодня піддаються впливу як природних, так і штучних джерел радіації протягом свого життя. Природний вплив відбувається через вдихання та ковтання багатьох природних речовин радіоактивні речовини в повітрі, воді та ґрунті.

Вплив може бути внутрішнім і зовнішнім (або комбінованим) різними шляхами. Люди можуть піддаватися впливу іонізуючого випромінювання, наприклад, вдома, під дією природного фонового випромінювання, в результаті планового втручання на робочому місці (професійне опромінення) або в медичному закладі, або в результаті нещасного випадку чи надзвичайної ситуації.

Надмірне опромінення може призвести до пошкодження живих тканин і органів, залежно від кількості отриманої радіації. Ступінь пошкодження залежить від типу випромінювання, чутливості уражених тканин і органів, шляху опромінення, радіоактивних ізотопів, індивідуальних особливостей опроміненої особи (таких як вік, стать, фонові захворювання) та інших факторів.

Кількість отриманої радіації вимірюється як доза радіації. Ризик певного впливу на здоров'я залежить від дози. У дуже високих дозах радіація може погіршити функціонування тканин і/або органів і мати гострі наслідки, такі як почервоніння шкіри, випадання волосся, радіаційні опіки, гостра променева хвороба або навіть смерть. Чим вища доза, тим сильніші біологічні ефекти. Якщо доза опромінення низька або доставляється протягом тривалого періоду (низька потужність дози), ризик значно нижчий, оскільки пошкодження клітин і молекул можуть бути відновлені організмом. При дуже низьких дозах, наприклад із природних джерел, такі наслідки для здоров'я, як рак, не можуть бути пов'язані з радіацією через обмеження наукових вимірювальних інструментів, і ймовірність ефектів цього типу пропорційна дозі радіації; вони можуть ніколи не відбутися. Ризик вищий для дітей та підлітків, оскільки вони значно чутливіші до радіації, ніж дорослі.

Multiservice tactics, techniques, and procedures for treatment of nuclear and radiological casualties / S.L.Jones, K.J.Glueck, S.B. Jerabek, Ch.E.Potter. May 2014

Альфа-випромінювання є більш небезпечними для здоров'я. Тому, щоб адекватно порівнювати різні види випромінювання використовують позасистемну одиницю зіверт (Зв). Зіверт еквівалентний грею для бета- і гамма-випромінювання, проте енергія поглинутого альфа-випромінювання при обчисленні враховується з множителем 20. Нейтронне випромінювання має множник від 5 до 20 в залежності

від енергії. Також, при нерівномірному опроміненні використовуються різні коефіцієнти для різних частин тіла, що відповідають їх радіаційній чутливості.

Після дії іонізуючого випромінювання може виникнути широкий спектр біологічних ефектів у клітинах і тканинах. Вони можуть включати швидку смерть після надзвичайно високих доз опромінення всього тіла або відстрочені радіаційні ефекти після нижчих доз. Різні біологічні фактори, такі як вік і стан здоров'я людини, що зазнала впливу, а також тип радіації, загальна доза і потужність дози, викликають найрізноманітніші реакції біологічних систем.

Вплив (ефекти) іонізуючого опромінення на клітини, тканини та організм можуть бути наступними та поєднуватися і проявлятися одночасно або послідовно:

Bystander effect або Ефект свідка (стороннього спостерігача) - це індукція біологічних ефектів у клітинах, через які не проходять безпосередньо заряджені частинки, але знаходяться в безпосередній близькості від клітин, які зазнали дії цих частинок. Існування ефекту стороннього спостерігача вказує на те, що мішень радіаційного ураження більша, ніж сама клітина. Його важливість насамперед при низьких дозах, коли не всі клітини зазнають ураження, і це може мати важливі наслідки для оцінки ризику.

Спостережувані клітинні ефекти випромінювання подібні для різних типів і доз іонізуючого випромінювання і пов'язані з двома режимами дії в клітині. Пряма дія - це коли випромінювання потрапляє на особливо чутливий атом або молекулу (наприклад, дезоксирибонуклеїнову кислоту в клітині). Це пошкодження іноді непоправне, клітина або гине, або не функціонує. Непряма дія - це коли випромінювання пошкоджує клітину, взаємодіючи з молекулами води всередині клітин організму. Взаємодія з молекулами води призводить до створення нестабільних, токсичних молекул гіпероксиду, які призводять до пошкодження інших субклітинних структур всередині клітини.

Клітинна радіочутливість описується законом Бергоні і Трібондо. Клітинна радіочутливість, як правило, змінюється обернено пропорційно ступеню диференціювання клітин і прямо пропорційна швидкості мітотичної активності. Клітини можуть бути класифіковані в порядку зменшення чутливості на чотири категорії, описані Рубіном і Касареттом: вегетативні інтермітотичні клітини, диференціюючі інтермітотичні клітини, ревернуючі постмітотичні клітини і фіксовані постмітотичні клітини.

Вегетативні інтермітотичні клітини, як правило, найбільш радіочутливі, діляться регулярно, без диференціації між поділами. Ось кілька прикладів:

- еритробласти;
- зародкові клітини епідермісу;
- клітини кишкових крипт.

Диференціація інтермітотичних клітин. Ці клітини дещо менш чутливі до радіації. Вони діляться регулярно з деякою диференціацією між підрозділами. Як приклад можна привести мієлоцити.

Повернення постмітотичних клітин. Ці клітини не діляться регулярно і по-різному диференціюються. Як приклад можна привести печінку.

Фіксовані постмітотичні клітини. Ця група клітин не ділиться і є високодиференційованими. Ця група клітин є найбільш радіорезистентною і включає в себе нервові і м'язові клітини.

На клітинному рівні в ушкоджених органах спостерігаються наступні ефекти:

- затримка клітинного поділу — ефект спостерігається незалежно від подальшої долі клітин. В середньому, кожен Грей поглинутої радіації затримує поділ клітин на 1 годину;

- репродуктивна загибель клітини (клітина не помирає, але ділитися вже не буде, або ж не можуть ділитися її нащадки). Іноді такі клітини зливаються, формуючи гігантські клітини;

- інтерфазна загибель — руйнування клітини до ділення (апоптоз). Для великих доз, кількість клітин, що виживають після опромінення експоненційно зменшується зі зростанням дози (для малих доз залежність складніша).

Відносна радіочутливість конкретної тканини залежить від чутливості клітин до її компонентів. У таблиці 2.1 наведені різні тканини і органи в порядку зменшення радіочутливості. Характеристика специфічних тканин критичних систем органів розглядається в наступних параграфах.

Таблиця 2.1 Відносна радіочутливість різних тканин і органів

<i>Органи</i>	<i>Відносна радіочутливість</i>	<i>Головний механізм втрати тканин</i>
Лімфоїдні органи, кістковий мозок, яєчка і яєчники, тонкий кишківник, ембріональна тканина	Висока	Руйнування паренхіматозних клітин, особливо вегетативних або диференціюючих клітин.
Шкіра, рогівка, органи шлунково-кишкового тракту : ротова порожнина, стравохід, шлунок, пряма кишка	Досить висока	Руйнування вегетативних і диференціюючих клітин, які служать джерелом оновлення поверхні цих тканин.
Зростаючі хрящі, судинне русло, зростаючі кістки	Середня	Руйнування проліферуючих хондробластів або остеобластів, пошкодження ендотелію, руйнування клітин сполучної тканини і хондробластів або остеобластів.
Зрілі хрящі або кістки, легені, нирки, печінка, підшлункова залоза, наднирники, гіпофіз	Досить низька	Гіпоплазія, вторинне ураження мікроциркуляторної судинної системи і сполучнотканинних елементів.

<i>Органи</i>	<i>Відносна радіочутливість</i>	<i>Головний механізм втрати тканин</i>
М'язи Головний та спинний мозок	Низька	Гіпоплазія вторинне пошкодження мікроциркуляторної судинної системи і сполучнотканинних елементів з незначним внеском прямого впливу на паренхіматозні тканини.

Кровотворні клітини кісткового мозку мають високу швидкість оновлення. Крім того, кістковий мозок має в запасі велику кількість кровотворних клітин. Іншими словами, велика частина кровотворної системи в кістковому мозку в нормі не функціонує, але має потенціал функціонувати, якщо це необхідно. Кістковий мозок містить три системи оновлення клітин або лінії клітин — еритропоетичну (еритроцитарну) систему, мієлопоетичну (лейкоцитарну) систему та тромбопоетичну (тромбоцитарну) систему. Часові цикли, клітинні патерни розподілу та посторадіаційні реакції цих трьох систем досить різні. Дослідження показують, що плюрипотенціальна стовбурова клітина дає початок цим трьом основним клітинним лініям у кістковому мозку. Однак, крім цієї плюрипотенціальної стовбурової клітини, кожна система оновлення клітин або лінія клітин складається з певного компартменту стовбурових клітин для продукування:

- Еритроцитів, лейкоцитів (наприклад, лімфоцити, гранулоцити, моноцити) або тромбоцитів.
- Специфічний компартмент для поділу та диференціації еритроцитів, лейкоцитів або тромбоцитів.
- Специфічний компартмент для дозріваючих (не діляться) еритроцитів, лейкоцитів або тромбоцитів.
- Специфічний компартмент для зрілих, функціональних еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів.

Дослідження свідчать про те, що кожна з цих систем оновлення клітин функціонує під впливом регулюючих факторів, насамперед на рівні стовбурових клітин, через систему негативного зворотного зв'язку, ініційовану значною мірою рівнем зрілих циркулюючих клітин у периферичній крові.

Радіаційне опромінення на рівні LD_{50} (доза, яка призведе до смерті 50 відсотків населення, що зазнало впливу) призведе до різкого виснаження гематологічної популяції стовбурових клітин. Оскільки функціонально зрілі клітини гинуть, вони не можуть бути замінені. Загальна популяція цих зрілих клітин в системі зменшується з відповідними клінічними наслідками. Коли здатність стовбурових клітин дозрівати відновлюється, відбувається поступове повернення функціональної клітинної популяції.

Шлунково-кишкова система: уразливість тонкої кишки до опромінення обумовлена в першу чергу кінетикою оновлення клітин ворсинок кішківника. Саме

тут відбувається формування, міграція та втрата епітеліальних клітин, що включає чотири складові: стовбуровий і проліферуючий клітинний компартмент, клітини дозрівання, функціонуючий пул клітин, зони екструзії.

Стовбурові клітини і проліферуючі клітини переміщуються з крипт в ворсинки в відділ дозрівання в шийці крипт. Функціонально зрілі епітеліальні клітини мігрують вгору по стінці ворсинок і видавлюються на кінчику ворсинок. У людини загальний час проходження від стовбурової клітини до екструзії на ворсинках оцінюється в 7-8 днів.

У зв'язку з високою швидкістю обміну, що відбувається всередині стовбурової клітини і проліферуючого клітинного компартменту крипти, в цій області відбувається виражене пошкодження опроміненням радіацією всього тіла дозами, що перевищують середньолетальний діапазон. Деструкція, а також мітотичне інгібування відбувається у високорадіочутливому проліферуючому клітинному компартменті протягом кількох годин після опромінення високими дозами радіації. Дозріваючі і функціональні епітеліальні клітини продовжують мігрувати вгору по стінці ворсинок і видавлюються, хоча процес відбувається повільно. Зменшення ворсинок і морфологічні зміни клітин слизової оболонки відбуваються в міру того, як в криптах зменшується продукція нових клітин. Це в кінцевому підсумку призводить до оголення слизової оболонки кішківника. Одночасне пошкодження мікроциркуляторного русла слизової та підслизової оболонки в поєднанні з денудацією епітеліальних клітин призводить до крововиливу та вираженої втрати рідини та електролітів, що сприяє шоку. Ці явища зазвичай виникають протягом одного-двох тижнів після опромінення. Другий механізм пошкодження нещодавно був виявлений у нижньому діапазоні синдрому ШКТ або до того, як відбудеться велике руйнування (ушкодження) при більш високих дозах опромінення. Цією реакцією є функціональне збільшення секреції рідини та електролітів з епітеліальних клітин без видимого пошкодження клітин. Цей другий механізм може мати важливі наслідки для замісної інфузійної терапії.

При надзвичайно високих дозах опромінення (2000 сГр і вище) ураження центральної нервової системи (ЦНС) важке і незворотне. Пошкодження пов'язане з перебоями в роботі нормальних систем регуляторного контролю, таких як контроль реакцій частоти серцевих скорочень, дихання, артеріального тиску та температури тіла. Видимі морфологічні зміни на клітинному рівні ЦНС обмежені кількома тканинами, включаючи гранулярний клітинний шар мозочка і менінгеальну оболонку мозку. Також може статися порушення *гематоенцефалічного бар'єру*, що призводить до набряку мозку.

Серцево-судинна система: мікроциркуляторне русло всіх тканин і систем органів схильне до пошкодження впливом іонізуючого випромінювання. Ступінь пошкодження тканин і ступінь відновлення залежать від рівня і тривалості опромінення, ступеня опромінення тканин і типу випромінювання. Індуковані впливом ураження на просвітних поверхнях ендотеліальних клітин, мабуть,

забезпечують початкові ділянки для тромбогенних вогнищ, які не тільки розширюють пошкодження ендотелію, але й активують репаративний молекулярний каскад у спробі виправити судинний дефект. Основними молекулярними гравцями в цьому каскаді є фактор фон Віллебранда (vWF, фактор згортання крові 8), який вивільняється з пошкоджених ендотеліальних клітин, вибране зв'язування ангіогенних цитокінів (ендотеліальних факторів росту ангіогенних та тромбоцитарних джерел), які стимулюють вторинне зростання пошкоджених ділянок ендотелію, а також опосередковане пошкодженням вивільнення цитокінів тромбоцитами та лімфоцитами крові. Ці цитокіни вибірково стимулюють проліферацію нових периваскулярних елементів. У межах впливу така послідовність відновлення зазвичай призводить до реструктуризації та втрати функціональності судини.

Гостре ураження шкіри виникає при дозах опромінення від декількох сотень сГр до 2000+ сГр. Відстрочені, незворотні зміни шкіри зазвичай не розвиваються в результаті сублетального опромінення всього тіла, а натомість слідують за більш високими дозами, обмеженими шкірою. Ці зміни є поширеним ускладненням у променевої терапії, але вони не повинні бути характерними для ядерної війни. Вони можуть виникати при РДД, якщо є сильне забруднення оголеної шкіри матеріалами бета-випромінювача або через неправильне поводження з джерелом промислової рентгенографії.

Ефекти опромінення шкіри відповідають чіткій клінічній схемі, що визначає шкірно-променевої синдром. Протягом декількох хвилин або годин після контакту розвивається еритематозна реакція, яка може бути пов'язана з пекучою кропив'янкою. Ця транзиторна продромальна фаза зазвичай триває менше 36 годин. За нею слідує клінічно неявна латентна фаза. Маніфестна фаза характеризується виникненням інтенсивної еритематозної шкіри, на якій може спостерігатися свербіж і лущення. При більш важких станах можуть розвиватися субепідермальні пухирі і навіть виразки. Незважаючи на те, що подібні ураження шкіри виникають внаслідок термічної травми, часовий перебіг та основні процеси, пов'язані з розвитком синдрому шкірного випромінювання, настільки відрізняються від термічних опіків, що термін «променеві опіки» або «бета-опіки» вважаються невідповідними та вводять в оману для цього клінічного стану, і тому від них слід відмовитися.

National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice World Health Organization 2023

Місцеве радіаційне ураження або шкірно-променевої синдром (ШПС) виникає, коли частина тіла (наприклад, шкіра або кінцівка) піддається дії іонізуючого випромінювання. ШПС може виникати самостійно або як частина ураження всього тіла. Промислові високодозові джерела радіації є частим джерелом

аварій через неправильну роботу обладнання або помилку користувача. Місцеві дози ≥ 15 Гр вимагають особливої обережності, включаючи оцінку дози, хірургічне втручання залежно від дози та/або інноваційну терапію, таку як введення мезенхімальних стовбурових клітин (16). Цей тип травми також може мати відстрочені наслідки, що призводять до фіброзу м'яких тканин та інших розладів, зниження якості життя через інвалідність.

Коментар робочої групи: У відповідності з сучасними уявленнями легені та дихальні шляхи являються однією з «тканин-мішеней», що відповідають за розвиток променевої патології під впливом зовнішніх джерел опромінення та вдихання радіонуклідів (особливо таких сполук, які мають погану розчинність та довго затримуються в легеневій тканині). Слід зазначити, що легеня дуже складний орган, що інтегрує діяльність більше ніж 40 типів клітин та виконує в організмі (крім газообміну) ще цілий ряд важливих функцій (захисних, ендокринних, метаболічних тощо).

В умовах аварії на Чорнобильській АЕС значна частина персоналу та учасників ліквідації аварії зазнали внутрішньої дії іонізуючого опромінення внаслідок інгаляційного надходження радіонуклідів реакторного походження, що клінічно проявлялось в період гострої фази вигляді гострого респіраторного синдрому, а у віддаленому періоді реалізувалось у патоморфозі хронічного обструктивного захворювання легенів та у онкозахворюваннях бронхолегеневої системи.

Для учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, в тому числі хворих на гостру променево хворобу, в перші місяці післяаварійних робіт суттєвим додатковим компонентом радіаційного впливу було надходження через верхні дихальні шляхи і, певною мірою, через ротоглотку радіаційно пилової суміші що призводила до ураження слизової оболонки на цих дялянках. В клінічному плані це проявлялось і дозволило виділити для цієї категорії хворих орофарингеальний синдром. Це диференціювання має практичне значення при великомасштабній радіаційній аварії або застосуванні ядерної зброї.

На рівні усього тіла інтенсивне іонізуюче опромінення викликає гостру променево хворобу (гострий променевий (радіаційний) синдром). Хід її перебігу варіюється в залежності від отриманої дози опромінення і того, яка саме частина тіла зазнала впливу. Типовими основними симптомами є (у порядку зростання дози):

- пошкодження органів кровотворення (більше 1 Гр)
- ураження органів травлення (більше 10 Гр)
- пошкодження стінок судин (20-50-80 Гр)
- пошкодження нервової тканини (50-80 Гр)

Варто зазначити, що поглинання більше ніж 10 Гр випромінювання на усе тіло майже завжди призвести до смерті.

Джерело: D. A. Bazyka, M. D. Tronko, Y. G. Antypkin, V. O. Sushko Thirty five years of the Chornobyl disaster: radiological and medical consequences, strategies of protection and revival: National Report of Ukraine. Kyiv, 2022. 286 p. ISBN 978-966-7656-14-0

National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice World Health Organization 2023

Стохастичні ефекти – безпорогові ефекти радіаційного впливу, ймовірність виникнення яких існує при будь-яких дозах іонізуючого випромінювання і зростає із збільшенням дози, тоді як їх відносна тяжкість виявлень опромінення від дози не залежить. В клінічному сенсі це захворювання, викликані радіацією та спадкові ефекти. Ймовірність стохастичних подій зростає зі збільшенням дози опромінення. Стохастичні ефекти можуть бути обумовлені мутаціями в соматичних клітинах і включати онкологічні захворювання в опромінених індивідуумів (17) або в нащадків після народження в результаті впливу опромінення внутрішньоутробно.

Multiservice tactics, techniques, and procedures for treatment of nuclear and radiological casualties / S.L.Jones, K.J.Glueck, S.B. Jerabek, Ch.E.Potter. May 2014

Детерміновані ефекти (нестохастичні) – ефекти радіаційного впливу, що виникають лише при перевищенні певного дозового порогу і тяжкість наслідків яких залежить від величини отриманої дози (гостра променева хвороба, радіаційні (променеві) опіки тощо.).

Детерміновані ефекти мають місце при високих дозах радіаційного впливу в результаті великомасштабної ядерної аварії або війни з застосуванням ядерної зброї. Прикладами події інциденту з високими дозами радіації можуть бути:

- ядерний вибух в результаті застосування такої зброї, як у м. Хіросімі та м. Нагасакі (Японія);
- коли зброя або ядерний матеріал, придатний для палива, може утворити критичну масу (*інцидент критичності*);
- коли людина піддається впливу висококонцентрованої форми радіоактивного матеріалу, що була б присутня в опромінювальних установках або з неекранованого відпрацьованого палива ядерного реактора;
- коли люди ремонтують джерело іонізуючого випромінювання і несвідомо знаходяться у зоні впливу радіаційного опромінення.

Опромінення всього тіла потенційно є найбільш руйнівним випромінюванням. Часткове опромінення тіла, швидше за все, відбудеться як у тактичних сценаріях, так і в радіологічних інцидентах, оскільки місцевість, перешкоди та екранування виключають опромінення всього тіла. Часткове опромінення обмежить кількість радіації, що фактично впливає на організм.

National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice World Health Organization 2023

Більшість людей, які постраждали від аварії на атомній електростанції, піддаються низьким дозам радіації та здебільшого зазнають ушкодження щитоподібної залози та психічного здоров'я з психосоціальними наслідками, у деяких у віддаленому післяаварійному періоді можуть розвинути стохастичні ефекти.

Національний запас реагентів на випадок радіаційної аварії спрямований, головним чином, на клінічне лікування детермінованих ефектів. Інші елементи запасу спрямовані на зменшення опромінення і, таким чином, на зменшення ризику стохастичних ефектів, таких як профілактика раку щитовидної залози у людей, які зазнали впливу радіоактивного йоду в молодому віці.

3. Національні запаси: з чого почати?

Різні фактори впливають на рішення про створення національного радіаційного аварійного запасу, а також на необхідний склад і розмір для забезпечення готовності країни до радіаційної або ядерної надзвичайної ситуації. Першим кроком є картування ризиків для визначення найбільш ймовірних сценаріїв надзвичайної ситуації. Ретельний аналіз профілю ризику країни, геополітичної та демографічної ситуації та наявних ресурсів потрібен для обґрунтування планування національного запасу радіаційної аварійної ситуації.

3.1 Сценарії радіаційних інцидентів

Радіологічна або ядерна аварія може статися на АЕС або об'єкті паливного циклу після події критичного стану; радіоактивні матеріали можуть бути викинуті в медичному або дослідницькому закладі, де використовуються джерела іонізуючого випромінювання або радіоактивні матеріали; аварії можуть статися на промисловому об'єкті, де випромінювання використовується для рентгенографії, стерилізації, каротажу свердловин або де переробляються радіоактивні відходи; або в ситуаціях, пов'язаних з перевезенням радіоактивних матеріалів.

Під час аварії критичного рівня, як, наприклад, 30 вересня 1999 року в Токай-Мура, Японія, люди можуть бути опромінені високим потоком нейтронів і у-променів (18). Під час серйозних аварій на ядерних об'єктах, таких як ті, що сталися 26 квітня 1986 року в Чорнобилі, Україна (19), і 11 березня 2011 року в Фукусімі, Японія (12), значна кількість радіоактивних матеріалів може бути викинута в навколишнє середовище, де працівники, служби швидкого реагування, і населення можуть зазнати зовнішнього опромінення від радіації в повітрі або випадання на землю, а також внутрішнього опромінення від вживання їжі і води, забруднених радіонуклідами, такими як радіоактивний йод, ізотопи цезію і стронцію, а також іншими продуктами розпаду і активації такими як актиноїди.

Оскільки використання радіації в медицині стрімко зростає, пацієнти та медичні працівники, які застосовують ядерну медицину для медичної візуалізації та терапії, можуть випадково зазнати переопромінення.

Промислові аварії можуть статися через неправильне поводження з радіоізотопними джерелами, їх втрату або пошкодження захисної оболонки, plomb чи екранів під час виробництва, транспортування чи використання. При розриві корпусу джерела радіоактивний матеріал може розлетітися, що призведе до забруднення обладнання або людей. Внутрішнє опромінення може бути наслідком вдихання радіоактивного матеріалу, ненавмисного проковтування радіоактивного матеріалу або забруднення рани (20). Такі аварії можуть призвести до значних доз опромінення. Більшість минулих серйозних радіаційних аварій були пов'язані лише з одним радіонуклідом, таким як ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{238}Pu або ^{192}Ir . Джерело в безпосередній близькості може спричинити значне зовнішнє опромінення однієї або кількох осіб. Це можуть бути працівники об'єкта або представники громадськості.

Радіація може також зловмисно використовуватися для нападу на окремих осіб або суспільство за допомогою радіологічного пристрою розсіювання, пристрою радіологічного опромінення або навіть саморобного ядерного пристрою. Крім того, навмисний напад може статися на ядерну установку з великим запасом радіоактивних матеріалів, що призведе до викиду значної кількості радіоактивних матеріалів у навколишнє середовище.

Радіологічний пристрій розсіювання (РПР) може бути використаний приховано або у вигляді детонації для розсіювання значної кількості радіоактивного матеріалу. Постраждалі особи можуть зазнати зовнішнього опромінення від уламків або внутрішнього опромінення через вдихання, ковтання або забруднені рани. Пряме опромінення може також відбуватися від уламків і залишків уламків. Іншим прикладом прихованого розсіювання є навмисне забруднення продуктів харчування або води радіоактивним матеріалом в результаті цілеспрямованої атаки на конкретну особу (21) або населення в цілому.

Пристрій радіологічного опромінення (ПРО) містить високорадіоактивний матеріал, призначений для навмисного опромінення цільових осіб або населення. Приклади включають приховування незахищеного радіоактивного джерела на робочому місці або в транспортному засобі осіб, проти яких спрямована атака, або в місцях масового скупчення людей (наприклад, в офісних будівлях, торгових центрах, кінотеатрах) чи в громадському транспорті.

Саморобний ядерний пристрій (СЯП) - це саморобна ядерна зброя, потужність якої може широко варіюватися в залежності від її складності. При високій потужності екстремальна спека, потужні ударні хвилі і гостре опромінення можуть бути смертельними на значній відстані від епіцентру. Навіть розгортання саморобних ядерних пристроїв малої потужності може призвести до розсіювання величезної кількості радіоактивних продуктів поділу і залишків матеріалів, що розщеплюються, в навколишньому середовищі (22).

Застосування ядерної зброї залишається серйозною загрозою під час військових конфліктів і гуманітарних криз, що ставить під загрозу здоров'я та життя мирних жителів.

Multiservice tactics, techniques, and procedures for treatment of nuclear and radiological casualties / S.L.Jones, K.J.Glueck, S.B. Jerabek, Ch.E.Potter. May 2014

Постраждали (жертви), які зазнали впливу надзвичайно високих доз радіації, як правило, знаходяться в діапазоні, де вони могли б загинути або отримати серйозні травми від вибуху та теплового впливу. Високодозові радіологічні поранення без будь-якої форми травми є більш ймовірними сценаріями, пов'язаними з (RDD-РПР) або ядерними інцидентами. В таблиці 3.1 наведена і додаткова інформація про прогнозований розподіл травм та ушкоджень, отриманих від ядерного вибуху.

Таблиця 3.1. Прогнозований розподіл ушкоджень, отриманих внаслідок ядерного вибуху

<i>Види травм</i>	<i>Відсоток від загальної кількості травм</i>
Ізольовані радіаційні	15
Ізольовані опікові	15
Ізольовані раньові	3
<i>Комбінована травма</i>	<i>Відсоток від загальної кількості травм</i>
Опромінення, опіки та рани	17
Опромінення і опіки	40
Опромінення та рани	5
Рани та опіки	5
Тотальна комбінована травма	67

**National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice
WorldHealth Organization 2023**

Хоча сценарії впливу відрізняються, основні принципи та підходи до створення запасів для будь-якого з цих сценаріїв подібні. Сценарії не змінять протоколи клінічного лікування радіаційних ушкоджень. Національний і регіональний профіль ризику, потенційні сценарії та масштаб потенційної надзвичайної ситуації визначають обсяг і розмір національного запасу.

3.2. Розмір національних запасів при радіаційних інцидентах

Розмір національного запасу залежить від концепції операцій з його створення та використання. Кількість фармацевтичних препаратів і медичних засобів визначається (а) очікуваною кількістю постраждалих, (б) розподілом травм, що потребують невідкладної або довготривалої терапії, (в) графіком дозування ліків і (г) очікуваною тривалістю лікування. Реалістично оцінити кількість постраждалих, які потребують медичної допомоги, може бути складно, оскільки кількість людей, які брали участь в інциденті, не обов'язково відображає кількість пацієнтів, які потребують лікування. Крім того, щільність і активність населення під час

радіаційного інциденту впливають на гостроту медичних ушкоджень і масштаби медичного реагування.

Наприклад, викид радіоактивного матеріалу в результаті ядерного вибуху малої потужності (1 кТ) над щільним міським населенням може призвести до потенційно високої дози та/або потужності дози опромінення сотень тисяч людей. Це може призвести до того, що десятки тисяч постраждалих потребуватимуть невідкладної медичної допомоги, а сотні тисяч - психологічної та емоційної підтримки (Таблиця 3.2). Оцінки для пристрою більшої потужності (10 кТ) збільшуються в два-три рази. Тип (або якість) випромінювання (висока чи низька лінійна передача енергії) також частково визначає очікувану потребу. Так, передбачається, що приблизно 1 % людей, які зазнали впливу радіоактивного матеріалу, що вивільнився з радіологічного пристрою розсіювання (або «брудної бомби»), потребуватимуть екстреної або невідкладної медичної допомоги (23). При цьому кількість людей, які потребують невідкладної медичної допомоги, може обчислюватися десятками, а кількість тих, хто потребує психологічної або емоційної підтримки, тисячами або десятками тисяч. У разі впливу радіоактивних матеріалів, викинутих під час аварії на АЕС, мільйони людей можуть зазнати впливу малих доз радіації, як це сталося після аварії на Чорнобильській АЕС у 1986 році (24). За такого сценарію екстрені захисні заходи, такі як укриття та обмеження споживання забруднених продуктів харчування і води, є більш ефективними для захисту здоров'я і зниження радіаційного ризику. Таким чином, кількість МКЗ і матеріалів, необхідних для медичного реагування, може варіюватися від десятків до сотень тисяч (або, можливо, мільйонів) доз і курсів лікування.

Таблиця 3.2 Змодельовані сценарії масових втрат для ядерних вибухів потужністю 1 кТ і 10 кТ^а

Категорія пацієнтів	Доза радіації (Гр)	Кількість пацієнтів	
		Детонація 1 кТ	Детонація 10 кТ
Комбіновані травми (від мінімальної до інтенсивної терапії) ^b	Усі дози	1000–3000	15 000–24 000
Негайні летальні випадки	Усі дози	> 7000	> 13 000
Радіоактивне опромінення (тяжкість впливу на здоров'я)			
Вичікувальний догляд	≥10	18 000	45 000
Інтенсивна терапія	5–10	19 500	79 400
Невідкладна допомога (реанімація)	3–5	33 000	108 000
Звичайний догляд	1–3	66 000	70 000
Амбулаторний моніторинг	0,5–1	82 500	139 000
Епідеміологічний моніторинг	0,25–0,5	106 000	147 000

Моніторинг психічного здоров'я та психологічного благополуччя без інших ушкоджень	< 0,25	> 150 000	> 270 000
---	--------	-----------	-----------

а Припущення включають місто з населенням 2 мільйони, а кількість жертв оцінюється за допомогою Програми оцінки можливостей прогнозування небезпеки, версія 3.21 (Агентство зі зменшення загрози Міністерства оборони, Форт Белвуар (Вірджінія), США).

б Комбіновані (поєднані) пошкодження складаються з променевих ушкоджень на додаток до опіків або тупих травм.

Інгібітори поглинання радіонуклідів, такі як йодид калію (КІ) і агенти для декорпорації (виведення з організму), слід вводити якомога швидше після опромінення або навіть профілактично у випадку КІ. Наступні підходи до лікування застосовуються для різних радіонуклідів:

- Лікування розпочинається до або невдовзі після опромінення, наприклад введення КІ у випадках викиду радіоактивного йоду;
- Лікування розпочинається до отримання результатів вимірювання дози внутрішнього опромінення, наприклад обробка шкіри берлінською лазур'ю для видалення радіонуклідів цезію.
- Лікування базується на результатах дозиметрії внутрішнього опромінення, наприклад, при застосуванні декорпораційної терапії діетилентріамінпентаоцтовою кислотою (ДТПА). У країнах з обмеженими можливостями внутрішньої дозиметрії використання цього підходу буде обмеженим.

Слід також враховувати тривалість лікування. На відміну від широкого розповсюдження інфекційних агентів через їх близьке знаходження або безпосередній контакт, поширення радіоактивних матеріалів зазвичай обмежується однією зоною, залежно від швидкості та напрямку вітру. Тому обмеженого місцевого запасу може бути достатньо для лікування променевих уражень за умови, що виробники постачають фармацевтичні препарати і медичні матеріали відповідно до своїх зобов'язань або що міжнародна підтримка буде надана швидко.

Метою захисту у відповідь на радіаційну надзвичайну ситуацію є уникнення або мінімізація тканинних ефектів (гострих, підгострих або відстрочених) і зниження ризику стохастичних ефектів. У деяких випадках лікування може знадобитися великій кількості людей, а в деяких випадках лікування може тривати місяці і роки (20). Важко надати точну рекомендацію щодо розміру національного запасу, оскільки для цього потрібні достовірні дані щодо національних профілів ризику, чисельності груп населення, які можуть постраждати від конкретних сценаріїв, і можливостей системи охорони здоров'я країни. Для визначення обсягу та розміру національних запасів використовуються різні підходи.

Моделювання на основі сценаріїв може являти собою найбільш науковий підхід до визначення розміру національних запасів, коли дані для кожного сценарію, що стосується країни (включаючи дані про конкретні радіонукліди, задіяні в найбільш релевантних сценаріях, географічну і демографічну інформацію,

потенційну ступінь забруднення та інші дані), використовуються для прийняття рішення про типи і кількість необхідних МКЗ. У деяких випадках детальне моделювання неможливе або непотрібне, і для оцінки кількості конкретного лікарського засобу, який необхідно запасти, можна використовувати прості припущення. Коли визначено рамки радіаційних сценаріїв, дані, отримані під час минулих радіаційних інцидентів, можуть допомогти у прийнятті рішення щодо розміру національного запасу. Наступні сценарії можуть заслуговувати на особливу увагу:

- Вплив радіації від ядерного вибуху має катастрофічні наслідки для постраждалого населення та довкілля. У багатьох країнах це може вважатися малоімовірною подією, проте вона була врахована при створенні національного запасу, коли сценарій моделювання впливу вибуху бомби потужністю 10 кТ у великому мегаполісі був запропонований Національним агентством у США як один з 15 сценаріїв для планування реагування на надзвичайні ситуації (25). Фізичні і радіологічні наслідки для постраждалих районів і населення, які можуть виникнути в результаті такої детонації, були детально вивчені за допомогою сучасного моделювання і надійних припущень (26), і були видані рекомендації щодо захисних заходів, таких як евакуація, укриття на місці, прогнозування доз і забруднення навколишнього середовища (27). Змодельована кількість постраждалих у різних категоріях представлена в Таблиці 3.2. Медичне реагування зосереджене на виживанні та запобіганні основній захворюваності і вимагає використання стратегічних національних запасів для забезпечення МКЗ та постачання;

- Вплив «брудної бомби» створює інші проблеми, включаючи початкову характеристику радіологічного забруднення, локалізацію ділянок з нерівномірним і високим рівнем радіологічного забруднення, визначення місцезнаходження ділянок з нерівномірним, високим рівнем радіації та отримання даних обстеження для складання карти радіоактивності з часом (23, 28).

- Тяжкість ураження від пристрою радіологічного опромінення залежить від типу та кількості радіоактивного матеріалу, часу, проведеного людиною біля пристрою, та частин тіла, що зазнали опромінення.

Таблиця 3.3 Медичні контрзаходи, що застосовуються в чотирьох сценаріях радіаційних аварійних ситуацій, за ізотопами

Сценарій	Потенційно залучені ізотопи	Основний вплив на здоров'я	Найактуальніший фармацевтичний засіб	Кількість потенційно постраждалих людей (згідно з попереднім досвідом або даними моделювання)	Посилання
Аварія на АЕС	Високий вплив: I, Cs Обмежений вплив: Pu, Sr, багато інших	Зовнішнє та внутрішнє забруднення, психічний та психологічний вплив, підвищений ризик онкозахворювань	Блокування щитоподібної залози за допомогою KI ^a (йодна профілактика)	Населення поблизу ядерної установки - зона термінових захисних заходів (ЗТЗЗ)	19, 24
Ядерна детонація (≤ 10 кТ) ^b	Численні ізотопи з коротким періодом напіврозпаду: наприклад I, Cs, Su, Pu, U	Масові ураження: летальні випадки, термічні опіки, травми, комбіновані ушкодження, ГПС, шкірно-променевиї синдром, психічні наслідки, підвищений ризик онкозахворювань	Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ) для пацієнтів з ГПС; KI для працівників екстрених служб	$\leq 200\ 000$ осіб, які потребують невідкладної допомоги в місті з населенням в 2 млн	29, 30
Радіологічні й розсіювальні пристрій	Cs, Am, Su, I та інші ізотопи, що використовуються в дослідженнях; Ir, Co, Po, Pu, а також інші ізотопи можуть бути використані.	Зовнішнє забруднення радіоактивними частинками, пилом, порошком; рани, забруднені радіоактивними уламками; психічні та психологічні ефекти	Для внутрішнього забруднення - Cs: Берлінська лазур - Am, Pu: Са ДТРА, Zn ДТРА; - Po: 2,3-димеркаптопропансульфонат натрію - Sr: альгірати	Під час аварії в Гоянії, Бразилія, < 1% вимагало декорування берлінською лазур'ю при внутрішній контамінації радіоізотопами Cs. У змодельованому сценарії 60 000 людей можуть потребувати лікування ДТРА протягом 30 або 90 днів	20, 23, 31
Отруєння радіоактивним ізотопом		Внутрішня контамінація (орган-мішень залежно від ізотопу); можливий летальний результат із випромінювачами		Відсутні доступні приклади через велику варіативність сценаріїв	21

Сценарій	Потенційно залучені ізотопи	Основний вплив на здоров'я	Найактуальніший фармацевтичний засіб	Кількість потенційно постраждалих людей (згідно з попереднім досвідом або даними моделювання)	Посилання
		(наприклад, отруєння Po-210); підвищений ризик онкозахворювань			
Пристрій радіологічного опромінення ^c	Будь-який γ -випромінювач Без ізотопної обробки	Може призвести до високодозового зовнішнього опромінення всього тіла та ГПС. Кількість постраждалих залежатиме від сценарію, дози радіоактивності, джерела/потужності опромінення та часу перебування поблизу	Цитокіни та фактори росту для пацієнтів з ГПС	Повідомляється про декілька випадків випадкового локального опромінення (наприклад, неправильне використання промислових радіоактивних джерел Ir-192 і Co-60). Для навмисного сценарію не знайдено даних моделювання	Невідомо

a Одноразова доза після опромінення під час аварії на АЕС вважається достатньою. Для дорослих віком до 40 років рекомендованою є доза 130 мг стабільного йоду.

b Опромінення внаслідок ядерної детонації розглядається лише для радіоактивних опадів (залишкова радіація). Крім радіаційного опромінення можливі значні травми та термічні опіки. Ранні опади складаються здебільшого з радіонуклідів із коротким періодом напіврозпаду, що потребує лікування зовнішнього опромінення та КІ для працівників екстрених служб. Пізніші опади в регіоні та інших місцях складаються з нуклідів з коротким, проміжним або довгим періодом напіврозпаду, що потребує заходів у сфері охорони здоров'я, таких як обмеження забрудненої їжі та питної води.

c Запаси розраховані як добова доза берлінської лазури.

d Малоімовірно, що опромінення від пристрою радіологічного опромінення призведе до значного потрапляння в організм радіонуклідів. Тому лікування розглядається лише для потенційних випадків ГПС. Лікування ГПС, викликаного зовнішнім опроміненням, однакове для всіх радіонуклідів.

Коментар робочої групи: станом на січень 2024 року берлінська лазур та діетилентріамінпентаоцтова кислота не зареєстровані як лікарські засоби.

4.1 Гострий променевий синдром

Гострий променевий синдром (гостра променева хвороба) - складна клінічна картина ушкоджень, що виникають після опромінення високою дозою іонізуючого випромінювання. Клінічна картина залежить від типу, швидкості та дози отриманого опромінення. Гострий радіаційний синдром зустрічався після детонації ядерної зброї або після промислової радіаційної аварії. Розрізняють чотири фази гострого променевого синдрому:

- продромальна, або початкова, фаза, що виникає протягом перших кількох годин після опромінення;
- латентна фаза, яка стає коротшою зі збільшенням дози радіаційного опромінення;
- маніфестна фаза, в якій з'являються клінічні симптоми;
- фаза одужання, під час якої більшість пацієнтів, які не одужали, помруть.

Продромальна або початкова фаза. До продромальних симптомів (продром) відносять швидке виникнення нудоти, блювоти і нездужання. Це неспецифічна клінічна відповідь на гостре променеве опромінення. Швидкість появи і тривалість симптомів змінюються в залежності від ступеня впливу гострих доз опромінення і самі по собі не є точною діагностикою ступеня променевого ураження, але мають значну прогностичну цінність. Рання поява симптомів за відсутності супутньої травми свідчить про велике променеве навантаження.

Латентна фаза. Після виходу з продромальної фази настане латентна фаза, під час якої індивідуум, який зазнав впливу, буде відносно безсимптомним. Тривалість цієї фази залежить від дози та характеру пізнішої маніфестної фази. Латентна фаза є найтривалішою, що передує пригніченню кісткового мозку при гемопоетичному синдромі і може варіювати від 2 до 6 тижнів. Він дещо коротший до появи синдрому ШКТ тривалістю від кількох днів до тижня. Він найкоротший з усіх, передує нейроваскулярному синдрому, що триває всього кілька годин. Цей час надзвичайно мінливий і може бути змінений наявністю іншого захворювання, травми або медичним втручанням.

Фаза маніфесту. У цій фазі стають очевидними клінічні симптоми, пов'язані з основною ураженою системою органів (кістковий мозок, кишківник, нервово-судинна система). Клінічні симптоми класифікуються за чотирма субсиндромами гострого променевого синдрому (або чотирма синдромами і, відповідно, формами-стадіями гострої променевої хвороби): кровотворним, шкірним, шлунково-кишковим та нервово-судинним.

Фаза відновлення. У більшості випадків під час фази одужання клітини кісткового мозку починають знову заселяти кістковий мозок. Повне одужання очікується для великого відсотка людей від кількох тижнів до двох років після

контакту. Смерть може настати у деяких осіб при 1,2 Гр (120 рад). Ці значення важливі при визначенні пріоритетів лікування.

Коментар робочої групи: цей документ концентрується на лікування перших двох (гемопоетичного та шлунково-кишкового) синдромів, оскільки серцево-судинні та неврологічні субсиндроми ГПС (форми-стадії ГПХ) вважаються невиліковними, а пацієнти потребують лише паліативної допомоги.

Без медичного втручання. Доза, що є смертельною для 50 відсотків даної популяції протягом певного періоду часу після опромінення, позначається як LD_{50} . LD_{50} може визначати гостру летальність, але може бути модифікована, щоб вплинути на смертність протягом певного періоду часу. Звичайні періоди часу, що використовуються, становлять 30 днів для більшості дрібних лабораторних тварин і 60 днів для великих тварин і людини. Конкретний часовий проміжок позначається другою цифрою в нижньому індексі: $LD_{50/30}$ і $LD_{50/60}$ вказують на 50-відсоткову смертність протягом 30 днів і 60 днів відповідно. На рисунку 4.1 представлено графічне зображення типової реакції смертності на радіацію. LD_{50} від радіаційного опромінення, якщо вб'є 50 відсотків людей, які зазнали впливу протягом 60 днів без медичного втручання ($LD_{50/60}$), є гострою дозою для всього організму приблизно 400 сГр, виміряною у вільному повітрі. З медичної точки зору, інші цифри, що представляють інтерес, - це доза, яка вб'є 5% (LD_5), і доза, яка вб'є практично всіх (LD_{95}). Наближення цих доз знаходяться в діапазонах від 200 до 300 сГр і від 600 до 700 сГр відповідно. Ці дози важливі для визначення пріоритетів лікування.

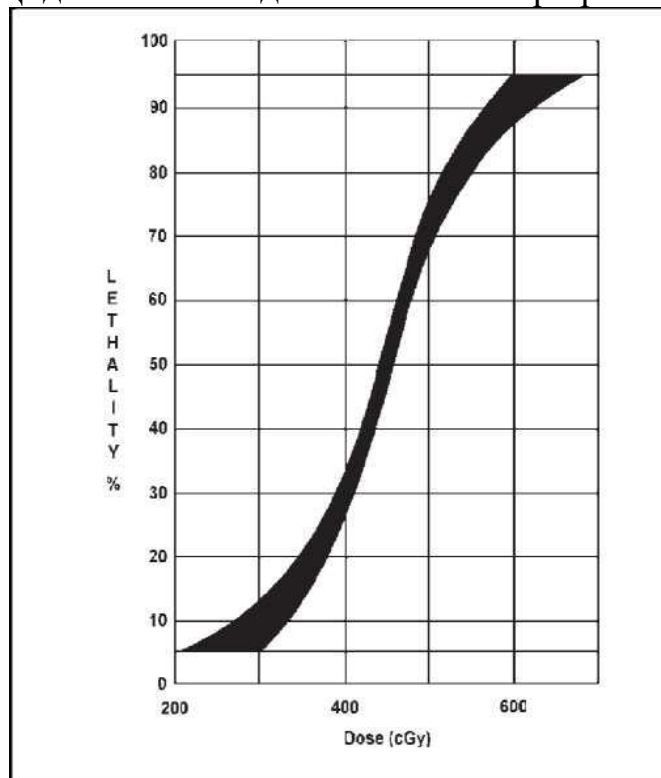


Рисунок 4.1 Летальність при дії високих доз іонізуючого опромінення як функція дози без медичного втручання

При медичному втручанні. Адекватне медичне втручання значно підвищує LD_{50} і помітно знижує смертність. LD_{50} для опромінення переміщається приблизно з 400 сГр до приблизно 600 сГр, якщо людина, яка зазнала впливу, отримує своєчасну медичну допомогу, яка зазвичай доступна в умовах великомасштабної радіаційної аварії та певною мірою в зоні бойових дій.

4.2 Субсиндроми гострого променевого синдрому

До субсиндромів ГПС відносяться кровотворний, шкірний, шлунково-кишковий і нервово-судинний. Синдроми бувають дозозалежними, взаємопов'язаними і кумулятивними. При збільшенні дози по черзі уражаються кровотворна система, шлунково-кишкова система та серцево-судинна/нейроваскулярна, що значною мірою залежить від радіочутливості основної клітинної та тканинної системи. Очевидно, що доза, достатня для впливу на систему шлунково-кишкового тракту, вплине і на кровотворну систему. Дози, достатні для впливу на ЦНС, ймовірно, призведуть до летальності до прояву синдромів, пов'язаних з більш низькими дозами. У цьому розділі будуть детально розглянуті гемопоетичні синдроми, шлунково-кишкові та нейроваскулярні субсиндроми.

4.2.1 Гемопоетичний субсиндром

У пацієнтів, які отримали дози опромінення понад 200 сГр, буде спостерігатися пригнічення функції кісткового мозку з припиненням продукції клітин крові, що призводить до панцитопенії. Зміни в профілі периферичної крові відбудуться вже через 24 години після опромінення (див. рис. 4.2). Точна часова послідовність депресії різних циркулюючих клітинних ліній буде різною. Найшвидше пригнічуються лімфоцити, найменш швидко – еритроцити. Інші лейкоцити і тромбоцити будуть пригнічуватися дещо менш швидко, ніж лімфоцити. Якщо пригнічення кісткового мозку є результатом багаторазового фракціонованого впливу або впливу, який відбувається протягом періоду від кількох годин до днів, може бути важко оцінити, коли виникне депресія. Розумний середній час виникнення клінічних проблем кровотеч та анемії та зниження резистентності до інфекції становить 2-3 тижні. У разі виникнення інфекції клінічна відповідь може бути незначною через супутню пригнічену запальну реакцію.

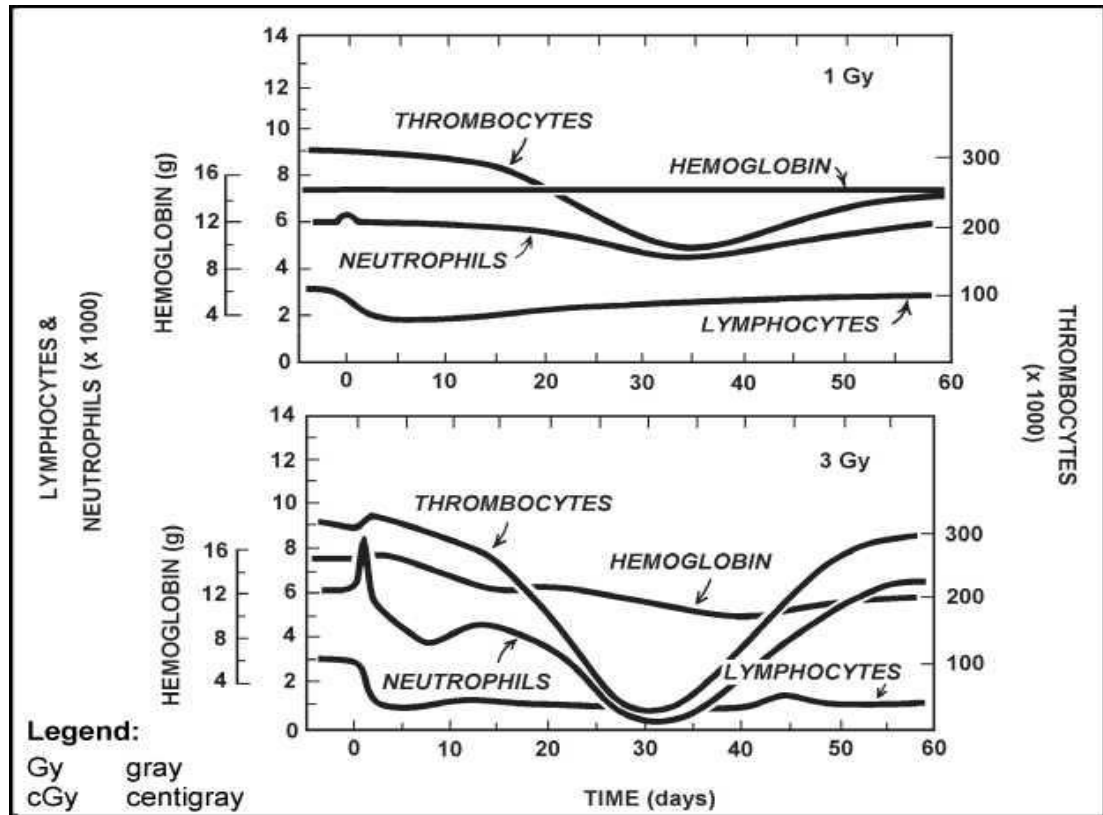


Рисунок 4.2 Гематологічна відповідь на опромінення всього організму 1 Гр (100 сГр) і 3 Гр (300 сГр)

Еритропоез. Еритропоетична система відповідає за вироблення зрілих еритроцитів (червоних клітин). Оскільки незрілі еритробласти та проеритробласти швидко розмножуються, вони помітно чутливі до знищення клітин іонізуючим випромінюванням. Загибель стовбурових клітин і клітин, що знаходяться в компартменті, що ділиться і диференціюється, відповідальна за пригнічення еритропоетичного кісткового мозку. Якщо ця депресія досить важка, вона є причиною подальшої радіаційно-індукованої анемії. Через відносно повільну швидкість обороту (приблизно один відсоток втрати еритроцитарної маси на день) ознаки анемії зазвичай проявляються після пригнічення інших клітинних ліній. Ця система має виражену схильність до регенерації після опромінення. Після сублетального опромінення еритропоез кісткового мозку зазвичай відновлюється дещо раніше, ніж гранулопоез і тромбопоез, і іноді перевищує вихідний рівень, перш ніж буде досягнуто рівню до опромінення або близького до норми.

Лімфопоез. Лімфоцити є найбільш радіочутливими клітинами кровотворної системи. Незабаром після впливу іонізуючого випромінювання зрілі лімфоцити демонструють ранній некроз, а незрілі лімфоцити селезінки мають ознаки злипання хроматину і ранніх некротичних змін. Лімфатичні вузли демонструють уламки ядер протягом декількох годин після опромінення. Кількість клітин в кровотворних органах не пов'язана з дозою опромінення, але подальше розмноження клітин

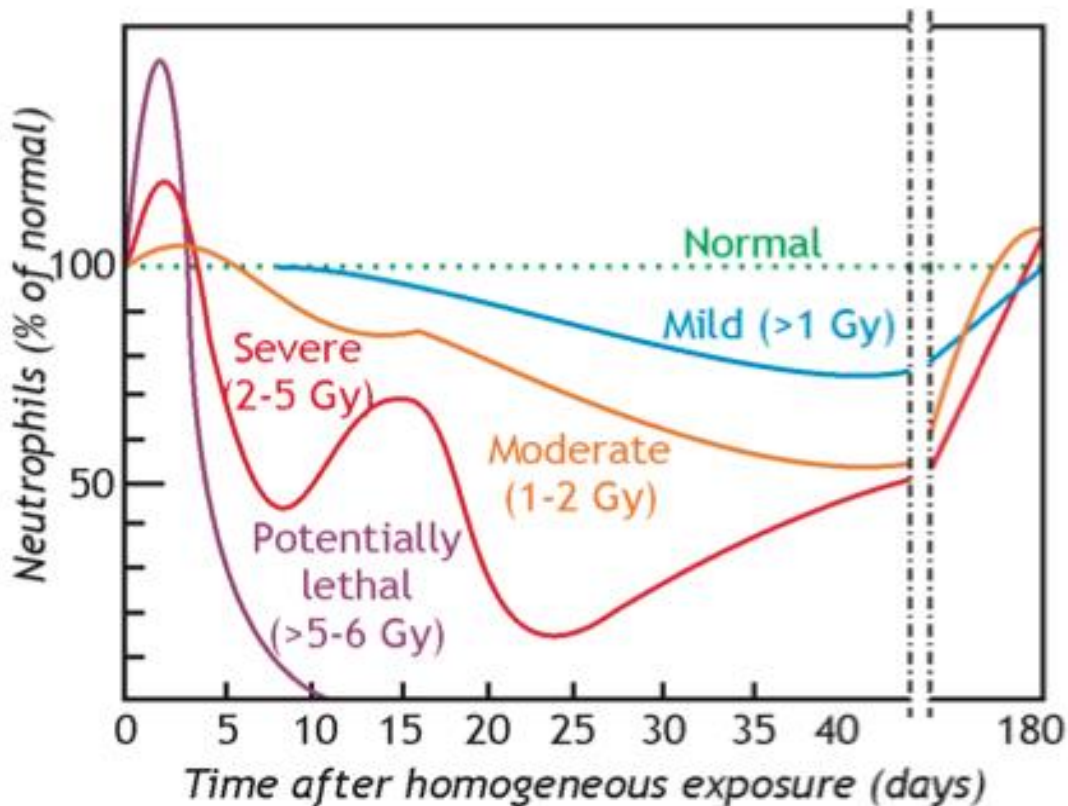
пригнічується. Лімфоцити, що вижили, можуть мати або підвищений клітинний метаболізм, або змінену поведінку. Чим більше радіаційне навантаження, тим глибше лімфопенія. Лімфопенія починається протягом декількох годин і демонструє різке дозозалежне (1-10 Гр) зниження, що охоплює від 1 до 10 днів після опромінення. Падіння циркулюючих лімфоцитів може бути використано як грубий інструмент біодозиметрії для оцінки ефективної отриманої дози опромінення. Чим крутіше падіння циркулюючих лімфоцитів, тим вище доза і важче радіаційна травма.

Лейкопоез. Функція системи оновлення мієлопоетичних клітин полягає головним чином у виробленні зрілих гранулоцитів (нейтрофілів, еозинофілів і базофілів) для циркулюючої крові. Найважливішим типом цієї клітинної лінії є нейтрофіли через їх роль у боротьбі з інфекцією. Стовбурові клітини і клітини, що розвиваються в компартменті, що діляться і диференціюються, є найбільш радіочутливими. У нормі потрібно від 3 до 7 днів, щоб зрілий циркулюючий нейтрофіл сформувався зі стадії попередника стовбурових клітин у кістковому мозку. Зрілі функціональні гранулоцити доступні на вимогу з венозних, селезінкових і кістковомозкових басейнів. Після початкового збільшення циркулюючих гранулоцитів (невідомої етіології) ці пули зазвичай виснажуються, перш ніж гранулоцитопенія стає очевидною незабаром після радіаційно-індукованого пошкодження кісткового мозку. У зв'язку з швидким обміном в системі оновлення гранулоцитарних клітин (приблизно 8-денний життєвий цикл) ознаки радіаційного ураження мієлопоезу кісткового мозку виникають в периферичній крові протягом 2-4 днів після опромінення всього тіла. Відновлення мієлопоезу дещо відстає від еритропоезу і супроводжується швидким збільшенням числа диференціюючих і діляться форм в кістковому мозку. Зрідка проявляється швидке одужання, на яке вказує збільшення кількості смугових клітин у периферичній крові (див. рис. 4.2).

Тромбопоез. Тромбопоетична система оновлення клітин відповідає за вироблення тромбоцитів. Тромбоцити виробляються мегакаріоцитами в кістковому мозку. Як тромбоцити, так і зрілі мегакаріоцити відносно радіорезистентні, проте стовбурові клітини та незрілі стадії дуже радіочутливі. Час проходження через проліферуючий компартмент мегакаріоцитів у людини коливається від 4 до 10 днів. Тривалість життя тромбоцитів становить від 8 до 9 днів. На час початку депресії тромбоцитів впливає нормальна кінетика обігу клітин дозріваючого і функціонального компартментів. Тромбоцитопенія досягається через 3-4 тижні після доз, що перевищують 200 сГр, причому найнижчий показник, ймовірно, виникає раніше при збільшенні дози і виникає внаслідок загибелі стовбурових клітин і незрілих стадій мегакаріоцитів з подальшим виснаженням функціональних мегакаріоцитів. Регенерація тромбоцитопоезу після сублетального опромінення в нормі відстає як від еритропоезу, так і від мієлопоезу. Наднормальні числа тромбоцитів, що перевищують рівень до опромінення, виникали під час інтенсивної

регенеративної фази у постраждалих від ядерної аварії людини. Дефекти згортання крові з супутнім крововиливом є важливими клінічними наслідками під час тромбоцитопенічної фази кістково-мозгового та шлунково-кишкового синдромів.

**National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice
WorldHealth Organization 2023**



Neutrophils (% of normal) – нейтрофіли (% від нормального значення)

Normal – нормальна кількість

Mild > 1 Gy - Легкий > 1 Гр

Moderate 1-2 Gy - Середній 1-2 Гр

Severe 2-5 Gy – Тяжкий 2-5 Гр

Potentially lethal >5-6 Gy - Потенційно летальний >5-6 Гр

Time after homogeneous exposure - Час після однорідної експозиції

Рисунок 4.3 Динаміка зміни кількості нейтрофілів в крові залежно від рівня дози опромінення

Multiservice tactics, techniques, and procedures for treatment of nuclear and radiological casualties / S.L.Jones, K.J.Gluck, S.B. Jerabek, Ch.E.Potter. May 2014

4.2.1.1. Менеджмент гемопоетичного синдрому

Основною метою лікування гемопоетичного хворого є зменшення як глибини, так і тривалості лейкопенії і тромбоцитопенії. Терапевтичні методи лікування будуть відрізнятися залежно від медичного закладу, поточних медичних знань та досвіду постачальників, кількості постраждалих та наявних ресурсів для лікування пацієнтів. У пацієнта з ознаками і симптомами, що відповідають гемопоетичному синдрому, зміни в профілі периферичної крові можуть виникати вже через 24 години після опромінення. Тому слід брати зразки крові для біодозиметричного аналізу. Схильність до неконтрольованих крововиливів, зниження резистентності до інфекції та анемії значно варіюють в інтервалі від 10 днів до 6-8 тижнів після дії іонізуючого випромінювання. Однак орієнтовний середній час до початку кровотечі та розвитку анемії, а також зниження резистентності до інфекції становить 2-3 тижні після контакту з радіацією.

Конвенційна терапія нейтропенії та інфекції. Профілактика та лікування інфекції є основою терапії. Існує пряма залежність між ступенем нейтропенії і підвищеним ризиком інфекційних ускладнень. Антибіотикопротекцію слід розглядати у пацієнтів з афебрильною температурою з найвищим ризиком інфікування. Ці пацієнти мають глибоку нейтропенію ($<1,0 \times 10^9$ клітин/л) очікуваною тривалістю більше 7 днів. Хоча ступінь нейтропенії є найбільшим фактором ризику розвитку інфекції, інші фактори також впливають на вибір початку лікування та ліки, що будуть використовуватися для лікування пацієнта. До таких факторів належать тривалість нейтропенії, бактерицидна функціональність нейтрофілів, що вижили, зміна фізичних захисних бар'єрів, ендогенна мікрофлора пацієнта, ендемічні для лікарні та громади організми. Зі збільшенням тривалості нейтропенії зростає і ризик вторинних інфекцій, таких як інвазивні мікози. Деякі з рекомендованих препаратів для профілактики: ципрофлоксацин як антибіотик, ацикловір як противірусний засіб і флуконазол як противірусний засіб.

Попередження інфекції. Первинна медична допомога пораненим з помірним і тяжким радіаційним опроміненням, ймовірно, повинна включати раннє вжиття заходів щодо зменшення зараження патогенами з акцентом на їжу з низьким вмістом мікробів, прийнятні запаси води, часте миття рук (або носіння рукавичок) і фільтрацію повітря. Під час нейтропенічного періоду використовується профілактичне застосування селективної деконтамінації кишківника антибіотиками, що пригнічують аероби, але зберігають анаероби, що залежить від клінічних умов, уподобань лікаря та наявних ресурсів. Ці заходи можуть допомогти контролювати джерело інфекцій після травми (ротова порожнина, стравохід і кишківник). Підтримання кислотності шлункового соку (уникнення антацидів, H_2 -

блокаторів та інгібіторів протонної помпи) може запобігти колонізації та проникненню бактерій у слизову оболонку шлунка та може знизити частоту внутрішньолікарняної пневмонії внаслідок аспірації цих мікроорганізмів. Застосування сукральфату або аналогів простагландинів може запобігти шлункової кровотечі без зниження активності шлунка. Коли це можливо, перевага віддається ранньому пероральному годуванню, ніж внутрішньовенному годуванню, щоб зберегти імунологічну та фізіологічну цілісність кишківника. Хірургічна імплантація підшкірно тунельного центрального венозного катетера може розглядатися як така, що забезпечує частий венозний доступ. Ретельна увага до правильного догляду необхідна для зменшення інфекцій, пов'язаних з катетером.

Менеджмент інфекції. Лікування встановленої або підозрюваної інфекції (нейтропенії та лихоманки) у опромінених осіб подібне до того, що застосовується для інших пацієнтів з фебрильною нейтропенією, таких як пацієнти з солідними пухлинами, які отримують хіміотерапію. Емпіричну схему антибіотиків слід підбирати на основі характеру бактеріальної чутливості та внутрішньолікарняних інфекцій у конкретному закладі та ступеня нейтропенії. Емпіричну терапію широкого спектру дії із застосуванням високих доз одного або більше антибіотиків слід розпочинати на початку лихоманки. Аміноглікозиди слід застосовувати з обережністю через супутню токсичність. Терапію слід продовжувати до тих пір, поки стан пацієнта не стане афебрильним протягом 24 годин, а абсолютна кількість нейтрофілів не перевищить або не дорівнюватиме $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Комбіновані схеми часто виявляються більш ефективними, ніж монотерапія. Потенціал адитивності або синергізму повинен бути присутнім при виборі антибіотиків.

Модифікації цієї початкової схеми антибіотикотерапії повинні включати ретельну оцінку анамнезу, фізикальних даних, лабораторних даних (включаючи відповідні посіви та рентгенографію грудної клітки) та епідеміологічної інформації. Протигрибковий захист амфотерицином В слід додати, за наявності показань, для пацієнтів, у яких зберігається стійка гарячка протягом 7 днів або більше під час антибіотикотерапії у зв'язку з клінічними ознаками інфекції або якщо у них спостерігається нова лихоманка на сьомий день лікування антибіотиками або після цієї дати. Якщо є ознаки резистентної грампозитивної інфекції, слід додати ванкоміцин. За наявності діареї слід дослідити бактеріологічне дослідження калу на наявність *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* та *Yersinia*. Якщо присутній мукозит ротової порожнини/глотки та/або езофагіт, слід розглянути можливість емпіричного застосування противірусної та/або протигрибкової терапії.

Культури спостереження можуть бути корисними для моніторингу придбання бактеріями резистентності під час профілактики та появи грибків. Відбір зразків культур для спостереження один або два рази на тиждень з природних отворів і шкірних складок (наприклад, пахвових западин і паху) був би доцільним, але його слід модифікувати на основі інституційних моделей внутрішньолікарняних інфекцій. Рентгенографію грудної клітки слід враховувати на початку емпіричної

терапії. Це може допомогти в остаточній діагностиці нового легеневого інфільтрату, отриманого під час перебігу нейтропенії. Принципи, описані вище, загалом застосовні до пацієнтів з фебрильною нейтропенією та забезпечують основу, на основі якої може бути обрана конкретна початкова схема лікування. Ці принципи зводяться до наступного:

- Принцип 1: спектр інфікуючих організмів та характер сприйнятливості до протимікробних препаратів варіюються як у різних установах, так і з часом;

- Принцип 2: грамнегативні бактеріальні інфекції, що загрожують життю, є універсальними серед пацієнтів з нейтропенією, але поширеність грампозитивних бактеріальних інфекцій, що загрожують життю, сильно варіює в різних установах;

- Принцип 3: сучасні емпіричні антимікробні схеми є високоефективними для початкового лікування фебрильних, нейтропенічних епізодів;

- Принцип 4: шукайте вогнища інфекції або шукайте причину, через яку пацієнт інфікований, і усувайте її.

Загальні рекомендації щодо лікування інфекцій узагальнені таким чином:

- необхідно розробити стандартизований план лікування пацієнтів з лихоманкою та нейтропенією;

- емпіричні схеми повинні містити антибіотики, широко активні проти грамнегативних бактерій, але антибіотики, спрямовані проти грампозитивних бактерій, повинні бути включені тільки в установи, де ці інфекції поширені;

- не можна рекомендувати єдину антимікробну схему понад усі інші, оскільки патогени та сприйнятливість до них змінюються з часом;

- якщо інфекція задокументована за допомогою бактеріологічних посівів, емпірична схема може вимагати коригування для забезпечення належного покриття ізоляту. При цьому не слід звужувати спектр антибіотиків, поки пацієнт знаходиться в стані нейтропенії.

Введення імуноглобуліну. Не було показано, що імуноглобуліни є корисними для постраждалих від радіації на загальній основі. Однак вони можуть бути корисними для підвищення зниженого рівня імуноглобулінів у плазмі крові, що має вирішальне значення для боротьби з різними інфекційними агентами, або для вибіркового контролю патогенних реакцій, пов'язаних із септичним шоком та пов'язаною з ним надмірною експресією запальних цитокінів.

Гемопоетичні фактори росту (цитокіни):

Певні фармацевтичні препарати, що використовуються для лікування інших клінічних станів, також ефективні в лікуванні травм, спричинених радіацією, включаючи ГПС та місцеві радіаційні травми (53) і були схвалені для лікування ГПС-ARS у деяких країнах. Наприклад, фактори росту (цитокіни), які націлені на мієлоїдні клітини (гранулоцити) (Г-КСФ) або гранулоцити та макрофаги (ГМ-КСФ), посилюють проліферацію гранулоцитарних або гранулоцитарно-макрофагальних попередників, сприяють мієлоїдному дозріванню, захищають від апоптозу (54, 55). Мієлоїдні (гранулоцитарні) фактори росту були розроблені як медичні заходи

протидії для лікування гострих і відстрочених ушкоджень внаслідок впливу радіації для корекції нейтропенії, спричиненої радіацією (56). Вони схвалені Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування гострого променевого синдрому, а філграстим, пегфілграстим і сарграмостим включені в запас США для використання в надзвичайних ситуаціях із масовими жертвами (57, 58).

Гемопоетичні фактори росту, такі як гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ) (філграстим) і гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (сарграмостим), є потужними стимуляторами кровотворення і скорочують час відновлення нейтрофілів. Ризик інфікування і подальших ускладнень безпосередньо пов'язані з глибиною і тривалістю нейтропенії. При тяжкій радіаційно-індукованій мієлосупресії, коли клінічна підтримка у вигляді антибіотиків та свіжих опромінених тромбоцитів або цільної крові використовується одночасно з Г-КСФ або сарграмостимом, помітне зменшення інфекційних ускладнень призводить до зниження захворюваності та смертності. В даний час Г-КСФ є кращим цитокином через його відносно низьку вартість, більшу ефективність і меншу кількість побічних ефектів. Додатковою перевагою цитокинів є їх здатність підвищувати функціональну здатність нейтрофілів і тим самим сприяти профілактиці інфекції як активної частини захисту клітинного хазяїна.

Традиційна терапія тромбоцитопенії. Потреба в підтримці тромбоцитів залежить від стану пацієнта. У опромінених пацієнтів з іншими серйозними медичними проблемами або без них (інфекція, проблеми з шлунково-кишковим трактом або травма) тромбоцити повинні підтримуватися на рівні більше 20×10^9 /літр. Аналіз кількості тромбоцитів у порівнянні з крововиливом свідчить про те, що 10×10^9 /літр є достатнім за відсутності будь-яких ознак супутнього відвертого крововиливу. Якщо необхідне хірургічне втручання, кількість тромбоцитів має бути більше 50×10^9 /літр. Переливання тромбоцитів залишається основною терапією для підтримки адекватної кількості тромбоцитів. В якості загальних підтримуючих заходів слід уникати застосування аспірину і нестероїдних протизапальних засобів. Обмежена підтримка тромбоцитів, ймовірно, буде надходити від випадкових донорів. У разі розвитку рефрактерності члени сім'ї, а також сумісні з лейкоцитарним антигеном людини донори із загальної популяції можуть розглядатися як донори тромбоцитів. Застосування тромбоцитарних продуктів, з яких були видалені лейкоцити, бажано для мінімізації як алосенсібілізації, так і ризику передачі вірусних захворювань, таких як цитомегаловірус. Всі препарати крові повинні отримувати 2000 сГр опромінення і повинні бути відфільтровані перед інфузією (в спеціалізованих медичних закладах), щоб запобігти розвитку захворюванню «трансплантат проти хазяїна» шляхом інфузії моноклеарних клітин, присутніх в цих продуктах. Якщо планується алотрансплантація, слід уникати використання тромбоцитів від споріднених донорів.

Терапія фактором росту/цитокінами при тромбоцитопенії. Застосування тромбопоетичних засобів після променевого ураження має сумнівну ефективність. В даний час немає доведеної користі в моделі трансплантації кісткового мозку. Подальша розробка препаратів може змінити прийнятну схему лікування.

В той же час, роміпlostим - фактор росту, що використовується для корекції тромбоцитопенії спричиненої впливом радіації шляхом збільшення виробництва тромбоцитів у кістковому мозку, був схвалений FDA США для лікування ГПС (59) і включений до запасу США. Роміпlostим - це білок, який зв'язується з рецептором тромбопоетину та стимулює мегакаріопоез і тромбопоез. Його активність доповнює біологічні ефекти міелоїдних факторів росту та цитокінів, тому він використовується в комбінації з іншими цитокінами.

Традиційна терапія анемії. Переливання еритроцитів залишається основною терапією для підтримки рівня еритроцитів та гемоглобіну вище 80 г/л. Перед переливанням еритроцити слід опромінювати, відфільтровувати лейкоцити (коли це можливо) і від неродинного донора, якщо розглядається можливість алогенної трансплантації. Ризики переливання еритроцитів можуть включати передачу цитомегаловірусу та алоїмунізацію. Гамма-опромінення препаратів крові 2000 сГр (в спеціалізованих медичних закладах) зменшить реакції «трансплантат проти хазяїна», характерні для постраждалих від радіації.

Еритропоетинова терапія анемії. Застосування еритропоетину після променевого ураження не рекомендується, навіть якщо це може бути безпечним. Ендогенні рівні еритропоетину часто вже підвищені після високоцитотоксичної терапії, і при аналізі клінічних моделей хіміотерапії поки що немає доказів користі. Анемія, як правило, не є небезпечною для життя в цій ситуації.

National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice WorldHealth Organization 2023

Еритропоетин, фактор росту, який зараз використовується в клінічному лікуванні анемії (60), також застосовують для пом'якшення радіаційно-індукованої анемії та зменшення потреби в переливанні крові.

Multiservice tactics, techniques, and procedures for treatment of nuclear and radiological casualties / S.L.Jones, K.J.Gluck, S.B. Jerabek, Ch.E.Potter. May 2014

Трансплантація кісткового мозку/стовбурових клітин (Stem Cells Transplantation - SCT). Трансплантація стовбурових клітин зазвичай відіграє обмежену роль у лікуванні радіаційних жертв і може застосовуватися лише в окремих установах (RC4). Якщо є можливість, HLA-типуювання слід проводити на ранніх стадіях. Рішення про трансплантацію має бути прийнято протягом двох тижнів після первинного гострого опромінення пацієнта. Кандидати на такі

трансплантації, як правило, отримували дози для всього тіла в діапазоні від 700 до 1000 сГр, і лише частина цих пацієнтів проходила скринінгові тести, перш ніж фактично отримати трансплантацію тканин.

National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice WorldHealth Organization 2023

Терапія гемопоетичними стовбуровими клітинами (SCT) може бути розглянута для пацієнтів, у яких не вдалося досягти покращення при більш ніж двотижневому контрольованому підтримуючому гематологічному лікуванні, включаючи терапію цитокінами та переливання крові, і які мають обмежене, потенційно виліковне ураження систем некроциторних органів (61).

Гематопоетична SCT зазвичай не рекомендована для лікування радіаційного ураження. Найбільший досвід використання цього методу лікування отримано при лікуванні постраждалих від аварії на Чорнобильській АЕС у 1986 році (53). На жаль, більшість пацієнтів також мали додаткові (некроциторні) ураження органів, і рівень смертності був високим. Огляд цього та інших радіаційних інцидентів показав, що 27 із 31 пацієнта, які пройшли гематопоетичну SCT, померли, а четверо інших пацієнтів вижили з відторгненим алотрансплантатом (53, 62). Таким чином, SCT слід розглядати лише тоді, коли всі інші варіанти лікування є неефективними.

***Коментар робочої групи:** в Україні станом на січень 2024 року лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою роміплостим не зареєстрований.*

При лікуванні хворих на гостру променевою хворобу - постраждалих від аварії на Чорнобильській АЕС у 1986 році не було проведено належного імунофенотипування щодо індивідуального підбору сумісності при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

4.2.1.2 Засоби для лікування гемопоетичного синдрому Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ)

Назва препарату	Філграстим (без глікозилювання), Ленограстим (з глікозилюванням)
Показання	опромінення що очікувано призведе до порушення гемопоезу
Спосіб застосування	Підшкірна ін'єкція
Дозування	10 мкг/кг маси тіла
Термін придатності	Філграстим: 3 роки за умови зберігання при температурі 2-8°C Ленограстим: 2 роки за умови зберігання при температурі 2-8°C

Специфічне дозування: особам, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, що призвело або може призвести до порушення гемопоезу, доза

10 мкг/кг Г-КСФ вводиться підшкірно один раз на день якомога швидше після підозрюваної або підтвердженої дози опромінення >2 Гр (63). Лікування продовжується, доки абсолютна кількість нейтрофілів не стане >1000/мм³ у трьох випадках або >10 000/мм³. Немовлятам і дітям можна застосовувати дозу приблизно 3 мкг/кг на добу. Дозолімітуючої токсичності не спостерігалось.

Побічні ефекти: Після внутрішньовенної болюсної ін'єкції Г-КСФ індукує транзиторну лейкопенію протягом 30 хв. Біль у кістках і опорно-руховому апараті, імовірно через розширення мієлоїдного відділу в кістковому мозку, виникає приблизно у 20% хворих на рак; воно частково полегшується нестероїдною протизапальною терапією. Іншими побічними ефектами є лихоманка, біль у грудях, кашель, нудота, втома, шкірний висип, тромбоцитопенія. Повідомлялося про спленомегалію, у рідкісних випадках може статися розрив селезінки (64).

Пегільований гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (ПЕГ-Г-КСФ)

Назва препарату	Пегфілграстим
Показання	Опромінення очікувано призведе до порушення гемопоєзу
Спосіб застосування	Підшкірна ін'єкція
Дозування	6 мг/тиждень
Термін придатності	3 роки за умови зберігання при температурі 2-8°C

Специфічне дозування: стандартна доза ПЕГ-Г-КСФ для осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, що призвело до порушення гемопоєзу, становить 6 мг/тиждень. Хоча базовий загальний аналіз крові (ЗАК) рекомендується, затримка введення не є виправданою, якщо ЗАК важко отримати. Перша доза вводиться якнайшвидше після підозри або підтвердженого опромінення понад 2 Гр. Другу дозу вводять через 1 тиждень після першої.

Побічні ефекти: Біль у кістках (остеоалгія) і кістково-м'язовий біль, ймовірно, через розширення мієлоїдного відділу в кістковому мозку та розпирання окістя, виникає приблизно у 20% хворих на рак і частково полегшується нестероїдною протизапальною терапією. Інші побічні ефекти, які виникають у <1% осіб, що включають анафілаксію, важку реакцію гіперчутливості, синдром капілярного витоку, гломерулонефрит, інфільтрацію шкіри гранулоцитами (синдром Світа), серповидно-клітинний криз і, рідко, розрив селезінки.

Гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ)

Назва препарату	Сарграмостим
Показання	Опромінення очікувано призведе до порушення гемопоєзу
Спосіб застосування	Підшкірна ін'єкція
Дозування	7 мкг/кг для дорослих
Термін придатності	Не вказано виробником, зберігати при 2-8 °C

Специфічне дозування: стандартна доза ГМ-КСФ для дорослих з масою >40 кг, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, що призвело до порушення гемопоезу, становить 7 мкг/кг підшкірно один раз на добу, починаючи якнайшвидше після підозрюваного або підтвердженого впливу дози радіації >2 Гр, навіть за відсутності ЗАК. Рекомендації Американського товариства клінічної онкології (АТКО) рекомендують розпочинати лікування протягом 24 годин після опромінення в дозі ≥ 2 Гр та/або значного зниження абсолютної кількості лімфоцитів або при очікуваній нейтропенії $< 500/\text{мм}^3$ протягом ≥ 7 днів (66). Типова доза GM-CSF становить 250 мкг/м² на добу шляхом підшкірної ін'єкції. Дозу можна округлити до найближчого розміру флакона, щоб максимізувати співвідношення витрат і користі.

Побічні ефекти: Після внутрішньовенної болюсної ін'єкції GM-CSF викликає транзиторну лейкопенію протягом 30 хв. GM-CSF може спричинити грипоподібні симптоми (тобто нездужання, лихоманку, міалгію, артралгію та головний біль), висипання та порушення показників функції печінки у >10% випадків. Ефекти зазвичай легкі, послаблюються жарознижувачами та зникають при тривалому застосуванні.

Системна токсичність спостерігалася при застосуванні ГМ-КСФ у дозах >32 мкг/кг на добу внутрішньовенно або >15 мкг/кг на добу підшкірно, включаючи синдром капілярного витоку, також може виникнути флебіт і венозний тромбоз (67). Інфільтрація шкіри гранулоцитами може призвести до гострого фебрильного нейтрофільного дерматозу та некротичного васкуліту (68).

Роміпlostим

Назва препарату	Роміпlostим
Показання	Опромінення очікувано призведе до тромбоцитопенії
Спосіб застосування	Підшкірна ін'єкція
Дозування	10 мкг/кг для дорослих
Термін придатності	5 років у вигляді ліофілізату за умови зберігання при 2-8°C

Дозування: Типовою дозою роміпlostиму для осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, що спричиняє або очікується призведе до порушення кровотворення, є разова доза 10 мкг/кг (59). Лікування слід розпочинати якнайшвидше після підозрюваного або підтвердженого опромінення понад 2 Гр, незалежно від наявності ЗАК.

Побічні ефекти: висипання на шкірі, біль у животі, діарея, головний біль, запаморочення, безсоння, артралгія та міалгія у дорослих та синці, біль у ротовій частині глотки, інфекції верхніх дихальних шляхів та лихоманка у дітей та підлітків, кожен зустрічається з частотою >10%.

Multiservice tactics, techniques, and procedures for treatment of nuclear and radiological casualties / S.L.Jones, K.J.Glueck, S.B. Jerabek, Ch.E.Potter. May 2014

4.2.2 Шлунково-кишковий (гастро-інтестинальний) субсиндром

Дози опромінення, що призведуть до синдрому ураження ШКТ, вище, ніж ті, які викличуть тільки гемопоетичний субсиндром. Гостра доза, яка викличе цей субсиндром, становитиме не менше 800 сГр. Деякі аспекти синдрому шлунково-кишкового тракту можуть проявлятися при дозах 600 сГр залежно від абдомінальної дози та індивідуальної чутливості. Опромінення високими дозами при низьких потужностях доз або у вигляді фракціонованої експозиції (багаторазове індивідуальне опромінення в сумі певної дози) може не викликати синдрому з боку шлунково-кишкового тракту. Незалежно від задіяної дози, синдром ШКТ має дуже серйозний прогноз, тому що він майже завжди буде супроводжуватися пригніченням кісткового мозку.

Вплив опромінення на шлунково-кишковий тракт і пов'язану з ним симптоматику можна розділити на чотири основні фази, які відповідають часу, що минув від впливу до прояву. Такими фазами є:

- продромальна фаза — сильна нудота, блювання та водяниста діарея виникають через кілька хвилин або годин після опромінення;
- латентна фаза — як правило, період від кількох днів до тижня, протягом якого симптоми зменшуються до маніфестації хвороби;
- маніфестна фаза — пацієнти відчують сильну втрату рідини, з'являються геморагії і діарея. Патологічною основою цього синдрому є раннє фізіологічне порушення епітеліальних клітин з подальшим поєднанням сильної втрати слизової оболонки кишечника і травмування мікроциркуляторної судинної системи підслизової оболонки.
- фаза одужання — у тих, хто вижив, може розвинутися фіброз, схильність до кишкової непрохідності, кровотечі та свищі через місяці або роки після опромінення.

4.2.2.1 Менеджмент гастроінтестинального синдрому

Під час маніфестної фази слід вводити рідини та електроліти для запобігання або корекції зневоднення. Якщо проводиться переливання крові, кров слід опромінювати, щоб зменшити реакцію «трансплантат проти хазяїна» (в спеціалізованих медичних закладах). Діарея, пов'язана з продромальною і, можливо, продовжується в латентні фази ураження шлунково-кишкового тракту, швидше за все, пов'язана з нейрогуморальними факторами, що впливають на моторику і транспорт шлунково-кишкового тракту. Втрата епітеліальної клітинної оболонки спостерігається лише пізніше під час маніфестної фази ураження шлунково-кишкового тракту. Як наслідок, лікування післяпроменевої діареї вимагатиме кількох різних підходів. При діареї на ранніх продромальних та латентних фазах слід розглянути препарати, спрямовані проти або протидіючі впливу нейрогуморальних факторів на клітини шлунково-кишкового тракту. До них відносяться протидіарейні/антисекреторні засоби, такі як антихолінергічні засоби,

препарати на основі подорожника, гідроксиду алюмінію та лоперамід. Лоперамід може мати явні переваги, оскільки препарат впливає як на транспорт кишкових клітин, так і на перистальтику, що сприяє діареї. Антисекреторні засоби будуть мати обмежену ефективність при маніфестній фазі пошкодження шлунково-кишкового тракту, під час якої втрата епітеліальної клітинної оболонки прогресує до денудації (поверхневого клітинного оголення) кишківника.

Достатніх даних щодо ефективності цитокінів на пов'язані з кишечником фактори росту та елементарні дієти для стимуляції регенерації шлунково-кишкового тракту ще немає. Таким чином, не можна рекомендувати специфічну терапію для стимуляції проліферації та/або підтримки кишкової оболонки клітин після опромінення.

Застосування антибіотиків слід розглядати при специфічних інфекціях. Профілактичне застосування селективної деконтамінації кишечника антибіотиками, які пригнічують аероби, але зазвичай зберігають коменсальні анаероби залежить від клінічних умов, уподобань лікаря та наявних ресурсів. У майбутньому здатність підтримувати цілісність кишечника після радіаційного опромінення може зменшити будь-який акцент на деконтамінації кишечника.

Бактерицидна дія шлункової кислоти на кишкову флору добре відома. Шлункова кислота також стимулює секрецію підшлункової залози та жовчовивідних шляхів, що негативно впливає на цілісність шлунково-кишкового тракту після опромінення. Зниження кислотності шлункового соку може бути корисним при гастро-інтестинальному синдромі. Таким чином, необхідність підтримувати цілісність кишківника може випереджати бажання стимулювати нормальні бактерицидні механізми шляхом збільшення секреції шлункової кислоти.

В даний час вважається, що кишковорозчинне харчування може бути найкращою альтернативою навіть для тих пацієнтів, які мають рентгенологічне ураження слизової оболонки кишків. Пряма стимуляція крапельницями поживних речовин стимулює утворення крипт слизової оболонки. Ця регенерація пошкоджених бар'єрів слизової оболонки гальмує рух бактерій з просвіту в інтерстиціальний простір. Існують дуже обмежені дослідження щодо цієї схеми лікування опромінених постраждалих, однак у неопромінених пацієнтів із травмами повне парентеральне харчування поступається прямому кишковому харчуванню. Ці дані не були відтворені при травмі в поєднанні з радіаційним ураженням.

National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice WorldHealth Organization 2023

4.2.2.2 Засоби для лікування ураження шлунково-кишкового тракту

Іонізуюче випромінювання в дозах $\geq 5\text{Гр}$ викликає руйнування бар'єру слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та зміну структурної цілісності шлунково-кишкового тракту, сприяючи транслокації ентеральних бактерій у кровообіг, важкій

секреторній діареї, дегідратації та електролітному дисбалансу, що сприяє високому рівню смертності (69). Основи лікування гострого променевого ураження шлунково-кишкового тракту, окрім корекції водного та електролітного дисбалансу, включають призначення протиблювотних препаратів, протидіарейних препаратів та антимікробних засобів (70).

Протиблювотним засобом вибору є селективний антагоніст серотонінових рецепторів, 5-гідрокситриптамін (ондансетрон).

Ондансетрон

Назва препарату	Ондансетрон
Показання	Протиблювотна терапія
Спосіб застосування	Внутрішньовенне введення, перорально у таблетованих формах
Дозування	Внутрішньовенно: 8 або 0,15 мг/кг маси тіла; перорально: 8 мг один або два рази на добу
Термін придатності	Стерильні внутрішньовенні та пероральні форми: 3 роки

Спосіб застосування: оскільки при дозах опромінення <5 Гр можуть виникати нудота та блювання центрального генезу, протиблювотна терапія використовується в осіб, які зазнали опромінення в дозах ≥ 2 Гр. Дози для дорослих: внутрішньовенне введення 8 або 0,15 мг/кг (максимум 16 мг одноразово [рекомендація виробника]) один або два рази на добу; пероральне застосування: 8 мг один або два рази на добу за потреби. Відповідна тривалість протиблювотної терапії після променевої терапії чітко не визначена; ASCO рекомендує продовжувати введення один або два рази на день на наступний день після кожного сеансу опромінення (71). Для дітей, які отримують загальне опромінення тіла для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, оральні дози 4 мг кожні 8 годин дають протягом усього опромінення дітям віком 4-11 років і 8 мг кожні 8 годин для підлітків ≥ 12 років. Слід постійно спостерігати за пацієнтами на наявність стійкої нудоти та блювання, щоб визначити, чи потрібен подальший прийом ондансетрону.

Побічні ефекти: Ондансетрон може викликати закріп, головний біль, втомлюваність, нездужання, реакції гіперчутливості та електрокардіографічні відхилення, включаючи подовження інтервалу QT і брадикардію. Повідомлялося про шлуночкову аритмію та torsades de pointes, а також про рідкісні летальні випадки.

Лоперамід

Назва препарату	Лоперамід
Показання	Протидіарейна терапія
Спосіб застосування	Перорально
Дозування	Початкова доза: 4 мг; максимум, 16 мг/добу для дорослих

Термін придатності	5 років
--------------------	---------

Діарею можна контролювати звичайними протидіарейними препаратами, такими як лоперамід у гідрохлориді і атропіну дифеноксилат. Лоперамід є початковим засобом вибору через його більшу ефективність і кращий профіль токсичності (70).

Точне дозування: для дорослих початкова пероральна доза становить 4 мг, потім 2 мг після кожного рідкого стільця, з максимальною дозою 16 мг/добу (рекомендація виробника) (72). Підтримуюча пероральна доза, найменша необхідна для контролю симптомів, зазвичай становить 4-8 мг/добу у вигляді одноразової дози або розділених доз (наприклад, 2 мг перед їжею) (73). Якщо клінічне покращення не спостерігається після ≥ 10 днів максимально переносимої дози, навряд чи можна контролювати симптоми при подальшому застосуванні.

Дітям слід застосовувати найнижчу ефективну пероральну дозу протягом найкоротшого періоду часу. Для дітей віком 2-5 років з масою тіла 13-20,9 кг початкова доза становить 1 мг після першого рідкого стільця, потім 1 мг після кожного наступного рідкого стільця до максимальної добової дози 3 мг/добу. Для дітей віком 6-8 років з масою тіла 21-27 кг початкова доза становить 2 мг після першого рідкого стільця, потім 1 мг після кожного наступного рідкого стільця до максимальної добової дози 4 мг/добу. Для дітей віком 9-11 років із масою тіла 27,1-43 кг початкова доза становить 2 мг після першого рідкого стільця, потім - 1 мг після кожного наступного рідкого стільця до максимальної добової дози 6 мг/добу. Для підлітків віком ≥ 12 років початкова пероральна доза становить 4 мг після першого рідкого стільця, потім 2 мг після кожного наступного рідкого стільця до максимальної добової дози 8 мг/добу (72). Як і при застосуванні всіх лікарських засобів, пацієнти повинні перебувати під регулярним наглядом для визначення необхідності продовження прийому лоперамід.

Побічні ефекти: в 1-10% випадків спостерігалися такі побічні ефекти: запаморочення, закреп, спазми в животі та нудота. Інші побічні ефекти, про які повідомлялося, включають сонливість, диспепсію, мультиформну еритему (рідко), втомлюваність, метеоризм, мегаколон, паралітичну кишкову непрохідність, свербіж, висип на шкірі, синдром Стівенса-Джонсона (рідко), анафілаксію (рідко) та анафілактичний шок (рідко). Повідомлялося про випадки torsades de pointes, зупинку серця та смерть при застосуванні доз, вищих за рекомендовані.

Протипоказання: Лоперамід протипоказаний пацієнтам віком до 2 років.

4.3 Засоби для лікування інфекцій, пов'язаних з гострим радіаційним синдромом

Іонізуюче випромінювання, залежно від дози, пригнічує вироблення гемопоетичних клітин кістковим мозком. Пацієнти з тривалою нейтропенією мають підвищений ризик розвитку опортуністичних і нозокоміальних інфекцій, і їм може бути корисна профілактична антимікробна терапія, включаючи антибактеральні,

протигрибкові та противірусні засоби. Можна припустити, що пацієнти з абсолютним числом нейтрофілів $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ отримали поглинену дозу >2 Гр, що створює для них ризик пошкодження шлунково-кишкового тракту з транслокацією бактерій через стінку кишківника, сепсису та смерті. Метою антимікробної профілактики для цих пацієнтів є досягнення терапевтичних системних і тканинних рівнів препарату, а не деконтамінація кишківника.

Вибір антибіотиків залежить від антимікробного спектру, місцевої резистентності, вимог до моніторингу, токсичності, алергічних реакцій та шляхів введення. Застосування протимікробних препаратів залежить від ступеня лейко- та нейтропенії та очікуваної тривалості імуносупресії, як рекомендовано Американським товариством інфекційних захворювань (74) та Європейським товариством медичної онкології (75) для застосування протимікробних засобів при фебрильній нейтропенії після хіміотерапії та Книга ВООЗ про антибіотики AWaRe (76). Вибір протигрибкових засобів залежить від їх доступності, їх токсичності та взаємодії, типу підозрюваної інфекції та місцевої епідеміології. Детальне обговорення виходить за рамки цієї публікації. Емпіричне застосування противірусних препаратів розглядається у пацієнтів з інфекцією, викликаною вірусом простого герпесу в анамнезі, а також у тих, хто є серопозитивним щодо вірусу простого герпесу (15) або цитомегаловірусу. Слід проконсультуватися з інфекціоністом при інвазивній грибовій інфекції або при підозрі на поширення вірусу простого герпесу чи цитомегаловірусу.

Кандидатами для призначення профілактичної антимікробної терапії є пацієнти з температурою $\geq 38,3^\circ\text{C}$ (або $\geq 38,0^\circ\text{C}$ для пацієнтів з абсолютним числом нейтрофілів $<0,5 \times 10^9/\text{л}$); пацієнти з афебрильною нейтропенією з клінічними ознаками та симптомами інфекції; та пацієнти з клінічними ознаками та симптомами інфекції без нейтропенії (75). Емпірична схема лікування такими антибіотиками, як ципрофлоксацин або амоксициліну/клавуланат може бути використана для амбулаторних пацієнтів «низького ризику» з очікуваною тривалістю імуносупресії від днів до тижнів та/або абсолютною кількістю нейтрофілів $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, але $>0,1 \times 10^9/\text{л}$. Цей режим забезпечує широкий спектр дії щодо грампозитивних стрептококів і стафілококів, а також грамнегативних *Pseudomonas* і *Enterobacteriaceae*.

Госпіталізація показана особам, які потребують внутрішньовенного введення антибіотиків у зв'язку з підтвердженими інфекціями, а також особам, які не переносять пероральне лікування через постійне блювання. Пацієнти з глибокою нейтропенією (тобто абсолютна кількість нейтрофілів $<0,1 \times 10^9/\text{л}$) та/або серйозними супутніми захворюваннями (гемодинамічна нестабільність, важкий мукозит, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, зміни психічного стану, нові легеневі інфільтрати, хронічне обструктивне захворювання легень або печінкова чи ниркова недостатність) потребують госпіталізації для парентерального введення антибіотиків. Ці пацієнти з «високим ризиком» мають очікувану тривалість

імуносупресії від тижнів до місяців, і їм показане лікування одним внутрішньовенним антибіотиком (цефалоспорином четвертого покоління, такий як цефепім або цефтазидим, карбапенемом або піперацилін/тазобактам) до отримання результатів культурального дослідження, візуалізаційних обстежень та визначення клінічного перебігу (69). Коригування режиму антибіотикотерапії залежить від результатів клінічних досліджень, результатів візуалізаційних обстежень та культурального дослідження. При документально підтверджених інфекціях прийом антибіотиків продовжується, принаймні до тих пір, поки абсолютна кількість нейтрофілів не перевищить $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (15).

Multiservice tactics, techniques, and procedures for treatment of nuclear and radiological casualties / S.L.Jones, K.J.Glueck, S.B. Jerabek, Ch.E.Potter. May 2014

4.4 Нейроваскулярний субсиндром

Цей синдром пов'язаний тільки з дуже високими гострими дозами опромінення. Нижня межа, ймовірно, становить 2000 сГр, хоча гіпотензія (значне зниження системного артеріального тиску) може спостерігатися при ще нижчих дозах. Через дуже високі дози радіації, необхідні для того, щоб викликати цей синдром, персонал, досить близький до ядерного вибуху, як правило, знаходиться в межах 100-відсоткової летальності через вибух і тепловий вплив. Дози такого масштабу спостерігалися під час критичних аварій, де немає вибуху та обмежених термічних ефектів, і завжди були смертельними навіть при дуже агресивному лікуванні. Наслідки включають неефективність працездатності/боездатності через часткове погіршення продуктивності, що може бути наслідком уповільнення реакції на завдання, стресу на завданні або продромальних наслідків гострої променевої хвороби. Вплив доз іонізуючого випромінювання приблизно 2000 сГр призводить до негайного різкого зниження мозкового кровотоку, за яким слідує часткове відновлення через 20-30 хвилин і подальше більш повільне вторинне зниження мозкового кровотоку, а потім супроводжується паралельними змінами системного артеріального тиску. Активність деяких ферментів мозку, що беруть участь у метаболізмі нейромедіаторів, також значно впливає на стан пацієнта під час ранньої транзиторної недієздатності.

Гострі дози опромінення 3000 сГр і вище рівномірно призводять до смерті протягом 72 годин і, як правило, між 24 і 48 годинами задовго до того, як ураження шлунково-кишкового тракту або кісткового мозку стане клінічно очевидним. Дози в цьому діапазоні викликають значні прямі ефекти, а також вільнорадикальне перевантаження клітин і базальних мембран системи мікроциркуляції. Це призводить до масивної втрати сироватки крові та електролітів через витік у позасудинний простір, циркуляторного колапсу, набряків, підвищення внутрішньочерепного тиску, церебральної аноксії.

Менш ніж через годину і, можливо, протягом декількох хвилин після

опромінення пацієнти, які отримують ці дози, починають відчувати продромальні симптоми - відчуття печіння шкіри протягом декількох хвилин і сильну нудоту і, як правило, блювоту протягом години. Симптоми є тяжкими (можуть тривати більше 24 годин), включаючи діарею, яка іноді супроводжується кров'ю, шкірний набряк та еритему, гіпотензію, гіперпірексію, дезорієнтацію, прострацію, втрату координації та, можливо, судоми. Після продромальної фази може бути коротка латентна фаза очевидного клінічного поліпшення, але вона триватиме лише в діапазоні від годин до днів. Нарешті, потерпілий піддається комплексу грубої дисфункції ЦНС і тотального серцево-судинного колапсу, що призводить до відносно швидкої смерті.

4.5 Клінічні особливості та лікування шкірно-променевого синдрому

Як зазначалося вище гостре ураження шкіри виникає при дозах опромінення від декількох сотень сГр до 2000+ сГр. Тобто радіаційне ураження шкіри має місце з одночасним ураженням інших тканин, органів і систем організму. Реакція шкіри на опромінення має суттєве клінічне і прогностичне значення, а лікування радіаційних уражень шкіри має не тільки локальне значення, а й впливає на стан організму в цілому. Клінічні стадії шкірно-променевого синдрому представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 Клінічні стадії шкірно-променевого синдрому

<i>Етап</i>	<i>Симптоми</i>	<i>Виникнення (постекспозиційний час)</i>	<i>Тривалість</i>	<i>Синоніми</i>
продромальний	еритема, свербіж	від хвилин до годин	від 4 до 36 годин	рання еритема
маніфесту	еритема	днів до 2 тижнів	від 2 до 12 тижнів	основна еритема
маніфесту	пухирі; суха/волога десквамація опік	днів до 2 тижнів	від 2 до 12 тижнів	основна еритема
маніфесту	виразки	днів до 2 тижнів	від 2 до 12 тижнів	основна еритема
підгострий	еритема; виразка	від 6 до 9 тижнів	від 2 до 4 місяців	пізня еритема
хронічний фіброз	6 місяців-кератоз, виразка, гієктазії	на невизначений термін до 2 років	прогресивні	

<i>Етап</i>	<i>Симптоми</i>	<i>Виникнення (постекспозиційний час)</i>	<i>Тривалість</i>	<i>Синоніми</i>
пізно	неоплазія виразки ангіоми фоточутливість	від років до десятиліть	невизначений	

Хронічний шкірно-променеви́й синдром. У хронічній стадії шкірно-променевого синдрому переважають три клінічні прояви:

- Променеві кератози можуть розвиватися на будь-якій відкритій ділянці. Ці ураження слід вважати передраковими і слід ретельно контролювати. Поодинокі вогнища ураження можуть бути висічені;
- Променевий фіброз викликається збільшенням колагенової тканини з дермальних і підшкірних фібробластів і може призводити до псевдоатрофії жирової клітковини. Фіброз може призвести до оклюзії судин і викликати вторинні виразки;
- Телеангіектатична хвороба є характерною ознакою хронічної стадії шкірно-променевого синдрому у людини. Крім косметичного спотворення, вони можуть викликати постійне відчуття свербіння та тривожне відчуття тепла.

Лікування шкірно-променевого синдрому. Стандартизації лікування важко досягти через рідкість цього синдрому. Встановленої схеми лікування не існує. Різні процедури документування нещасних випадків ще більше знижують порівнянність терапевтичних зусиль у різних ситуаціях нещасних випадків. Якими б не були обставини, лікування повинно забезпечувати симптоматичне полегшення і мінімізацію додаткового ризику для пацієнта. Рекомендована терапія, дози та терапевтичний результат узагальнені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 Симптомо-орієнтована терапія шкірно-променевого синдрому

<i>Симптом</i>	<i>Лікування</i>	<i>Застосування</i>	<i>Дозування</i>	<i>Результат</i>	<i>Побічні ефекти</i>
Свербіж	Антигістамінні	Орально	За необхідності	Полегшення сверблячки	Седація
Еритема	Стероїди	Місцево	2 рази на день	Полегшення	Немає при використанні менше 3 тижнів
Пухири	Стероїди тетрахлордекаоксид	Волога пов'язка	3 рази на день	Полегшення	Не визначені

<i>Симптом</i>	<i>Лікування</i>	<i>Застосування</i>	<i>Дозування</i>	<i>Результат</i>	<i>Побічні ефекти</i>
Сухість	Крем з лінолевою кислотою	Місцево	1 раз на день	Уповільнення втрати води	Не визначені
Кератози	Третиноїн Ацитретин	Місцеве пероральне застосування	1 раз на день Від 0,1 до 0,3 мг/кг	Кліренс помірний	Роздратування; сухість губ,
Запалення	Мометазон	Місцево	Від 3 до 4 разів на тиждень	Полегшення	Не визначені
Фіброз	Інтерферон гамма	Підшкірно	50 пг 3 рази на тиждень	Зменшення	Лихоманка
	Пентоксифілін та Вітамін Е	Оральне	400 мг 3 рази на добу 400 МО 1 раз на добу	Зменшення	Не визначені
позначення: мг міліграм МО Міжнародні одиниці кг кілограм пг пікограм					

Досвід ведення маніфестної стадії шкірно-променевого синдрому обмежується пацієнтами з променевою терапією. У цих умовах іноді виникає еритематозний та ерозивний стан, який часто пов'язаний з пекучим свербінням. Лікування лоратадином (антигістамінним препаратом, що не седативним та стабілізує тучні клітини), спричинило помітне полегшення цих симптомів та вкорочення еритематозної фази. Місцеві стероїди, як правило, використовуються з успіхом. Додатковими методами лікування, які, як повідомляється, мають цінність на маніфестній стадії, є очищення ротової порожнини та введення препаратів для полоскання рота, таких як в'язкий лідокаїн/антациди для полегшення мукозиту. Гепаринізація та антибіотикопрфілактика бактеріальних та вірусних інфекцій можуть бути корисними.

Методи лікування хронічної стадії шкірно-променевого синдрому були розроблені на основі наслідків Чорнобиля та у пацієнтів з терапевтичним опроміненням. Чорнобильські пацієнти добре реагували на базисну терапію маззю з лінолевою кислотою, яка блокувала трансепідермальну втрату води. Симптоматичні телеангіектазії зникли після лікування аргонним лазером. Третиноїновий крем 0,005 відсотка, нанесений один раз на день, призвів до кліренсу вогнищевих і плямистих променевих кератозів, однак крем викликав більше подразнення, ніж це зазвичай буває у пацієнтів з актинічними кератозами. Необхідне було періодичне протизапальне лікування місцевими неатрофогенними

стероїдами (мометазону буроат). При більш обширних ураженнях застосовували пероральне застосування ретиноїду Ацитретину, аналогічно повідомленому лікуванню радіаційно-індукованих кератоакантом. Пілокарпін корисний для лікування радіаційно-індукованої ксеростомії.

Підшкірне введення інтерферону було корисним для пацієнтів з тяжким та обширним променеви́м фіброзом (гамма-інтерферон по 50 мг підшкірно тричі на тиждень протягом 18 місяців). Використовуючи протокол для хворих на склеродермію, фіброз може бути зменшений майже до рівня незадіяної контралатеральної шкіри. Побічні ефекти включали субфебрильну температуру до 38,5°C після перших двох ін'єкцій. Ефективність гамма-інтерферону може бути частково пояснена його антагоністичним ефектом по відношенню до цитокінтрансформуючого фактора росту-бета, що має важливе значення для індукції променевого фіброзу. Ще одним терапевтичним варіантом променевого фіброзу є спільне застосування пентоксифіліну і вітаміну Е. Ця схема, що застосовувалася протягом мінімум 6 місяців, полегшувала стійкий променевий фіброз, який прогресував понад 20 років. Місцеві пов'язки з тетрахлордекаоксиду індують значну грануляцію та реепітелізацію при ерозивних захворюваннях шкіри. Радіопротекторні властивості тетрахлордекаоксиду були зареєстровані на експериментальних моделях, які також продемонстрували регенеративні здібності при ускладнених ранах.

Відповідні хірургічні процедури включають висічення виразок і контрактур, закриття рани розщепленими та повношаровими шкірними трансплантатами, а в деяких випадках - васкуляризованими клаптями. Трансплантати зазвичай заживають без ускладнень, включаючи ситуації, коли навколишні тканини можуть бути вражені пізнім радіаційним впливом. Шкірні трансплантати не загоюються, якщо навколишні уражені тканини не видалені повністю у пацієнтів з фіброзом шкіри після глибоко проникаючої променевої терапії.

***Коментар робочої групи:** міжнародна непатентована назва лікарського засобу тетрахлордекаоксиду - хлорит натрію, який в Україні станом на січень 2024 року не зареєстрований.*

В Україні станом на січень 2024 року лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами ацитретин та інтерферон гамма не зареєстровані.

5.0 Гостра променева хвороба

***Коментар робочої групи:** Гостра променева хвороба (ГПХ) – це самостійна нозологічна одиниця, що розвивається при зовнішньому γ - або γ -нейтронному короточасному (від секунд до 3 діб) відносно рівномірному опроміненні всього організму або його більшої частини, що призводить до накопичення дози більше 1 Гр і викликає переважно ураження радіочутливих клітин організму (тобто в*

першу чергу тих, що активно діляться). В Україні є більш доцільним застосовувати клінічний термін «гостра променева хвороба» хвороба, оскільки він інтегрує і систематизує на організаційному рівні питання системного ураження людини іонізуючим опроміненням, як правило не з власної вини. При цьому має місце визначення ролі, місця і значення взаємопов'язаних синдромів і тяжкості ураження основних органів і систем організму, в т.ч. клініко-дозиметричне співставлення, що має вирішальне значення для діагностики, лікування, медичного сортування і прогнозу постраждалих.

Робоча група вважає за доцільне надати інформацію щодо діагностичних критеріїв ГПС у різні періоди розвитку. Джерело: Belyi D., Kovalenko A., Bazyka D. *Acute radiation syndrome survivors after Chernobyl accident: history of irradiation, diagnostic mistakes and death reasons in long-term period. Radiation Emergency Medicine. 2013.*

Коментар робочої групи: Класифікація ГПХ. ГПХ класифікують за ступенем тяжкості перебігу, який визначається отриманою дозою опромінення. Виділяють 4 форми ГПХ:

Кістково-мозкова або гематологічна форма виникає в діапазоні доз від 1 до 10 Гр та характеризується ознаками радіаційно-індукованої депресії кровотворення різного ступеня тяжкості.

Кишкова – розвивається внаслідок впливу іонізуючого опромінення в дозах від 10 до 20 Гр. В клінічній картині домінують ознаки ураження кишківника: профузний пронос, метеоризм, явища динамічної кишкової непрохідності. Смерть настає на 1-2 тижні від інфекційних ускладнень або від зневоднення та електролітного дисбалансу.

Судинна або токсемічна. В її основі лежить масовий розпад тканинних елементів з явищами інтоксикації, судинними порушеннями і вторинним ураженням нервової системи. Дозовий діапазон 20-50-80 Гр. Смерть настає на 1 тиждень після опромінення при явищах гострої серцевої недостатності.

Церебральна. Спостерігається при опроміненні в дозах більших за 50-80 Гр і характеризується зниженням артеріального тиску (АТ) внаслідок парезу периферичних судин, миттєвою і довготривалою втратою свідомості. Смерть настає на 1-2 добу при явищах набряку головного мозку.

Оскільки останні три форми ГПХ дотепер є вкрай важко курабельними та в абсолютній більшості випадків призводять до смерті опроміненої особи, то кістково-мозкова форма залишається єдиною, при якій вдається зберегти хворому життя навіть при крайніх значеннях доз, але за умови кваліфікованого спеціалізованого лікування. Тому далі мова піде саме про кістково-мозкову форму ГПХ.

Кістково-мозкова форма ГПХ характеризується поєднанням синдромів, що розвиваються після короточасного відносно рівномірного загального γ - або γ -нейтронного опромінення організму в діапазоні доз від 1 до 10 Гр, з обов'язковою

наявністю пригнічення кровотворення та обмеженим періодом розвитку (2-3 місяці) основних патологічних змін.

Відносно рівномірним вважається така радіаційна дія, коли всі ділянки локалізації кісткового мозку отримують приблизно однакову дозу опромінення. Якщо якась частина тіла отримала істотно більшу дозу іонізуючого випромінювання і при цьому з'явилися чіткі ознаки ГПХ, то мова піде про ГПХ від нерівномірного опромінення. Часто при нерівномірному опроміненні ГПХ поєднується з променевими ураженнями шкіри.

Діагноз кістково-мозкової форми ГПХ встановлюється за наявності у хворого факту радіаційного опромінення, клінічних та лабораторних проявів пригнічення кровотворення.

Клінічна картина ГПХ складається із 4-х основних синдромів, а саме кістково-мозкового (КМС), орофарингеального (ОФС), кишкового (КС) та шкіряного (ШС).

Розвиток кожного синдрому пов'язаний з ураженням іонізуючим випромінюванням певних радіочутливих клітинних систем:

- КМС – гемопоетичні стовбурові клітини, лімфоїдна тканина, пул клітин кісткового мозку, що діляться, лімфоцити периферичної крові.

- ОФС – плоский епітелій порожнини рота, лімфоїдна тканина.

- КС – клітини попередники зародкового шару крипт тонкої кишки, епітелію товстого кишківника.

- ШС – клітини базального шару епідермісу, епітелію волосяних фолікулів.

Порогова поглинута доза для КМС – 1 Гр, ОФС – 1-2 Гр, КС – 3-5 Гр, ШС – 5-7 Гр. За тяжкістю клінічних проявів ГПХ поділяють на 4 ступені, для кожної з яких характерні певні діапазони доз опромінення (в більшості випадків ГПХ її тяжкість визначається тяжкістю КМС):

ГПХ I ст. (легка) – 1-2 Гр;

ГПХ II ст. (середньої тяжкості) – 2-4 Гр;

ГПХ III ст. (важка) – 4-6 Гр;

ГПХ IV ст. (вкрай важка) – 6-10 Гр.

Орофарингеальний синдром розвивається при рівномірному опроміненні всього тіла в дозах більше за 1-2 Гр. Проявляється ОФС I ступеня набряком слизової оболонки рота в перші години після опромінення, являючи собою десквамаційний набряковий мукозит. ОФС II ст. – це ерозивний мукозит: набряк, десквамація, ерозія; ОФС III ст. – виразковий мукозит: глибокі виразкові дефекти до м'язового шару; ОФС IV ст. – некротичний мукозит: глибокий некроз м'язової пластинки.

Кишковий (гастро-інтестинальний) синдром. При дозах опромінення всього тіла або ділянки живота більших за 6 Гр можуть розвинути ознаки променевого ентериту. Відмічається легке здуття живота на 3-4 тижні після опромінення, нечастий кашоподібний стілець. При більш високих дозах розвивається картина тяжкого ентериту: пронос (діарея), гіпертермія, болі в животі, його здуття, урчання, болючість в ілеоцекальній ділянці.

Шкіряний синдром характеризується гіперемією шкіряних покрів, вираженість якого наростає зі збільшенням дози опромінення понад 5-7 Гр. В клінічному плані ШС є сухим епідермітом.

В клінічній картині ГПХ будь-якого ступеня тяжкості виділяють 4 послідовні періоди: первинна реакція, латентний (прихований або уявного благополуччя), розпаду (або період виражених клінічних проявів) та відновлення. Початок кожного з періодів та його тривалість залежать від ступеня тяжкості ГПХ.

Загальний алгоритм діагностики.

Клінічні симптоми ГПХ різноманітні і залежать від дози опромінювання і термінів, що минули після опромінювання. В своєму розвитку хвороба проходить декілька етапів, які описані вище.

В період первинної реакції всі симптоми можна розподілити на три групи:

- диспептичні – нудота, блювання, що посилюється після прийому рідини, анорексія, пронос, кишкові кольки;*
- астеновегетативні – швидка втомлюваність, апатія, слабкість;*
- вегетосудинні – гіпергідроз, початкова гіпертермія, головний біль, артеріальна гіпо- або гіпертензія.*

Виразність проявів загальної первинної реакції можна використовувати для діагностики ступеня тяжкості ГПХ (табл. 5.1). Однак, треба зазначити, що ознаки первинної реакції можуть спостерігатися у людей, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання в дозах, що не викликають розвиток КМС.

Таблиця 5.1 Діагностика ступеня тяжкості ГПХ в період первинної реакції

Симптом	Ступінь тяжкості ГПХ			
	I	II	III	IV
Блювання	через 2 години чи пізніше; одноразова	через 1-2 години, повторна	через 30-60 хв, багаторазова	через 5-20 хв, негамовна
Пронос	відсутній	відсутній	відсутній або ймовірний	ймовірний
Головний біль	короткочасний	помірний	помірний	інтенсивний
Свідомість	ясна	ясна	ясна	сплутана
Температура тіла	нормальна	субфебрильна	субфебрильна	висока (38-39°C)
Шкіра та слизові оболонки	нормальна	незначна минуща гіперемія	помірна минуща гіперемія	наявна транзиторна гіперемія

Симптом	Ступінь тяжкості ГПХ			
	I	II	III	IV
Тривалість первинної реакції	триває декілька годин	до 1 доби	до 2 діб	більше 2-3 діб

Коментар робочої групи: Латентний період. На 1-3 добу симптоми первинної реакції зникають і захворювання переходить в наступну фазу – фазу уявного «клінічного благополуччя». Тривалість її залежить від тяжкості ГПХ (табл. 5.2). Самопочуття хворих покращується, зменшуються загальна слабкість, минає сонливість, зникає головний біль, підвищується апетит. Тільки у частини постраждалих зберігається підвищена пітливість, зниження апетиту і нерізка загальна слабкість, лабільність пульсу, артеріального тиску, з тенденцією до підвищення останнього. В випадках, коли доза опромінювання дорівнює або перевищує епіляційну (3 Гр), на 2-3му тижні у хворих починається і прогресує випадіння волосся. Визначається вогнищева неврологічна симптоматика. У частки хворих в периферичній крові услід за зниженням нейтрофільних лейкоцитів в перші години-дні після опромінення спостерігається короткочасний нейтрофільний лейкоцитоз (так званий "абортивний підйом"), якій змінюється подальшою нейтропенією; визначається абсолютна і відносна лімфопенія та тромбоцитопенія. В кістковому мозку визначаються зміни, що з морфологічної точки зору характеризуються як фаза дегенеративно-некротичних змін: спустошення кровотворної тканини, розширення кістково-мозкових синусів, геморагії. Загальна кількість клітин за даними трепанобіопсії кісткового мозку через 1 добу знижується відповідно дозі опромінення: 1-2 Гр – на 10-20%, 3-4 Гр – на 25-30%, 5-7 Гр – на 50-60%, 8-10Гр – на 80-85%. У хворих на ГПХ IV ст. латентний період може бути зовсім відсутнім, і період первинної реакції переходить в фазу розпаду.

Таблиця 5.2 Діагностика ступеня тяжкості ГПХ в латентний період

Показник	Ступінь тяжкості ГПХ			
	I	II	III	IV
Лімфоцити периферичної крові на 3-6-ту добу ($10^9/л$)	1,0-0,6	0,5-0,3	0,2-0,1	0,1 і нижче
Лейкоцити периферичної крові на 8-9-ту добу ($10^9/л$)	4,0-3,0	2,9-2,0	1,9-0,5	0,5 і нижче

Показник	Ступінь тяжкості ГПХ			
	I	II	III	IV
Пронос, який починається з 7-9-ї доби	відсутній	відсутній	відсутній	присутній
Епіляція, час початку	непомітна	може бути на 15-20-ту добу	у більшості на 10–15-ту добу	у більшості на 7–10-ту добу
Тривалість латентного періоду	28-30 діб	15-25 діб	8-17 діб	відсутній або менше 6-8 діб

Коментар робочої групи: *Перехід від латентної фази до періоду виражених клінічних проявів (розпалу) супроводжується посиленням загальної слабкості, підвищенням температури тіла, що свідчить про розвиток інфекційних ускладнень, на шкірі з'являється петехіальні висипи, наростає загроза внутрішніх кровотеч, прояви ОФС та КС досягають максимальної виразності. В периферичній крові вміст лейкоцитів, нейтрофілів та тромбоцитів досягає мінімальних цифр, що є надійним діагностичним критерієм (табл. 5.3). В найбільш важких випадках нейтрофіли та тромбоцити зникають із периферичної крові; при цьому майже єдиними клітинами, що залишаються в крові, є лімфоцити, внаслідок чого спостерігається своєрідний "перехрест", коли кількість лімфоцитів перевищує кількість нейтрофілів. В периферичній крові можуть з'явитись плазматичні і ретикулярні клітини, йде наростання анемії, прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Спостерігається істотна анемія, її виразність наростає зі ступенем ГПХ (від ГПХ II до ГПХ IV). У хворих із ГПХ I ст. анемія якщо є, то незначна і має короткочасний період. В кістковому мозку настає фаза стабілізації, коли клітини, які збереглися, незважаючи на понижену проліферативну спроможність, починають забезпечувати процес кровотворення.*

Класичним правилом стало остаточно визначати ступінь тяжкості КМС і ГПХ, в цілому, за вираженістю клінічних та лабораторних ознак періоду виражених клінічних проявів.

Період відновлення починається з поступового покращення загального самопочуття, збільшенням вмісту лейкоцитів, нейтрофілів та тромбоцитів периферичної крові. Зміни в кістковому мозку описані як фаза вираженої аплазії, котра характеризується наявністю недиференційованих клонів, ознаками набряку і гіперемії паренхіми, наростаючою жирною атрофією і збереженою цитопенією. Виявляються виражені ділянки відновлення паросткового кровотворення. Ця фаза змінюється фазою регенерації, яка визначається кількістю стовбурових клітин, що

збереглись і, темпом їх проліферації. Про початок регенерації може свідчити значне збільшення в периферичній крові ретикулоцитів, а також кількість лейкоцитів з появою незрілих форм гранулоцитів, в т.ч. мієлоцитів.

Таблиця 5.3 Діагностика ступеня тяжкості ГПХ в період розпалу

Показник	Ступінь тяжкості ГПХ			
	I	II	III	IV
Клінічні прояви	астенія	інфекційні ускладнення, кровоточивість, епіляція	інфекційні ускладнення, кровоточивість, епіляція	загальна інтоксикація, лихоманка, КС, гіпотонія
Лейкоцити периферичної крові, $10^9/\text{л}$	3,0-1,5	1,5-0,5	0,5-0,1	< 0,5 або пацієнт помирає раніше
Тромбоцити периферичної крові, $10^9/\text{л}$	100-60	50-30	Нижче 30	< 20 або пацієнт помирає раніше
Початок агранулоцитозу	відсутній	20-30 доба	8-20 доба	6-8 доба
Початок тромбоцитопенії	Відсутня або на 25-28 добу	17-24 доба	10-16 доба	до 10 доби
ШОЕ, мм/год	10-25	25-40	40-80	60-80

Multiservice tactics, techniques, and procedures for treatment of nuclear and radiological casualties / S.L.Jones, K.J.Glueck, S.B. Jerabek, Ch.E.Potter. May 2014

6.0 Загальні питання клінічної діагностики, оцінки тяжкості, біодозиметрії та медичного сортування постраждалих від дії іонізуючого випромінювання

Точний анамнез опромінення може бути дуже важко отримати, оскільки багато людей можуть не знати, що вони дійсно зазнали впливу радіації, особливо якщо опромінення спричинене радіоактивними опадами або впливом джерела радіації низького рівня.

6.1 Клінічні дані

Одним із джерел інформації, доступної медичному персоналу, є медичний фізик, фізик охорони здоров'я або фахівець з радіаційної безпеки. Особовий склад

може надати інформацію про оперативну історію підрозділу і, можливо, дані про опромінення колективного підрозділу. Точний і оперативний діагноз променевої хвороби, швидше за все, ґрунтується на клінічній картині, представленій пацієнтом. Основні ознаки та симптоми променевої хвороби, які можуть викликати підозру щодо радіаційного опромінення, описані нижче.

Нудота і блювота. Нудота і блювання виникають з наростаючою частотою, оскільки доза опромінення перевищує 100-200 сГр. Їх початок може спостерігатися через 6-12 годин після опромінення і зазвичай зникає протягом першої доби при застосуванні цих нижчих доз. Виникнення блювоти протягом перших двох годин зазвичай пов'язане з важкою дозою опромінення. Блювання протягом першої години, особливо якщо воно супроводжується вибуховою діареєю, пов'язане з дозами, які часто виявляються смертельними. У зв'язку з тимчасовим характером цих симптомів, цілком можливо, що пацієнт вже пройшов через початкову фазу шлунково-кишкового розладу до того, як його огляне лікар. Поцікавитися цими симптомами потрібно буде при первинному огляді. Використання протиблювотних засобів, таких як гранісетрон, було схвалено FDA для профілактичного використання при високодозовому радіаційному опроміненні. Медичний персонал може зіткнутися з пацієнтами, у яких симптоми нудоти та блювання були зменшені або пом'якшені застосуванням цього препарату. Схвалення гранісетрону було в контексті медикаментозної променевої терапії. В той же час його не слід розглядати як затверджену профілактику, оскільки це може призвести до зниження працездатності/боездатності через побічні реакції.

Гіпертермія. У постраждалих, які отримали потенційно смертельне променеве ураження, спостерігається значне підвищення температури тіла протягом перших кількох годин після опромінення. Виникнення лихоманки та ознобу протягом першої доби після опромінення пов'язане з важкою, небезпечною для життя дозою опромінення. Гіпертермія може виникати у пацієнтів, які отримують нижчі, але все ще серйозні дози опромінення (200 сГр і більше).

Еритема. У людини, яка отримала дозу для всього тіла понад 1000 сГр, протягом першої доби після контакту розвинеться еритема. Еритема рідше спостерігається при опроміненні в нижчих дозах (200 сГр або менше).

Артеріальна гіпотензія. У потерпілих, які отримали супралетальну дозу опромінення всього тіла, помітно, а іноді і клінічно розвивається значне зниження системного артеріального тиску. У осіб, які отримували кілька сотень сГр, буде відзначено падіння системного артеріального тиску більш ніж на 10 відсотків. Виражена гіпотензія після опромінення пов'язана з летальним ураженням. Однак, якщо було визначено, що доза опромінення становить менше 1000 сГр, то слід запідозрити фізичну травму як причину гіпотензії.

Неврологічна дисфункція. Досвід вказує на те, що майже всі особи, які демонструють явні ознаки ураження ЦНС протягом першої години після опромінення, отримали супралетальну дозу. Симптоми включають сплутаність

свідомості, судоми та кому. Гіпотензія, що важко піддається лікуванню, ймовірно, буде супроводжувати ці симптоми. Ці пацієнти, як правило, помирають протягом 48 годин, якщо не буде надана агресивна медична підтримка; Навіть за такої підтримки смерть неминуча.

6.2.Дозиметрія.

Дозиметрія може допомогти визначити, що опромінення мало місце, але не дасть цілком адекватної картини, яка може бути використана для визначення або ступеня променевого ураження, або прогнозу. Дозиметри не можуть визначити, чи є радіаційне опромінення всім тілом або частковим, і вони не відображають потужність дози опромінення. Дозиметри не можуть відрізнити одиночну експозицію від багаторазової, якщо вони не зчитуються через рівні проміжки часу. У ситуації масових жертв, коли час має вирішальне значення, рішення, засновані лише на дозиметричних даних, можуть бути практичними.

6.2.1 Біодозиметрія

Біодозиметрія - це використання біологічної відповіді як показника дози опромінення. Не існує приладів для біодозиметрії, схвалених FDA. Сучасна практика передбачає використання багатопараметричного діагностичного підходу, що включає оцінку фізичних/біофізичних дозиметричних вимірювань, за наявності, радіонуклідного забруднення, цитогенетичної біодозиметрії, а також клінічних ознак і симптомів.

Фліднер та його колеги створили систему оцінки тяжкості гострого променевого синдрому, Протоколи медичного лікування постраждалих від радіаційної аварії або METREPOL, для ведення потерпілих від нещасних випадків на основа біоіндикаторів ефекту та репарації з урахуванням поліорганного ураження. Потерпілі від променевого ураження поділяються на категорії реагування (RC) рівні, що представляють легкі (RC1), помірні (RC2), важкі (RC3) та дуже важкі (RC4) ступені радіаційного ураження, які можуть бути використані для керівництва медичними працівниками щодо потенційних варіантів лікування. Органоспецифічні біомаркери гострого променевого синдрому забезпечують ранню фазу прогностичної індикації категорії відповіді на гострий променевий синдром і в поєднанні з клінічними симптомами забезпечують найкращий діагностичний підхід для медичного лікування постраждалих від радіації (див. рис. 6.1).

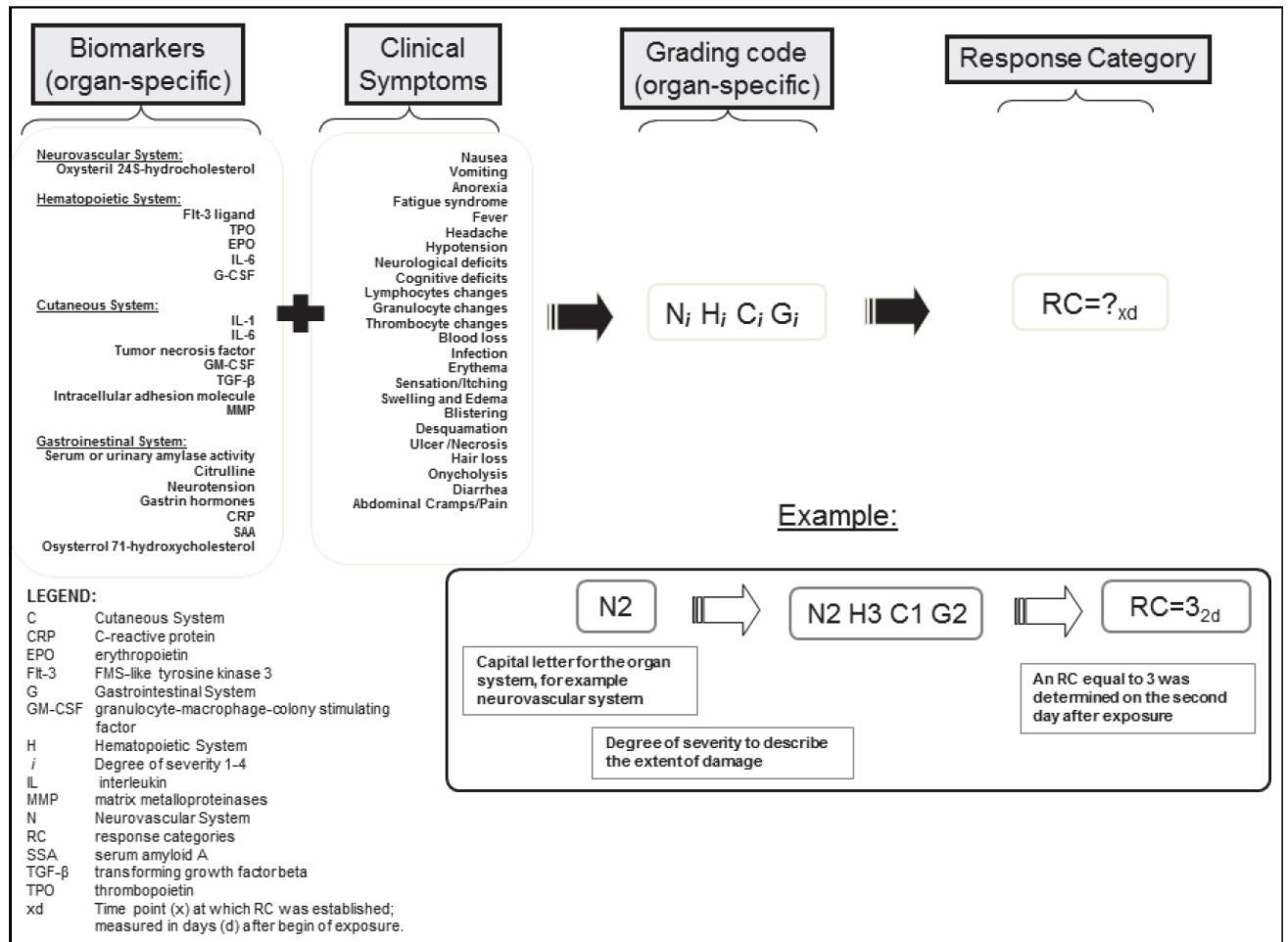


Рисунок 6.1 Клініко-дозиметричні органоспецифічні біомаркери для визначення категорій відповіді на дію відповідного дозового впливу для кожного з пацієнтів

6.2.2 Оцінка ранньої реакція за алгоритмом багатопараметричної біодозиметрії

Жоден аналіз не є достатньо надійним для розгляду всіх потенційних сценаріїв опромінення, включаючи лікування масових жертв та діагностику для раннього медичного лікування. Рекомендації щодо використання особами, які надають першу допомогу, передбачають пріоритетну стратегію багаторазового аналізу, засновану на біодозиметрії. Багатопараметричне сортування, що включає час до блювоти, кінетику лімфоцитів та інші біодозиметричні та біохімічні показники, вказує на те, що на даний момент є найкращою ранньою оцінкою поглиненої дози пацієнта. Швидка оцінка дози за допомогою цитогенетичної біодозиметрії з використанням сортувальної оцінки має вирішальне значення для забезпечення корисної діагностичної цінності для розробки медичних управлінських рішень. Біодозиметрія не призначена для заміни інших методів оцінки дози, таких як рання оцінка дози з фізики здоров'я та формальна реконструкція дози.

Консенсусні біодозиметричні настанови в даний час включають аналіз та вимірювання:

- Клінічних ознак та симптомів;
- Оцінку радіоактивності;
- Персональної та зональної дозиметрії;
- Гематологічних показників;
- Амілази сироватки крові;
- С-реактивного білку;
- Цитогенетичних показників;
- Електронний парамагнітний резонанс.

Нормальний діапазон кількості лімфоцитів становить від 1,4 до 3,5 x 10⁹/л. З наведеної нижче таблиці 6.1. видно, що блювота протягом 1-2 годин є особливо серйозною, тоді як зниження кількості лімфоцитів до менш ніж 1/2 (0,7 x 10⁹/л) від низьких вихідних значень (1,4x10⁹/л) протягом 24 годин сигналізує про потенційно смертельну дозу.

Таблиця 6.1 Багатопараметрична біодозиметрія

Доза, Гр	Блювот а %	Початок блювоти, год (Н)	Абсолютна кількість лімфоцитів,					Відносне підвищення рівня амілази в сироватці крові, 1-й день	Кількість дицентрик на 50 метафаз
			1d	2d	4d	6d	8d		
0	-	-	100	100	100	100	100	1	0.05-0.1
1	19	-	88	78	60	47	36	2	4
2	35	4.6	78	60	36	22	13	4	12
3	54	2.6	69	47	22	10	4.9	6	22
4	72	1.7	60	36	13	4.9	1.8	10	35
5	86	1.3	53	28	8.2	2.4	0.82	13	51
6	94	0.99	47	22	4.9	1.2	0.24	15	-
7	98	0.79	41	17	2.9	0.49	0.082	16.5	-
8	99	0.66	36	13	1.8	0.24	<0.04	17.5	-
9	100	0.56	32	10	1.2	0.12	<0.04	18	-
10	100	0.48	29	8	0.82	0.04	<0.04	18.5	-

Примітка. Сірі заштриховані ділянки представляють значення лімфоцитів, подібні до вихідного рівня.

Позначення: d – день; Гр(Gy) – Грей; Н – кількість годин

Примітка. Не існує затверджених FDA приладів для біодозиметрії. Сучасна практика передбачає використання багатопараметричного діагностичного підходу, що включає оцінку фізичних/біофізичних дозиметричних вимірювань, за наявності, радіонуклідного забруднення, цитогенетичної біодозиметрії, а також клінічних ознак і симптомів.

6.2.2.1. Цитогенетична біодозиметрія

Цитогенетична біодозиметрія вважається золотим стандартом визначення дози опромінення всього організму пацієнта. Цитогенетична біодозиметрія

використовується протягом десятиліть для оцінки дози на основі радіаційно-індукованих аберацій хромосом в циркулюючих лімфоцитах. Золотим стандартом є метафазно-поширений аналіз дицентричної аберації хромосом (рис. 6.2). В основному це стосується нещодавнього гострого опромінення всього тіла. У зв'язку з низьким фоновим рівнем дицентричних хромосом в лімфоцитах чутливість аналізу порівняно висока, з пороговою дозою для всього організму від 0,1 до 0,2 Гр (на основі аналізу 1000 клітин), і він показує сильну залежність від дози до 5 Гр при гострому опроміненні фотонами. Цей аналіз, як правило, вважається найбільш специфічним і чутливим методом (0,2 Гр) для визначення доз від недавнього впливу іонізуючого випромінювання (наприклад, протягом декількох днів або приблизно від шести місяців). Крім того, доступні статистичні методи, які можуть визначити, чи отримав організм однорідний розподіл дози, чи доза була доставлена неоднорідним чином. Корисність цього аналізу значно знижується для вимірювання доз, отриманих більш ніж за шість місяців до аналізу, оскільки період напіврозпаду лімфоцитів призводить до нестабільності і, отже, втрати дицентричних хромосом. Відтворюваність, відносна специфічність дицентричних аберацій до радіації та його чутливість до доз нижче гострого медичного значення дозволили аналізу стати золотим стандартом радіаційної біодозиметрії.

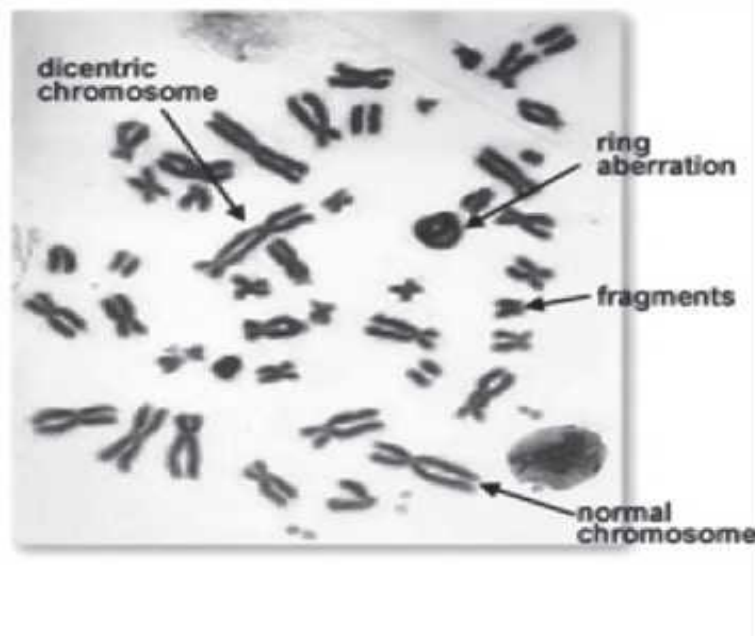


Рисунок 6.2 Опромінені хромосоми лімфоцитів, зафіксовані на предметному склі в метафазній стадії мітозу.

Інші методи, що використовуються в даний час в цитогенетичній дозиметрії, включають транслокацію, передчасну конденсацію хромосом і аналіз мікроядер, що блокується цитокінезом (див. таблицю 6.2), які застосовуються до різних сценаріїв радіаційного опромінення.

Таблиця 6.2 Аналіз цитогенетичної аберації хромосом

<i>Показник</i>	<i>Дицентричний (і кільцевий)</i>	<i>Транслокація</i>	<i>Передчасна конденсація хромосом</i>	<i>Мікроядра, заблоковані цитокінезом</i>
Фотонний еквівалент, діапазон гострої дози (Гр) для опромінення всього тіла	0.1-5	0.25-4	0.2-20	0.3-5
Оцінка часткового опромінення тіла	Так	Ні	Так	Ні
Типові застосування опромінення	Низький рівень; гострий, затяжний; попереднє опромінення (<6 місяців)	Тривала попередня експозиція (>6 місяців)	Гострі (включаючи високі дози) опромінення	Гострий
Позначення: Гр- Грей				

6.2.2.2. Електронний парамагнітний резонанс

Вплив на людину іонізуючого випромінювання призводить до радіаційно-індукованих змін, які можна виміряти і в залежності від поглиненої дози кількісно оцінити. Використання електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) для біодозиметрії ґрунтується на здатності методики забезпечувати специфічне та чутливе вимірювання неспарених електронів у твердій тканині, які створюються пропорційно поглиненій дозі. Час життя цих електронів дуже короткий (наносекунди) у водних системах, таких як більшість біологічних тканин, але може бути надзвичайно стабільним у неводних середовищах, включаючи зуби, кістки, нігті та волосся. Виявлення вільних радикалів на основі електронного парамагнітного резонансу є добре прийнятим і валідованим методом вимірювання дози зубної емалі з біопсії зуба. Низькі пороги виявлення можливі при вимірюванні сигналів ЕПР у видалених зубах, однак для вимірювань ЕПР зубів *in vivo* все ще існують невирішені питання. Оцінка дози на основі електронного парамагнітного резонансу застосовується у випадках радіаційних аварій з використанням екстрагованих і нещодавніх обрізків нігтів для надання діагностичної інформації про неоднорідне опромінення. Встановлюються тимчасові протоколи відбору зразків обрізків нігтів. Біофізична оцінка дози з використанням ЕПР зубів *in vivo*, а також *ex-vivo* ЕПР зі зразків обрізків нігтів з кінцівок сприятиме картуванню часткового опромінення тіла та дозволить оцінити регіональне (голова, кінцівки) радіаційне навантаження, а також може вказувати на збереження кісткового мозку.

6.2.2.3. Молекулярні маркери в рідинах і тканинах організму

Молекулярні маркери (біомаркери) відображають основні зміни у фізіології,

що виникають внаслідок фізичного пошкодження (наприклад, лізис клітин і вивільнення внутрішньоклітинних білків у кровообіг, окислення продуктами або -розрив ДНК), основних змін біохімії (наявність нових метаболітів або зміни рівнів ключових генних продуктів), плазмових біопоказників пошкодження органів та/або змін клітинного складу тканин. Ці маркери включають такі різноманітні молекули, як білки та метаболіти малих молекул. Протягом декількох хвилин або годин після впливу іонізуючого випромінювання білки модифікуються і активуються, і відбуваються великомасштабні зміни в профілях експресії генів, що включають широкий спектр шляхів клітинних процесів. В даний час відомо близько 90 білків, які демонструють зміни експресії або зазнають посттрансляційних модифікацій після впливу іонізуючого випромінювання. Деякі з них змінюються залежно від дози. Використання біохімічних маркерів у багатопараметричному аналізі є новою розробкою в радіаційній дозиметрії, яка також може надати діагностичну інформацію про поглинену дозу, а також пошкодження відповідних систем органів, корисну для прийняття рішень щодо лікування.

6.3 Верифікація дозових біоефектів для безпосередньої діагностики та прийняття рішень

Променева діагностика інформує про лікування, допомагаючи у прийнятті рішень щодо того, якого пацієнта лікувати, яке лікування надати; коли проводити лікування; і визначити ефективність проведеного лікування. Перший і другий – це етапи сортування лікування, які базуються на стані пацієнта, кількості пацієнтів та наявності ресурсів для лікування, включаючи засоби для евакуації. Наведений нижче аналіз призначений для визначення критеріїв радіологічної діагностики для підтримки лікування-сортування та лікування.

Таблиця 6.3 ілюструє взаємозв'язок між біодозиметрією та групуванням очікуваного стану кісткового мозку на основі біоефектів та загальними терапевтичними втручаннями. Діапазони доз показані для гострого опромінення в еквіваленті фотонів, а рівні RC базуються на системі оцінки тяжкості радіаційного ураження потерпілих від радіаційної аварії. Діапазони доз очікуваного стану кісткового мозку та терапевтичних втручань залежать від кількох факторів, включаючи наявність комбінованої травми, часткове опромінення тіла та потужність дози опромінення. Таблиця 6.3 Діапазони категорій гострої дози фотонного еквівалента та відповіді: загальні рекомендації щодо очікуваного стану кісткового мозку та терапевтичних втручань.

Таблиця 6.3 Діапазони категорій гострої дози фотонного еквівалента та відповіді: загальні рекомендації щодо очікуваного стану кісткового мозку та терапевтичних втручань

<i>Діапазон доз¹</i>	<i>Категорія відповіді (RC)</i>	<i>Стан кісткового мозку</i>	<i>Загальнотерапевтичні втручання</i>
7-10 Гр	RC 4	Аутологічне одужання малоімовірне	Трансплантація стовбурових клітин
>3-7 Гр	RC 3	Можливе аутологічне відновлення	Стимуляція (терапія факторами росту); підтримувальна терапія: замісна терапія (терапія компонентами крові) за необхідності
>0,5-<3 Гр	RC 2	Ймовірне аутологічне одужання	Підтримувальна терапія: замісна терапія (терапія компонентами крові) за необхідності
<0,5 Гр	RC 1	Аутологічне одужання певне	Загальна підтримка відновних процесів; Зазвичай специфічної терапії немає
¹ Діапазони доз базуються на фотонному еквіваленті гострого опромінення всього тіла для опромінення здорових осіб без інших ушкоджень.			
Позначення: Gy - Грей; RC - категорія відповіді			

6.4 Лабораторне тестування

Найбільш корисною передньою лабораторною процедурою для оцінки депресії кісткового мозку є аналіз периферичної крові. Отриманий рівень лімфоцитів може бути використаний як біологічний дозиметр для встановлення діагнозу та визначення тяжкості променевого ураження (див. рис. 6.3). У разі поєднаних травм застосування лімфоцитів може бути ненадійним, оскільки у пацієнтів, які отримали важкі опіки або мультисистемну травму, часто розвивається лімфопенія. Швидкість і ступінь зниження клітин крові залежать від дози. Початковий аналіз повинен бути отриманий якомога раніше після опромінення. Зразки крові слід відбирати принаймні щодня протягом перших двох тижнів. Більш частий відбір проб підвищить достовірність оцінок доз. Корисне емпіричне правило полягає в тому, що якщо рівень лімфоцитів зменшився більш ніж на 70 відсотків і становить менше $1,0 \times 10^9$ /л протягом 24-48 годин, пацієнт, можливо, отримав принаймні помірну дозу опромінення. Однак всі пацієнти з рівнем лімфоцитів менше 2000 на кубічний міліметр через 24 години після опромінення потребуватимуть медичного лікування.

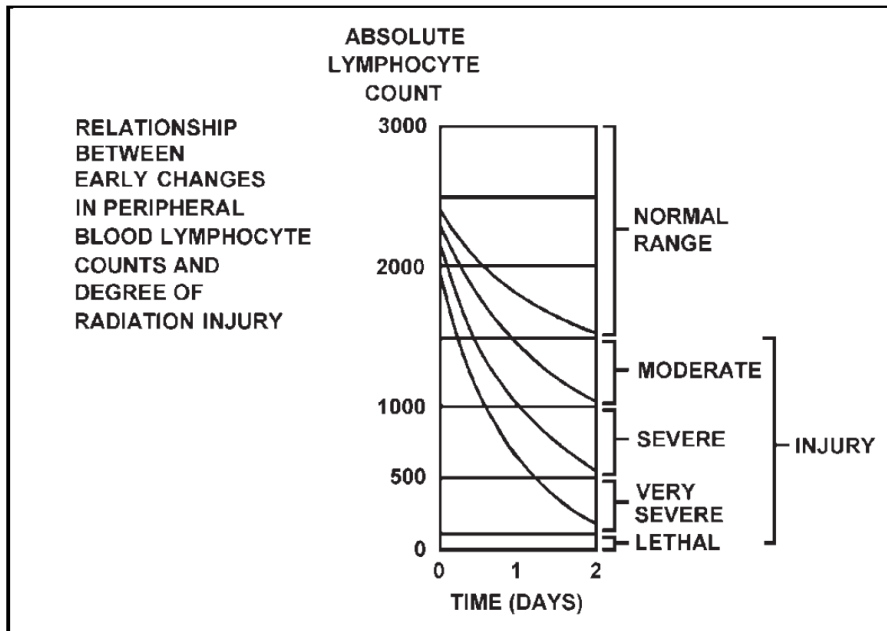


Рисунок 6.3 Номограма рівня встановлення взаємозв'язку між ранніми змінами кількості лімфоцитів периферичної крові та ступенем (тяжкістю) радіаційного краження

Коментар робочої групи: Робоча група вважає за доцільне надати інформацію щодо оцінки дози опромінення. Джерело: *Triage and Treatment Tools for Use in a Scarce Resources-Crisis Standards of Care Setting After a Nuclear Detonation, 2011.*

Оцінка дози опромінення, використовуючи лише підрахунок абсолютної кількості лімфоцитів (АКЛ)

		Абсолютна кількість лімфоцитів (АКЛ) Значення $\times 10^9$ (одне значення)												
		1,3	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1
		Оцінка дози опромінення всього тіла												
		< 2 Гр			2-6 Гр				> 6 Гр					
Години після вибуху	24	0	0	1,8	2,5	3,3	4,2	5,2	6,3	7,7	9,3	>10	>10	>10
	48	0	0	0	1,5	2,0	2,5	3,1	3,8	4,6	5,6	6,9	8,7	>10
	72	0	0	0	0	0,9	1,8	2,2	2,7	3,2	3,9	4,8	6,1	8,2
	96	0	0	0	0	0	0	1,7	2,1	2,5	3,1	3,8	4,8	6,5

- Рекомендації:** 1) Визначити абсолютну кількість лімфоцитів у постраждалого,
2) Дивись до низу на кількість годин після інциденту
3) Дивись по горизонталі для оцінки дози на все тіло.

Рисунок 6.4 Оцінка дози опромінення за підрахунком абсолютної кількості лімфоцитів.

Multiservice tactics, techniques, and procedures for treatment of nuclear and radiological casualties / S.L.Jones, K.J.Gluck, S.B. Jerabek, Ch.E.Potter. May 2014

Інші медичні аналізи можуть бути використані для визначення тяжкості радіаційного опромінення та/або наявності серйозного вірусного захворювання. У таблиці 6.4, перераховані клінічні лабораторні тести та рівні лікування, на яких їх слід проводити.

Таблиця 6.4 Медичний аналізи радіологічного (опроміненого) пацієнта

<i>Тест</i>	<i>Локація/об'єкт</i>			
	<i>Точка (місце) деконтамінації</i>	<i>Лікувально-профілактичне відділення (МСц/Role 2)</i>	<i>Госпіталь (МСц/Role 3)</i>	<i>Третинна медична допомога (МСц/Role 4)</i>
Мазки з носа для верифікації інгаляції радіоактивних речовин	+			
Оцінка зовнішнього забруднення	+	+	+	
Радіохімічний аналіз сечі та калу на внутрішню контамінацію радіонуклідами		Провести первинний базовий забір	24-годинний зразок	+
Загальний аналіз крові (ЗАК)/тромбоцити	Якщо може бути виконано	Первинний базовий забір, а потім щодня	Щодня протягом 2	Щодня протягом 2 тижнів
Абсолютна кількість лімфоцитів		Кожні 4-12 годин	Кожні 4-12 годин протягом 3	
Субтипуювання лейкоцитарного антигену людини		Провести забір крові для аналізу	Взяти зразок крові до того, як впаде кількість лімфоцитів	Взяти зразок крові до того, як впаде кількість лімфоцитів
Цитомегаловірус			+	+
Гемоглобін аглютинін			+	+
Антитіла до респіраторно-синцитіального вірусу людини				+
Цитогенетика лімфоцитів		Провести забір крові для аналізу	Візьміть зразок до того, як кількість	+

+ Вказує на те, що тест слід проводити в цьому місці/МСц огляду.

Позначення: МСц/Role – рівень надання медичної допомоги.

National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice WorldHealth Organization 2023

7.0 Відстрочені наслідки (ефекти) гострого опромінення

У більшості сценаріїв опромінення, причиною ранніх смертей є ураження кровотворної системи та шлунково-кишкового тракту. Особи, які перенесли ГПХ або отримали сублетальне опромінення, можуть бути сприйнятливими до пізніх пошкоджень тканин, які називаються «відстроченими (відтермінованими) наслідками гострого радіаційного опромінення». Результати включають пізні пошкодження легенів, пошкодження нирок, пошкодження очей, такі як катаракта і неврологічні наслідки, такі як когнітивний дефіцит. Відстрочені ефекти гострого радіаційного опромінення не слід плутати з відомими стохастичними ефектами радіації, які включають підвищений ризик певних типів онкозахворювань. Коли продукти для послаблення та/або лікування відстрочених наслідків гострого радіаційного опромінення, таких як ураження легенів і нирок, стануть доступними для застосування, вони розширять варіанти лікування постраждалих після радіаційного інциденту. Деякі засоби для лікування певних віддалених наслідків перебувають на стадії вивчення.

8.0 Сортування постраждалих, які зазнали ядерного та радіологічного ураження

Коментар робочої групи: Класифікації сортування пацієнтів з радіаційним опроміненням відрізняються від класифікацій пацієнтів із звичайними травмами. Ядерні та радіологічні втрати можуть мати комбіновані травми, які вплинуть на обмежені ресурси (медичний персонал, витратні матеріали для лікування та лікарняні ліжка). Оскільки дія променевого ураження може проявляється лише через кілька днів або тижнів після опромінення, сортування ґрунтується, насамперед, на проявах звичайних ушкоджень, а потім змінюється залежно від рівня променевого ураження. Сортування та догляд за травмами, що загрожують життю, повинні проводитися без урахування ймовірності радіаційного опромінення або забруднення медичних працівників. Медичний працівник повинен встановити попередній діагноз променевого ураження для тих пацієнтів, у яких спостерігаються відповідні симптоми радіаційного опромінення, такі як нудота, блювання, діарея та гіпертермія, або для тих пацієнтів, які, як вважається, перебувають у регіоні опромінення або контамінації.

Коментар робочої групи: Робоча група рекомендує протягом перших 4 днів використовувати Картки сортування та іншу інформацію, наведену нижче, як інструменти під час реагування на ядерний інцидент (Triage and Treatment Tools for

Use in a Scarce Resources-Crisis Standards of Care Setting After a Nuclear Detonation, 2011).

Слід зазначити, що в Україні медичне сортування при масовому надходженні постраждалих на ранньому госпітальному етапі у відділенні екстреної (невідкладної) медичної допомоги здійснюється відповідно до Наказу МОЗ України 368 від 24 лютого 2022 року, а медичне сортування пацієнтів різних вікових груп у відділенні екстреної (невідкладної) медичної допомоги відповідно до Наказу МОЗ України 210 від 3 лютого 2022 року.

Таблиця 8.1 Категорії сортування, що включають травми, травми і/або опіки та променеві ураження

Колір	Категорія сортування	Опис
Червоний	Негайна	Поранені (уражені), життя яких знаходиться у небезпеці, але їх можна врятувати, якщо надати невідкладну медичну допомогу (невідкладні). Отримують МД в першу чергу на основі оцінки тільки травми/опіку, тільки опромінення або комбінованого ураження відповідно до рис. 1 і 2.
Жовтий	Відтермінована	Поранені (уражені), яким допомога може бути відтермінована на термін надання допомоги попередній категорії (термінові). Отримують МД в другу чергу на основі оцінки травми/опіку або комбінованого ураження відповідно до рис. 1 і 2.
Зелений	<u>Мінімальна відтермінована В</u> (доза опромінення 1-2 Гр, або КМФ I ст)	Поранені (уражені), які потребують відтермінованої медичної допомоги (ходячі). Мінімальна травма/опік чи її відсутність, можливе мінімальне опромінення, проводиться біодозиметрія (встановлюється за гематологічними показниками у визначені терміни та клінічної переоцінки, особливо при наявності опроміненої дози близько до 2 Гр).
	<u>Мінімальна відтермінована А</u> (доза опромінення <0,5-1Гр, або ГПР)	Мінімальна травма/опік чи її відсутність, можливе мінімальне опромінення, з оцінками дози випромінювання нижче 0,5-1 Гр, не потребують МД та підлягають лише спостереженню.
Чорний	З несприятливим прогнозом	Поранені (уражені), які отримали ушкодження, несумісні з життям, агонують. Хворих забезпечують лише паліативною допомогою (симптоматичним лікуванням). Евакуація тільки після «червоних» і «жовтих», якщо до цього часу збереглися життєві функції основних систем організму.

Уражені «Червоної» та «Жовтої» категорії отримуватимуть медичну допомогу в умовах лікувальних закладів до одужання, зокрема в спеціалізованих закладах.

Уражені «Зеленої» категорії, як правило, не будуть потребувати лікування, оскільки цитопенія в них взагалі не розвинеться, або не буде досягати значень, що

супроводжується клінічними проявами. Такі уражені можуть бути направлені в підрозділ (військові) чи на амбулаторне лікування (цивільні) для медичного спостереження.

Уражені «Чорної» категорії мають несприятливий прогноз та, здебільшого, потребуватимуть лише симптоматичного лікування, що може здійснюватися в лікувальних закладах будь-якого рівня.

Категорії сортування стосуються доз, поглинених усім тілом або значною частиною всього тіла. Дозу можна оцінити за допомогою наступного:

- Місцезнаходження потерпілого та дії щодо укриття під час детонації та під час випадання радіонуклідів
- Час появи та тяжкість ознак і симптомів ГПС
- Біодозиметрія: лабораторні дослідження, цитогенетичний аналіз

Таблиця 8.2 Сортувальна карта 1. Лише радіаційне ураження – категорії сортування постраждалих після отримання ними променевого ураження та урахування наявності ресурсів

Доза опромінення (Гр)	Сортувальні заходи			
>10, або летальні форми ГПХ	3 несприятливим прогнозом Негайна	3 несприятливим прогнозом	3 несприятливим прогнозом	3 несприятливим прогнозом
>6 – 10, або КМФ IV	Негайна	Негайна	Відтермінована	3 несприятливим прогнозом
>2 – 6, або КМФ II-III	Негайна	Негайна	Негайна	Негайна
>1 – 2 Гр, або КМФ I	Мінімальна на B	Мінімальна на B	Мінімальна B	Мінімальна на B
<0.5 – 1 Гр, або ГПР	Мінімальна на A	Мінімальна на A	Мінімальна A	Мінімальна на A
Наявна забезпеченість ресурсами:	Повна	Задовільна	Недостатня	Мінімальна

Після ядерної детонації призначення сортування спочатку базуватиметься на

тяжкості травми з подальшим уточненням на основі спостережуваних клінічних ефектів радіації та оціненої дози з використанням найкращих методів, доступних на місці. Оскільки значна доза радіації погіршує результат після травм та опіків, комбінована травма включена в схему сортування травми.

Таблиця 8.3 Сортувальна карта 2. Категорії сортування постраждалих внаслідок травми і комбінованого ураження, в залежності від тяжкості травми, дози опромінення та урахування наявності ресурсів

Тяжкість травми	Травма + опромінення = комбіноване ураження			
≥ травма середньої тяжкості* + доза опромінення >2 Гр, або КМФ II	Негайна	Відтермінована	3 несприятливим прогнозом	3 несприятливим прогнозом
Травми та опіки	Тільки травма	Опік >20% площі тіла погіршує категорію сортування на 1-2 пункти		
Тяжка травма	Негайна	Негайна	Відтермінована	3 несприятливим прогнозом
Травма середньої тяжкості	Відтермінована	Відтермінована	Негайна	Негайна
Легка травма	Мінімальна	Мінімальна	Мінімальна	Мінімальна
Наявність ресурсів:	Повна	Задовільна	Недостатня	Мінімальна

Таблиця 8.4 Обсяг надання медичної допомоги в залежності від наявних ресурсів

Наявність ресурсів	Обсяг надання медичної допомоги
Повна	Допомога надається в повному обсязі
Задовільна	Обсяг медичної допомоги підтримується за допомогою заходів, що підвищують можливість заміни та збереження ресурсів

Недостатня	<i>Переважа надається тим, у кого наявні ураження з помірною загрозою для життя, оскільки особи з ураженнями, що значно загрожують життю, будуть мати більш високі потреби в ресурсах і гірший прогноз лікування</i>
Мінімальна	<i>Переважа надається тим, у кого наявні ураження з помірною загрозою для життя. Хворі з тяжкими черепно-мозковими, опіковими і радіаційними ураженнями сортуються в паліативну категорію</i>

Примітка. Під ресурсами маються на увазі медичний персонал, лікарняні ліжка (в тому числі спеціалізовані), медикаменти та запаси крові та її компонентів тощо.

Таблиця 8.5 Застосування Г-КСФ у випадку “повної або задовільної” забезпеченості ресурсами (при ізолюванні ГПХ II ст. лікування філграстімом скоріш за все може не знадобитись)

Повна / задовільна забезпеченість	Лише опромінення, або травма легкої тяжкості	Комбінована травма Травма середньої тяжкості або тяжка + опромінення > 2 Гр або КМФ II ст.	
Доза опромінення (Гр)	Травма легкої тяжкості*	Травма середньої тяжкості*	Тяжка травма*
>10 або летальні форми ГПХ	Несприятливий прогноз ³ Негайна ²	Несприятливий прогноз ³	Несприятливий прогноз ³
>6 – 10 важке ураження КМФ IV ст	Негайна ²	Відтермінована ²	Несприятливий прогноз ³
>2 – 6 помірне ураження КМФ II-III ст	Негайна ¹	Негайна ¹	Відтермінована ²

Таблиця 8.6 Застосування Г-КСФ у випадку “недостатньої або мінімальної” забезпеченості ресурсів

Ступінь ураження	Лише опромінення, або травма легкої тяжкості	Комбінована травма Травма середньої тяжкості або тяжка + опромінення >2 Гр або КМФ II ст.	
Доза	Травма легкої тяжкості	Травма середньої	Тяжка травма*

опромінення (Гр)			тяжкості*	
>10 або летальні форми ГПХ	З несприятливим прогнозом ³	З несприятливим прогнозом ³	З несприятливим прогнозом ³	З несприятливим прогнозом ³
>6 – 10 важке ураження КМФ IV ст	Відтермінована ²	З несприятливим прогнозом ³	З несприятливим прогнозом ³	З несприятливим прогнозом ³
>2 – 6 помірне ураження КМФ II-III ст.	Негайна ¹	Негайна ¹	Відтермінована ²	З несприятливим прогнозом ³
Наявна забезпеченість ресурсами	Недостатня	Мінімальна	Недостатня і мінімальна	
	Черга застосування Г-КСФ	Рекомендації по застосуванню Г-КСФ		
	1	Г-КСФ абсолютно показаний		
	2	Г-КСФ показаний менше ніж у перший черзі		
	3	Г-КСФ не показаний		

*- поєднання з травмою є ускладнюючим несприятливим фактором

Рекомендації щодо застосування мієлоїдних цитокінів (Г-КСФ) для постраждалих з «легкими травмами/лише опроміненням» та «комбінованими травмами».

National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice WorldHealth Organization 2023

9.0 Формуляр запасів

9.1 Елементи національних запасів при радіаційних інцидентах

На додаток до загальних медичних засобів, таких як травматологічні набори, рідини, знеболюючі, антибіотики тощо, радіаційні запаси включатимуть деякі специфічні елементи - медикаменти і прилади.

Оскільки специфічні медичні препарати є необхідними в разі радіаційної надзвичайної ситуації, важливо, щоб їхні формули дозволяли швидко застосовувати їх у разі масового ураження. Таким чином, спосіб їх застосування повинен вимагати мінімального медичного контролю, наприклад, пероральне, підшкірне, трансдермальне, інгаляційне або внутрішньом'язове, а не внутрішньовенне введення. Можна розглянути рідкі форми пероральних препаратів (або спеціальні інструкції для приготування таблеток або капсул) для педіатричного або геріатричного застосування, якщо такі є в наявності. Крім того, дозування для дітей не може розраховуватися виключно за вагою. Оскільки міркування щодо зберігання є важливими факторами для прийняття рішень щодо вибору фармацевтичної продукції кінцевими споживачами (постачальниками, планувальниками та менеджерами з реагування на надзвичайні ситуації, менеджерами державних

запасів та іншими), продукти, які мають мінімальні потреби в охолодженні та тривалий термін придатності, є найбільш прийнятними для використання. Необхідно подбати про те, щоб продукти, які зберігаються, можна було безпечно дозувати для всіх груп населення, особливо для дітей і вагітних жінок, і щоб вони якомога повніше відповідали іншим вимогам.

Прилади для оцінки дози опромінення і, таким чином, для сортування великої кількості потенційно опромінених осіб, можуть мати обмежене застосування при масових ураженнях через вимоги, щоб ці прилади були мінімально інвазивними, швидкими і специфічними до радіації. Крім того, не існує універсального портативного приладу для вимірювання індивідуальної дози опромінення для всіх видів радіації і всіх шляхів опромінення. Прилади, які зазвичай використовуються в радіаційних надзвичайних ситуаціях, лише коротко згадуються в цьому розділі для загальної інформації і не входять до сфери застосування цього документа.

Інші методи, такі як біологічні, клінічні - наприклад, час до блювання, кінетика виснаження лімфоцитів (32) - чи програмні засоби (33), використання критеріїв МЕТПЕРОЕ (34) та цитогенетична біодозиметрія, можуть бути надзвичайно цінними. Необхідно забезпечити швидкий доступ до необхідних реагентів та інших лабораторних витратних матеріалів з місцевих, національних запасів або комерційних постачальників у разі надзвичайної ситуації, щоб забезпечити швидку діагностику та оцінку дози.

Крім того, будь-яка надзвичайна ситуація у сфері громадського здоров'я вимагає створення запасів елементів, які є спільними для кількох загроз, включаючи засоби індивідуального захисту, травматологічні набори, антибіотики та інші неспецифічні препарати, реанімаційні рідини та предмети для паліативної допомоги. Тому важливо вивчити наявність інших продуктів, які вже є на складах і можуть бути швидко перепрофільовані на випадок радіаційної аварійної ситуації. У цьому документі розглядаються лише фармацевтичні препарати, що використовуються в радіаційних аварійних ситуаціях.

Елементи формуляра запасів підлягають національному фармацевтичному регулюванню та затвердженню, а регуляторний статус МКЗ відрізняється в різних країнах.

9.2. Внутрішнє радіоактивне забруднення

Вплив радіації через вдихання радіонуклідної аерозольно-пилової суміші, ковтання або надходження через забруднену рану може призвести до інкорпорації радіонуклідів у тканини і органи тіла, що може мати негайні або віддалені наслідки для здоров'я. Різні радіонукліди націлені на різні органи і по-різному поведуться в організмі людини. Блокувальні агенти (такі як йодид калію) запобігають інкорпорації радіонуклідів, а декорпораційні процедури (такі як хелатування) виводять їх і, таким чином зменшують радіаційне навантаження, знижуючи пов'язаний з радіацією ризик для здоров'я (35).

Хоча наразі доступно кілька підходів, вони охоплюють лише обмежений діапазон радіонуклідів, а деякі вимагають повторного внутрішньовенного введення. Тому інвестиції в дослідження були спрямовані на розробку нових лікарських засобів зі способами введення, які більш підходять для лікування великих груп населення. Використання існуючих засобів декорпорації і блокуючих агентів для запобігання та боротьби з внутрішнім опроміненням розглядається нижче.

9.2.1 Блокуючий агент

Йодид калію (КІ)

Радіоактивний йод може бути викинутий у вигляді шлейфу або хмари під час ядерної аварії, забруднюючи навколишнє середовище. Вдихання забрудненого повітря та споживання забруднених продуктів харчування і питної води може призвести до внутрішнього опромінення і поглинання радіоактивного йоду, переважно щитовидною залозою. Підвищений ризик розвитку раку щитовидної залози в осіб, які зазнали впливу радіоактивного йоду у віці від 0 до 18 років, є основним патологічним наслідком. Пероральне застосування стабільного йоду, зазвичай у вигляді таблеток КІ (з контролем продуктів харчування та питної води) називається йодною блокадою щитовидної залози (ЙБЦЗ І ІТВ) і вважається відповідною стратегією для зниження ризику розвитку раку щитовидної залози у людей, які зазнали впливу аварійного викиду радіоактивного йоду. КІ включений до планів готовності багатьох держав-членів. ВООЗ та інші організації випустили рекомендації щодо належного використання КІ, які вказують на те, що КІ є відносно безпечним і ефективним за умови своєчасного застосування (35, 36).

Хімічна назва	Йодид калію, КІ
Показання	Профілактика накопичення радіоактивних ізотопів йоду в щитовидній залозі
Спосіб застосування	Перорально (таблетки; гель або рідина для дітей в деяких країнах)
Дозування	130 мг КІ (100 мг йодиду) для людей >12 років
Термін придатності	Зазвичай 5 років з можливістю продовження

Специфічне дозування та тривалість терапії: Рекомендована доза КІ залежить від віку (див. табл. 9.1). Зазвичай достатньо одноразового введення КІ (35), хоча повторне введення стабільного йоду може бути необхідним після тривалого (>24 годин) або повторного впливу опромінення, неминучого вживання забрудненої їжі та питної води, а також коли евакуація неможлива.

Таблиця 9.1 Рекомендовані дози КІ за віковими групами

Вікова група	Маса йоду, мг	Маса КІ, мг	Фракція таблетки 130 мг*	Фракція таблетки 65 мг
Новонароджені (від народження до 1 місяця)	12,5	16	1/8	1/4
Немовлята (від 1 місяця до 3 років)	25	32	1/4	1/2
Діти (3–12 років)	50	65	1/2	1
Дорослі та підлітки (>12 років)	100	130	1	2

*Деякі виробники використовують таблетки КІ по 125 мг, які містять таку ж масу йоду

Дія: Ефективність терапії залежить від фармакокінетики радіоактивного йоду. Йод швидко і повністю всмоктуються у вигляді йодидів. Радіоактивні ізотопи йоду, переважно I^{131} , концентруються в щитовидній залозі завдяки транспортуванню, опосередкованому переносником Na-I симпортером, а введення стабільного йоду призводить до блокади симпортера, що обмежує поглинання радіоактивного йоду щитовидною залозою та тривалість внутрішнього опромінення. Якщо стабільний йод вводиться до або на початку опромінення радіоактивним йодом, його поглинання буде заблоковано через насичення щитовидної залози стабільним йодом, що ефективно зменшуючи внутрішнє опромінення щитовидної залози. Оптимальний період введення стабільного йоду становить <24 години до та \leq 24 години після очікуваного початку опромінення.

Протипоказання: Гіперчутливість до КІ може розглядатися як протипоказання. В іншому випадку, за винятком кількох рідкісних наявних імунозалежних захворювань (герпетиформний дерматит або гіпокомплементарний васкуліт), при потребі блокувати щитовидну залозу в випадку ризику надходження радіоактивного йоду, протипоказань до перорального прийому КІ немає.

Побічні ефекти: Групи ризику виникнення побічних реакцій включають пацієнтів із наявними захворюваннями щитовидної залози та гіперчутливістю до йоду. Побічні ефекти з боку щитовидної залози можуть бути частими у пацієнтів із наявними захворюваннями щитовидної залози, наприклад, хворобою Грейвса або функціональними автономними «гарячими» вузлами щитовидної залози, які можуть розвинути з віком у дорослих, які проживають у районах з дефіцитом йоду. Екстратиреоїдні побічні ефекти рідкісні у найлегших випадках і виняткові у найважчих випадках (розлади травлення в <2% випадків, з блювотою, діареєю та болем у шлунку, і легкі шкірні висипання в <1% випадків).

Стійкість і зберігання: Таблетки, упаковані в герметичну упаковку і які зберігаються в сухому, прохолодному місці, повністю зберігають вміст йоду протягом 5 років. Через 5 років слід перевірити вміст йоду та продовжити термін придатності, якщо необхідно, якщо було створено та підтверджено офіційний

протокол для тестування такого продовження. Термін придатності може бути подовжений за тих самих умов (37).

Коментар робочої групи: Робоча група рекомендує доповнити інформацію щодо застосування калію йодиду для різних груп ризику в залежності від віку (Джерело: *Guidance Potassium Iodide as a Thyroid Blocking Agent in Radiation Emergencies*, 2001).

Таблиця 9.2. Порогова доза і рекомендовані дози йодиду калію для різних груп ризику

Постраждаді	Ймовірна доза на ЩЗ, Гр	Добова доза йодиду калію, мг
Дорослі > 40 років	≥ 5	130
Дорослі > 18 і ≤ 40 років	≥ 1	130
Вагітні або годуючі	$\geq 0,05$	130
Підлітки від 12 до 18 років	$\geq 0,05$	65
Діти від 3 до 12 років	≥ 5	65
Діти від 1 міс до 3 років	≥ 5	32
Від народження до 1 міс.	≥ 5	16

Примітки:

Таблетки йодиду калію необхідно прийняти якнайшвидше після відповідного повідомлення або команди, принаймні впродовж 4–6 годин після ураження, щоб заблокувати поглинання радіоактивного йоду щитовидною залозою. Якщо радіоактивний йод не є складовою радіаційного впливу, лікування йодидом калію не показано. Таблетки йодиду калію приймають в рекомендованій дозі один раз у випадку евакуації із зони радіоактивного забруднення. При продовженні перебування в зоні що містить нукліди I, терапію продовжують за рішенням і призначенням лікарів до суттєвого зниження концентрації радіоактивного йоду в повітрі.

Дорослі старше 40 років можуть приймати таблетки йодиду калію у випадку достатньої забезпеченості цими ліками всіх інших вікових категорій постраждалих.

Підлітки, які мають масу тіла дорослої людини (70 кг), мають отримувати повну дозу для дорослих (130 мг).

9.2.2. Декорпорууючі речовини

Випадкове вдихання або потрапляння всередину організму певних радіонуклідів призведе до внутрішньої контамінації. Деякі з них можуть потрапляти в кров та осідати в органах-мішенях і викликати системні або місцеві радіаційні ефекти. У таких випадках застосовують декорпораційну терапію для зменшення всмоктування з шлунково-кишкового тракту або використовується ізотопна дилуція, діуретики, адсорбенти та хелатоутворювачі для виведення радіонуклідів з організму. Наприклад, пероральні капсули берлінської лазури схвалені в деяких країнах для лікування внутрішнього забруднення радіоактивним цезієм, а Са ДТПА та Zn ДТПА, що вводяться внутрішньовенно або за допомогою небулайзера, для лікування контамінації трансурановими радіонуклідами (наприклад, Pu, Am і Cm) (36).

Берлінська лазур

Хімічна назва	$\text{Fe}^{\text{III}}_4[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]_3 \times \text{H}_2\text{O}$, фероціанід заліза (III)
Показання	Інкорпорація (потрапляння в організм) радіоактивними ізотопами Cs (Цезій), інтоксикація Tl (Талій)
Спосіб застосування	Перорально, капсули або таблетки по 500 мг
Дозування	Зазвичай 1 г х 3/день протягом 30-90 днів
Термін придатності	Зазвичай 5 років, технічно можливе продовження терміну придатності

Специфічне дозування: Зазвичай рекомендована доза при отруєнні радіоцезієм становить 3 г/добу, розподілені якомога рівномірніше протягом 24 годин (зазвичай 1 г кожні 8 годин). Дозування до 20 г/добу вважається безпечним. Були запропоновані різні інтервали дозування. Початкова доза >3 г вважається прийнятною протягом кількох годин після прийому. Після інгаляції швидкість виведення залежить від кількості Cs, що виділяється в кишково-печінкову циркуляцію (45) і початкове високе дозування, отже, не приносить жодної користі. Крім того, може призвести до закрепення, потенційний побічний ефект високих доз до довшого часу утримування Cs у кишківнику і, отже, до вищих доз опромінення шлунково-кишкового тракту. Розробляється рідкий препарат берлінської лазури для педіатричного та геріатричного використання, коли є труднощі з ковтанням великих капсул (38).

Початок лікування: Чим раніше розпочато терапію Берлінською лазур'ю, тим ефективніша вона в ранньому виведенні радіонуклідів. Повідомляється, що ефективна доза знижується на 61%, якщо терапію розпочати протягом першого дня, і на 53%, якщо розпочати її на 10-й день. Її ефективність можна підвищити, збільшивши тривалість лікування, але компенсація затримки в початку лікування більш тривала терапія обмежена.

Тривалість лікування: Тривалість терапії берлінською лазур'ю залежить від ступеня зараження, але за заявою виробника становить не менше 30 днів. Схоже, що ефективність ще більше посилюється після лікування протягом 90 днів, перш ніж досягти плато (39). Рекомендується регулярно вимірювання залишкової активності Cs для моніторингу ефекту терапії.

Дія: берлінська лазур при пероральному введенні (40) діє як поглинач іонів в кишківнику. Вона не всмоктується в шлунково-кишковому тракті, але зв'язує іони цезію в кишківнику, тим самим посилюючи виведення з калом. Повідомлялося, що співвідношення виділення з фекаліями та сечею без терапії берлінської лазури становило 0,15, тоді як при терапії берлінської лазури воно збільшилося до чотирьох разів (залежно від дози). Берлінська лазур зменшує біологічний період напіврозпаду радіоцезію приблизно на 65% у дорослих (41).

Стійкість і зберігання: Берлінська лазур стійка при кімнатній температурі. Продукт, який використовується в Європейському Союзі та США, схвалений

Європейським агентством з лікарських засобів та Управлінням з контролю за продуктами й ліками США (FDA) на 5 років терміну придатності.

Оскільки берлінська лазур майже не всмоктується в шлунково-кишковому тракті, головною проблемою при тривалому зберіганні берлінської лазури буде утворення небезпечних продуктів розпаду, що можуть всмоктуватися. Основним продуктом розпаду, що викликає занепокоєння, є ціанід водню, оскільки ціанід становить 35-40% берлінської лазури (залежно від води кристалізації) (42). Під час зберігання протягом 10 років за умов навколишнього середовища (20-22°C, відносна вологість 40-60%) берлінська лазур була термодинамічно стабільною, але втратила зв'язану воду. Вивільнення ціаніду, однак, не збільшується до такої міри, щоб уникнути використання: доза, вивільнена за надзвичайно песимістичних умов *in vitro*, становила приблизно 75 мкг/г, що призвело б до максимальної експозиції 1,5 мг ціаніду, якщо максимальна доза ціаніду давали 20 г берлінської лазури (максимальна переносима доза людини, 14,4 мг для чоловіка вагою 70 кг) (43). Здатність до зв'язування Cs, однак, значно зменшилася з втратою зв'язаної води до 265 мкг/г замість 358 мкг/г після 10 років зберігання.(44) (Специфікація FDA США щодо зв'язуючої здатності берлінської лазури Cs становить >150 мкг/г).

Хелатні сполуки: Ca ДТРА, Zn ДТРА

Хімічна назва	Ca- або Zn- діетилентріамінпентаоцтова кислота. CaNa ₃ ДТРА: Ca ДТРА ZnNa ₃ ДТРА: Zn ДТРА
Показання	Декорпорація трансуранових елементів або інших полівалентних катіонних елементів
Спосіб застосування	Внутрішньовенна інфузія, інгаляція (для декорпорації вдихуваних радіонуклідів) і місцеве застосування (для деконтамінації ран). Препарати для перорального застосування вивчалися, але вони виявилися недостатньо ефективними (45, 46).
Дозування	1 г щодня протягом 5 днів; 2-3 ін'єкції на тиждень протягом 6 тижнів з наступною перервою, загальна тривалість залежить від відповіді
Термін придатності	5 років для стерильного продукту за умови зберігання при 15-30°C

Детальні показання: Використовується для декорування трансуранових елементів (Am, Pu, Cm, Cf, Bk) та Ac, Ce, Cr, Co, Es, Eu, In, La, Mn, Nb, Pd, Ru, Sc, Th, Y, Zr і Pm (48). Не рекомендується (хоча й ефективний) для декорпорації U, Np або Cd через його потенційну нефротоксичність.

Специфічне дозування: початкова доза для дорослих становить 1 г на добу протягом перших 5 днів (15 мг/кг на добу; 1 ампула). Через 5 днів інтервал між дозами можна подовжити до двох або трьох ін'єкцій на тиждень протягом 6 тижнів. Для дітей віком до 12 років рекомендується 14 мг/кг, але не більше 1 г (47). Залежно

від терапевтичної відповіді може бути рекомендована 6-тижнева перерва без терапії. Потім терапію можна чергувати за схемою 3 тижні з терапією та 3 тижні без терапії, доки не буде досягнуто плато.

До 20 мл NaCl 0,9% або 5% розчину глюкози додається розчин ДТРА і вводиться протягом 15 хв. Альтернативою є інфузія 1 г у 250 мл розчинника протягом 30-120 хв. Для ран, забруднених актинідами, можна розглянути можливість зрошення ДТРА розчином, таким як 1 г Са ДТРА та 10 мл 2% лідокаїну в 100 мл звичайного розчину. Для інгаляційної терапії готується 1 г ДТРА у розведенні 1:1 з стерильною водою або NaCl 0,9%.¹

Час початку лікування: ДТРА слід ввести якомога швидше після контакту, в ідеалі протягом перших 24 годин. Якщо раннє введення неможливо, терапію можна розпочати в будь-який час; однак ефективність суттєво знижується, коли радіонукліди відкладаються у кістках та інших органах (47, 48). Протягом перших 24 годин після введення Са ДТРА видаляє радіонукліди швидше, ніж Zn ДТРА через його більшу спорідненість зв'язування (~10x) з трансурановими елементами. Після цього, якщо можливо, терапію слід змінити на Zn ДТРА, оскільки він виводить з організму менше необхідних мікроелементів. Якщо Zn ДТРА недоступний, Са ДТРА можна призначати як продовжену терапію разом із заміною цинку (47, 48). Якщо Са ДТРА недоступний для першої дози, можна ввести Zn ДТРА (47, 49).

Тривалість лікування: Тривалість терапії залежить від кількості та типу радіоізоотопу. Необхідно регулярно контролювати рівень радіоізоотопів у сечі та продовжувати лікування, якщо швидкість виведення збільшується. У більшості випадків терапія протягом перших 5 днів виводить з організму більшість інкорпорованих трансуранових радіонуклідів. Якщо потрібне тривале лікування ДТРА, слід контролювати вміст ендогенних металів (наприклад, Zn, Mg, Mn) і пов'язаних з ними ферментів у сироватці крові, а також розглянути питання про застосування мінеральних добавок, що містять Zn. Лужна фосфатаза є хорошим показником дисбалансу основних металів під час лікування ДТРА (50).

Дія: ДТПА утворює водорозчинні хелатні комплекси з багатьма полівалентними катіонами (такими як трансурани), таким чином підвищуючи розчинність і, отже, швидкість виведення із сечею. Нефротоксичні радіонукліди, такі як U, не повинні бути декоровані ДТПА, щоб уникнути пошкодження нирок. Пероральна біодоступність становить <10%, а вдихання у вигляді аерозолу призведе до біодоступності 20-30%. ДТРА може зменшити поглинену дозу розчинних форм Pu та Am (таких як PuO (NO) x 22 HO) на 80%, якщо ввести протягом 24 годин (48). Навпаки, такі оксиди, як PuO, переважно осідають у легенях, де, залежно від розміру частинок, вони можуть залишатися місяцями, а також у грудних лімфатичних вузлах, печінці та кістках. Сприятливий ефект ДТПА в таких випадках становить <25%.

Протипоказання: Са-ДТПА протипоказаний при нефритичному синдромі або у випадках ниркової недостатності. Оскільки Са ДТПА є тератогенним, під час вагітності призначають тільки Zn ДТРА.

Алюмінійвмісні антациди та альгірати

Хімічна назва	AlPO ₄ , фосфат алюмінію, альгірат натрію
Показання	Ковтання радіоактивного Sr
Спосіб застосування	Перорально
Дозування	100 мл гелю фосфату алюмінію або 10 г альгірату натрію
Термін придатності	суспензії фосфату алюмінію: 3 роки; суспензії альгірату: 2 роки

Точне дозування та тривалість терапії: 100 мл гелю фосфату алюмінію (немає позитивного ефекту при вищих дозах) або 10 г альгірату натрію щодня протягом кількох днів. Терапію розпочинають до або протягом 2 годин після прийому Sr для досягнення оптимального ефекту. Після повного шлунково-кишкового поглинання прийнятого Sr досяжний ефект є незначним (48).

Дія: Показано, що антациди, що містять алюміній, збільшують швидкість виведення Sr, якщо застосовувати їх незадовго до або протягом 2 годин після перорального прийому радіонуклідів Sr у людей (48). Альгірат постачається у вигляді альгірату натрію, а Na обмінюється на Sr, який також виводиться. Перевагою альгіратів є те, що вони також дозволені для антацидної терапії у дітей та вагітних жінок.

Стійкість і зберігання: Суспензія альгіратів для прийому всередину має термін придатності 2 роки, як зазначено виробником; суспензії фосфату алюмінію мають встановлений термін придатності 3 роки. Якщо діюча речовина зберігається окремо, а не лікарський засіб, рекомендований термін повторного тестування діючої речовини становить 5 років.

Бікарбонат натрію

Хімічна назва	NaHCO ₃ , гідрокарбонат натрію
Показання	Інтерналізація (потрапляння всередину) радіоактивного U
Спосіб застосування	Внутрішньовенна інфузія, перорально
Дозування	Внутрішньовенно: макс. 1,5 ммоль/кг маси тіла на годину; перорально: по 2 таблетки (1,0-1,3 г) кожні 4 год
Термін придатності	Внутрішньовенно: 2 роки; таблетки: 3 роки

Точне дозування та тривалість терапії: бікарбонат натрію для внутрішньовенного введення зазвичай поставляється у вигляді 4,2% (500 мМ) або 8,4% (1 М) розчину, хоча доступні й інші концентрації. Доступно мало інформації щодо застосування бікарбонат натрію при інтоксикації U, але інфузії до 1,5 ммоль/кг маси тіла протягом 1 години вважаються безпечними і можуть вводитися або в 1 л

0,9% розчину NaCl, або в 5% розчині глюкози. Об'єм можна зменшити до 250 мл, хоча швидкість інфузії не повинна перевищувати 1,5 ммоль/кг/год.

Для перорального введення бікарбонат натрію зазвичай пропонують у вигляді антацидних таблеток у дозах від 500 до 650 мг. Дві таблетки кожні 4 години вважаються безпечними. рН сечі має контролюватись щогодини під час лікування, щоб підтримувати діапазон 8-9 (51). Добова доза коригується відповідно до цієї терапевтичної мети, і терапія продовжується протягом 3 днів.

Бікарбонат натрію може викликати гіпокаліємію та респіраторний ацидоз (48), тому лікування повинно проводитися під ретельним контролем, включаючи комплексну метаболічну панель аналізів крові, рівня К, електрокардіографію та аналіз сечі.

Дія: Бікарбонат натрію підлужнює сечу та утворює переважно уранілтрикарбонат при $\text{pH} \geq 8$. Вважається, що цей стабільний комплекс менше взаємодіє з клітинами ниркових канальців і, отже, менш нефротоксичний (51).

Стійкість і зберігання: Для розчину бікарбонату натрію для інфузій обмежуючим фактором для 1-М розчину є його мікробіологічна стабільність, яка обмежує його рекомендоване використання 2 роками при кімнатній температурі. Після розведення до концентрації, готової до використання, його фізико-хімічна стабільність знижується до 7 днів при охолодженні та 30-48 годин при кімнатній температурі залежно від концентрації (52).

Для прийому всередину таблетки бікарбонату натрію мають термін придатності 3 роки при кімнатній температурі. Чисту речовину необхідно перевірити повторно через 3 роки.

10.0 Управління запасами

Створення і управління будь-яким аварійним запасом є складним процесом, що включає багато секторів і елементів, таких як картування ризиків і прогнозування (на основі припущень, моделювання або результатів досліджень), планування і бюджетування, закупівлі (включаючи контроль якості, забезпечення якості і безпеки продукції), законодавство про закупівлі (схвалення медичних виробів і пристроїв), забезпечення фінансової стійкості і ланцюга поставок (наприклад, кілька постачальників і підрядників), інвестиції в підготовку робочої сили, зберігання і надання послуг, моніторинг та оцінка (77). Багато з цих елементів є загальними, а деякі з них можуть не застосовуватися до аварійних запасів радіаційного захисту. У цьому розділі описані ключові елементи для надання допомоги політикам і керівникам під час створення національного запасу на випадок радіаційних аварійних ситуацій, а також відповідні процедури і радіаційних аварійних ситуацій, а також відповідні процедури і протоколи.

10.1 Керівництво та управління загальним запасом

Припущення щодо запасу та його створення

Розмір і склад запасу визначаються припущеннями щодо очікуваних типів радіаційних надзвичайних ситуацій. Наприклад, органи влади можуть накопичувати

і/або розподіляти КІ в районах поблизу АЕС в межах або поблизу кордону з іншою державою-членом. Інші можуть вирішити збільшити доступність цитокінів або факторів росту, якщо вони занепокоєні ризиком ядерного вибуху.

Двосторонні або регіональні угоди з сусідніми країнами про спільне використання національних запасів можуть розглядатися при плануванні реагування, особливо для країн з низьким ризиком радіаційних аварійних ситуацій, які можуть вирішити не інвестувати в створення запасів фармацевтичних препаратів, необхідних для клінічного лікування променевих ушкоджень.

Управління запасами

Обслуговування запасів вимагає постійного моніторингу та оцінки. Формуляр повинен регулярно переглядатися та оновлюватися, щоб відобразити сучасні методи управління та враховувати досягнення в галузі логістики, транспортування та зберігання. Заходи із забезпечення та контролю якості повинні застосовуватися постійно для підтримання актуальності, точності та повноти запасів. Протокол управління запасами та прийняття рішень повинен включати критерії сортування та визначення пріоритетів для розміщення та розподілу у випадках обмеженої доступності медичних виробів.

Персонал і навчання

Для створення запасу необхідні різноманітні спеціалісти, зокрема медичні працівники, які пройшли підготовку з радіаційної медицини та/або медицини невідкладних станів, лабораторні спеціалісти, фармацевти, координатори аварійного реагування, логісти та експерти з питань зв'язку. Крім того, фахівці будуть потрібні для обслуговування і калібрування обладнання та приладів, які також можуть бути включені до складу запасу. Необхідно проводити регулярні тренінги для розвитку та оновлення навичок усього відповідного персоналу, залученого до операцій в умовах надзвичайних ситуацій, для розуміння процесів і протоколів утримання та використання запасів на випадок надзвичайних ситуацій.

Комунікація

Комунікаційна стратегія, що включає ключові повідомлення та різноманітні інформаційні продукти для громадськості та фахівців, необхідна для забезпечення належного використання запасів. Комунікації з громадськістю можуть включати пояснення критеріїв визначення пріоритетності доступу до запасів і особливих міркувань для вразливих груп, таких як діти, вагітні та жінки, що годують груддю. Може бути корисним інформаційний інструментарій для користувачів запасів. Він може включати інформаційні бюлетені для різних типів надзвичайних ситуацій, ведення постраждалих, надання медичної допомоги з використанням елементів запасу, протоколи, настанови, процедури та поточні керівництва з медичного менеджменту в країні. Фахівці, які беруть участь у прийнятті рішень і використанні запасів, повинні мати доступ до цієї інформації, а також необхідну освіту і підготовку.

10.2 Ролі зацікавлених сторін та організацій

Приклади підтримки з боку міжнародної спільноти у реагуванні на надзвичайні ситуації у сфері охорони здоров'я, спалахи захворювань, стихійні лиха та військові конфлікти включають довгий перелік міжнародних зацікавлених сторін, які надають гуманітарну допомогу, починаючи від великих міжурядових організацій (наприклад, спеціалізованих установ системи Організації Об'єднаних Націй) до невеликих неурядових організацій та благодійних фондів. Цей розділ обмежується описом ролі національних зацікавлених сторін і ВООЗ, хоча багато інших зацікавлених сторін і міжнародних партнерів, які пропонують підтримку і гуманітарну допомогу, також відіграють важливу роль.

Національні зацікавлені сторони

До національних зацікавлених сторін належать національні та місцеві органи охорони здоров'я, заклади охорони здоров'я, постачальники фармацевтичних препаратів, служби цивільної оборони та екстреної допомоги тощо. Кожна зацікавлена сторона може мати конкретні обов'язки, пов'язані з їхніми повноваженнями та роллю у реагуванні. Ці обов'язки варіюються від створення сприятливих інструментів і механізмів (наприклад, відповідного національного законодавства і механізму ліцензування та схвалення медичної продукції) до практичних заходів з використання запасів (наприклад, придбання, утримання, зберігання, транспортування, розгортання, поповнення, моніторингу та оцінки). Відповідне законодавство, правила і процедури необхідні для полегшення і координації цих процесів. Координація між місцевими, регіональними та національними службами реагування на надзвичайні ситуації та розпорядниками запасів має вирішальне значення для своєчасного та ефективного використання запасів. Забезпечення доступу до необхідних засобів зв'язку та навчання відповідного персоналу є важливою частиною мандату національних зацікавлених сторін.

ВООЗ

ВООЗ здійснює моніторинг готовності держав-членів до надзвичайних ситуацій у сфері охорони здоров'я, включаючи радіоактивні та ядерні загрози (1), а також надає політичні рекомендації та технічну допомогу з питань, що стосуються громадського здоров'я та клінічних втручань в умовах радіологічних та ядерних надзвичайних ситуацій. Допомога може надаватися у сфері посилення готовності сектору охорони здоров'я до радіаційних аварійних ситуацій, надання технічних рекомендацій та політики, розбудови потенціалу та створення аварійного запасу протирадіаційних засобів, перегляду його формуляру або надання рекомендацій щодо спільного використання запасу між країнами або в межах регіонів для оптимізації реагування на місцевому рівні системи громадського здоров'я. Як світовий лідер у сфері громадського здоров'я, ВООЗ сприяє доставці та спільному використанню медикаментів серед своїх держав-членів, а також сприяє їх закупівлі та наданню під час надзвичайних ситуацій у сфері охорони здоров'я (наприклад,

вакцин, антибіотиків, противірусних препаратів, парентеральних розчинів, засобів індивідуального захисту, травматологічних наборів та наборів для виживання), а також надає послуги та обладнання (наприклад, інформаційні технології та засоби зв'язку, швидкісні транспортні засоби та комунікації, швидкісні транспортні засоби та апарати штучної вентиляції легень) (78). Хоча всі рішення щодо втручань у сфері громадського здоров'я приймаються національними органами охорони здоров'я, в умовах надзвичайної ситуації ВООЗ може надавати рекомендації щодо реагування системи громадського здоров'я та ведення випадків, а також може сприяти перевезенню або репатріації пацієнта до країни, в якій доступні необхідні послуги, якщо це необхідно.

Надаючи консультації державам-членам, ВООЗ використовує свої експертні мережі та центри співпраці, включаючи Мережу медичної готовності та допомоги в разі радіаційних аварійних ситуацій (REMPAN), яка об'єднує установи та спеціалістів, що володіють знаннями та досвідом у сфері забезпечення готовності громадського здоров'я та реагування на радіаційні аварійні ситуації (79). У відповідь на запит про надання медичної допомоги або допомоги в галузі охорони здоров'я можна звернутися до експертів REMPAN для підтримки реагування ВООЗ на надзвичайні ситуації в галузі охорони здоров'я, катастрофи та гуманітарні кризи, пов'язані з радіоядерними небезпеками і ризиками.

ВООЗ є членом Міжвідомчого комітету з радіологічних та ядерних надзвичайних ситуацій (IACARNE) (80), до складу якого входять близько 20 міжнародних організацій. Комітет забезпечує механізм координації міжнародних заходів щодо готовності та реагування під керівництвом Міжнародного агентства з атомної енергії (МАГАТЕ) (81). У разі виникнення надзвичайної ситуації ВООЗ зв'язується з МАГАТЕ для перевірки повідомлення про надзвичайну ситуацію, отримання додаткової інформації про ступінь і масштаби надзвичайної ситуації та потенційні ризики, які вона може становити для здоров'я людей і навколишнього середовища. За допомогою захищених каналів зв'язку МАГАТЕ інформує членів IACARNE та держави-члени про оновлену інформацію про аварійний статус і прогноз, про метеорологічну ситуацію та наслідки для транспорту і торгівлі, а також іншу відповідну інформацію. Організації-члени IACARNE, згідно з їхніми відповідними мандатами, координуватимуть свої дії та надаватимуть послідовне консультування своїх відповідних держав-членів щодо невідкладних захисних заходів, викладених у міжнародних стандартах і керівництвах з безпеки (82).

10.3 Поняття операцій

Розробка концепції операцій є життєво важливою для управління запасами. Вона розробляється спільно зацікавленими сторонами, які беруть участь у реагуванні на надзвичайні ситуації, і затверджується національними органами влади. Концепція операцій описує умови, за яких будуть використовуватися запаси, загальну стратегію і цілі їх використання, способи управління ними та їх утримання, а також процес, за допомогою якого можна звернутися за міжнародною допомогою.

Створення запасу: концепція операцій повинна містити деталі щодо створення запасу, в т.ч:

- обсяг, структура та розмір запасу відповідно до оперативних припущень;
- управління закупівлями та контрактами (включаючи ротацію поставок, допомогу в надзвичайних ситуаціях, забезпечення якості та управління запасами під керівництвом постачальника на випадок різкого збільшення попиту); та
- вибір місць і об'єктів для зберігання запасів відповідно до ресурсів, міркувань безпеки та вимог безпеки.

Управління запасами: концепція операцій повинна містити детальну інформацію щодо:

- управління запасами, включаючи періодичний перегляд, забезпечення якості, контроль якості, оцінку та оновлення запасів; умови зберігання, відстеження, обслуговування та ротацію запасів; поповнення запасів після їх використання в надзвичайних ситуаціях;
- протоколи на випадок надзвичайних ситуацій, включаючи механізм комунікації, детальну інформацію (хто, коли, як) щодо запитів на використання запасів, а також кроки для затвердження запиту, розгортання та реалізації;
- кадрові вимоги, включаючи склад команди та професійну кваліфікацію, ролі та обов'язки, а також підготовку польової групи, яка буде задіяна в надзвичайній ситуації;
- інтеграція процедур використання запасів у загальні місцеві, регіональні та міжнародні плани реагування на надзвичайні ситуації; та
- забезпечення необхідної підготовки польових бригад, які будуть розгорнуті в аварійних ситуаціях, та медичних фахівців, які надаватимуть допомогу при радіаційних ураженнях.

10.4 Вартість, джерело поставок, виділення ресурсів та управління

Створення національного запасу може потребувати значних початкових витрат, а його підтримка вимагає надійних, стабільних джерел фармацевтичних препаратів, витратних матеріалів та обладнання, а також залучення фінансових і людських ресурсів. Перелічені нижче елементи слід ретельно враховувати при плануванні національного запасу ВМП та медичних засобів для клінічного лікування радіаційних уражень.

Витрати:

- закупівля лікарських засобів, витратних матеріалів та обладнання;
- створення та функціонування системи управління запасами для відстеження, підтримання та ротації запасів з метою запобігання простроченню терміну придатності; транспортування та зберігання лікарських засобів, витратних матеріалів та обладнання;
- укомплектування штату та відповідна підготовка, включаючи участь у навчаннях на випадок надзвичайних ситуацій; та

- поповнення запасів після закінчення терміну придатності або використання в надзвичайних ситуаціях.

Джерело постачання:

- визначення та оцінка численних джерел постачання для фармацевтичних препаратів, витратних матеріалів та обладнання;
- угоди про закупівлю та домовленості про допомогу під час надзвичайної ситуації, ротація продукції в запасі та можливе забезпечення зберігання та складу;
- плани дій у надзвичайних ситуаціях на випадок потенційних проблем, таких як збій у постачанні, переїзд виробника або виробничі помилки, а також механізми їх запобігання; та можливе використання запасів, керованих постачальником, для подій, які потребують додаткового попиту на фармацевтичні препарати, витратні матеріали та обладнання.

Виділення та управління ресурсами:

- початкове виділення ресурсів на закупівлю лікарських засобів, витратних матеріалів та обладнання; на підготовку складських приміщень; на укомплектування та навчання персоналу; та на розробку та функціонування системи управління запасами; та
- постійне виділення ресурсів на ротацію запасів, обслуговування системи, експлуатацію об'єктів, утримання персоналу та експертів, а також участь у навчаннях на випадок надзвичайних ситуацій.

Країни та організації застосовують різні підходи до створення та управління запасами товарів медичного призначення.

Ці приклади слід використовувати лише для ознайомлення, оскільки кожна національна програма створення запасів розробляється з урахуванням конкретних потреб та умов країни.

10.5 Підходи до управління запасами

Для управління запасами та доступу до них використовувалися різні підходи.

Фізична інвентаризація

Фізична інвентаризація – це те, що пропонує поставки різними способами, зокрема:

- закупівля продуктів для зберігання на складах стратегічного національного запасу і вилучення з нього після закінчення терміну придатності, якщо тільки вони не були модифіковані з метою перевищення початкового терміну придатності в рамках програми подовження терміну придатності. У такий спосіб зберігається низка продуктів, що входять до складу запасів на випадок радіаційних надзвичайних ситуацій (наприклад, реагенти для дезактивації) (83). Невеликі оперативні запаси основних фармацевтичних препаратів («тактичні запаси») можуть бути створені в ключових медичних установах для забезпечення швидкого доступу протягом декількох днів, поки не будуть доставлені поставки зі стратегічних запасів;

- перепрофілювання деяких продуктів для лікування радіаційних уражень, що дозволяє підтримувати надлишок продуктів на комерційному ринку, з перевагою значної економії коштів на розробку та закупівлю;

- інвентаризація, керована постачальником, яка дозволяє зберігати продукт на майданчику постачальника, де він регулярно ретується, щоб уникнути прострочення (84); і

- керовані користувачем запаси «фондова бульбашка» - стратегія, яка використовується, наприклад, у США для доступу до мієлоїдних цитокінів, схвалених для лікування гемопоетичного синдрому гострої променевої хвороби. У такій системі (яку також називають «передовим розгортанням») препарат зберігається в лікарні, аптеці або на борту автомобіля швидкої допомоги (85). Це важливий, економічний підхід для препаратів, які повинні бути швидко доставлені після опромінення, а також пропонує вирішення проблеми закінчення терміну придатності препарату, що важливо для дорогих, короткострокових цитокінів (факторів росту), які використовуються в гематології.

Віртуальна інвентаризація

Віртуальний запас - це узгоджена кількість медичного виробу, яку виробники або постачальники резервують для екстреного розподілу за запитом. Такий запас вимагає формальних домовленостей і процедур для запиту і розгортання в надзвичайних ситуаціях. Досвід створення запасів вакцин показує, що такий підхід може бути доцільним для певних медичних виробів (5). Короткостроковий кредит Національні запаси можуть бути створені як відносно невеликий ресурс; однак національні запаси можуть бути швидко вичерпані у відповідь на надзвичайну ситуацію, коли велика кількість людей потребує лікування, або постраждалі особи потребують тривалого лікування, і поповнення запасів може зайняти час. Така ситуація спостерігалася в багатьох країнах під час нещодавньої відповіді на пандемію COVID-19. Оскільки радіаційні та ядерні аварійні ситуації трапляються відносно рідко, а ліки в національному запасі повинні бути замінені після закінчення терміну придатності, було б нерозумним рекомендувати створення великого національного запасу. Натомість укладання угод з іншими країнами про обмін медичними продуктами під час надзвичайної ситуації може бути практичним рішенням для забезпечення громадської безпеки. Таку домовленість можна уявити як «короткострокову позику». Таким чином, у відповідь на надзвичайну ситуацію одна країна може запозичити продукцію з національних запасів іншої країни, домовившись, що ліки в тій же кількості та такій самій якості будуть повернуті якомога швидше. Наприклад, такі угоди були розроблені між Канадою та США та між Мексикою та США у 2021 році, з двосторонніми угодами, які дозволяють «позичити» Канаді та Мексиці 4 мільйони доз вакцини проти COVID-19 (86).

11.0 Дослідження медичних контрзаходів для клінічного лікування променевих ушкоджень

11.1 Дослідницька терапія

Фундаментальні та прикладні науковці визначають нові клітинні та молекулярні шляхи, які можуть бути використані в нових методах лікування, і досягають технічного прогресу, що може призвести до створення нових продуктів для використання під час радіаційної надзвичайної ситуації. У цьому розділі розглядаються нові технології та лікарські препарати, включаючи потенційне перепрофілювання продуктів, раніше схвалених для інших показань.

НОРО

Хімічна назва: 3,4,3-(LI-1,2-гідроксипіридинонат), 3,4,3-(LI-1,2-НОРО)

Показання: Декорпорація радіонуклідів шляхом комплексоутворення (порівняно з ДТРА)

НОРО - це експериментальний октадентатний хелатор (гідроксипіридинонатна сполука), який, як було доведено, є ефективним і безпечним агентом для декорпування актиноїдів у гризунів. НОРО можна вводити перорально, він є сильнішим, ніж Ca ДТРА, і викликав незначну токсичність у дослідженні на гризунах (87). Було також показано, що він декорпує Pu і Am з гризунів, навіть якщо їх вводити через 5 днів після контакту (88).

Легеневі сурфактанти

Контекст: Лікування ураження легень після опромінення шляхом інгаляції

Хімічна назва: 1,2-дипальмітоїл-sn-гліцеро-3-фосфохолін, люцинактант

Показання: На додаток до використання декорпуруючих агентів для видалення радіонуклідів, які вже досягли циркуляції, існує також інтерес до використання легневих поверхнево-активних речовин, які застосовуються в клінічній практиці, для видалення твердих радіонуклідів, які можуть осідати в легенях під час інгаляції. Наприклад, люцинактант, профілактичний терапевтичний засіб, який вводять інтратрахеально недоношеним немовлятам із ризиком неонатального респіраторного дистрес-синдрому, вивчали для пом'якшення радіаційного ураження легень. Препарат зберіг функцію легень (89) і значно підвищив виживаність мишей з радіаційним ураженням легень (90).

Побічні ефекти: Побічні реакції при застосуванні цього препарату пов'язані в основному з прийомом і включають рефлюкс ендотрахеальної трубки, блідість, обструкцію ендотрахеальної трубки, десатурацію кисню та брадикардію, що може потребувати припинення дозування. Люцинактант слід вводити лише клініцистом або під його наглядом, який має досвід інтубації та штучної вентиляції легень. Оскільки препарат використовується при неонатальному респіраторному дистрес-синдромі (90), його можна безпечно використовувати як радіаційний МСМ як для дітей, так і для дорослих.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

Контекст: Профілактика та лікування відстрочених наслідків гострого опромінення

Хімічні назви: 1-[(2С)-3-меркапто-2-метилпропіоніл]-L-пролін; (2С)-1-[(2С)-6-аміно-2-[(1С)-1- карбокси-3-фенілпропіл]аміно}гексаноіл]піролідин-2-карбонова кислота; (3S)-2-L-аланіл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонова кислота; каптоприл.

Показання: Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту - це препарати для перорального введення, які зазвичай використовуються для лікування гіпертонії та серцевої недостатності. Також було показано, що вони покращують виживаність у кількох моделях радіаційних ушкоджень, включаючи дослідження на тваринах і людях *in vivo* (91, 92). Механізм їх дії в доклінічних дослідженнях відстрочених наслідків гострого радіаційного опромінення як легенів, так і нирок свідчить про ефект, окрім антигіпертензивного ефекту (92). Широке використання цих інгібіторів для лікування високого кров'яного тиску призвело до отримання великої кількості даних щодо педіатричних, дорослих і пацієнтів похилого віку, і їхній вплив на радіаційне ураження виходить за межі їх впливу на артеріальний тиск (93). Ще одна перевага цих продуктів полягає в тому, що вони можуть значно збільшити виживаність, навіть якщо їх застосовувати через кілька тижнів після контакту (92). Їх ефективність також була помічена у людей, які отримували препарат після впливу радіації. Аналіз даних клінічних випробувань показав, що каптоприл зменшує ураження нирок і легенів у пацієнтів, які пересадили кістковий мозок після опромінення.(94).

Побічні ефекти: Частими побічними ефектами є головний біль, запаморочення, артеріальна гіпотензія, слабкість, сонливість, кашель, діарея та шкірний висип. Рідкісні побічні ефекти включають ненормальне відчуття смаку, гіперкаліємію, ниркову недостатність і вроджені дефекти. (Тому його не слід застосовувати під час вагітності.) Враховуючи хороший профіль безпеки, низьку вартість, широку доступність і потенційне використання не за призначенням для цього класу препаратів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту можуть використовуватися в екстрених ситуаціях у рутинній практиці ліки.

Засоби, що стимулюють еритропоез

Контекст: Лікування анемії після впливу іонізуючого випромінювання. Механізм дії агентів, що стимулюють еритропоез, свідчить про те, що вони можуть бути корисними для людей, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, хоча істотного ефекту ще не було продемонстровано.

Хімічна формула білка: $C_{815}H_{1317}N_{233}O_{241}S_5$

Показання: Агенти, що стимулюють еритропоез, не були схвалені Управлінням з харчових продуктів і медикаментів США для використання в радіологічних інцидентах. Однак їх застосовували в комбінації з іншими цитокінами людям, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання (7). Оскільки вони не застосовувалися як монопрепарат людям, які зазнали опромінення,

глобальний консенсус дав слабкі рекомендації щодо їх використання, щоб уникнути переливання крові людям, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, що призведе або може призвести до пошкодження кровотворення (61). Доклінічні дані свідчать про те, що використання препаратів, спрямованих на еритроїдні клітини-попередники, може покращити виживаність, сприяючи відновленню еритропоезу. Ця ідея підтверджується результатами досліджень на опромінених гризунах, яким вводили екзогенний еритропоетин, і на приматах після введення еритропоетину з іншими цитокінами (95).

Спосіб застосування: Осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання, можна лікувати засобом, що стимулює еритропоез, якщо рівень гемоглобіну становить <10 г/дл, але лише якщо швидкість зниження гемоглобіну, ймовірно, вимагатиме переливання еритроцитів. Мета полягає в зниженні ризику алоїмунізації та інших ризиків переливання еритроцитів. Дозу слід зменшити або припинити, якщо рівень гемоглобіну становить >10 г/дл.

Застосування цих препаратів передбачає їх використання у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. Початкова доза епоетину-а становить 50-100 одиниць/кг маси тіла один раз на тиждень (96) або 10 000-20 000 одиниць через тиждень (97). Початкова доза дарбепоетину-а становить 0,45 мкг/кг 1 раз на 4 тижні, 0,45 мкг/кг 1 раз на тиждень або 0,75 мкг/кг 1 раз на 2 тижні. Дози <1500 до $\geq 90\ 000$ одиниць епоетину-а на тиждень можна перетворити на дози дарбепоетину-а 6,25-200 мкг/тиждень.

Побічні ефекти: Терапія засобами, що стимулюють еритропоез, може спричинити артеріальну гіпертензію, головний біль та ознаки та симптоми, схожі на грип. Артеріальна гіпертензія може бути важкою, що призводить до енцефалопатії та судом (98). Ризик артеріальної гіпертензії можна зменшити, регулюючи дозу фактора, що стимулює еритропоез, щоб повільно підвищити гематокрит до 30-35%. Інші побічні ефекти, які виникають у $>10\%$ випадків, включають набряк, біль у животі, задишку та кашель.

11.2 Лікування стовбуровими клітинами та біобанкінг

Іонізуюче випромінювання змінює диференціацію та проліферацію стовбурових клітин і клітин-попередників, індукує апоптоз стовбурових клітин і змінює допоміжні клітини та їхні продукти в локальному мікрооточенні (99, 100). Регенерація тканин і подальше відновлення після променевого ураження вимагають, щоб стовбурові клітини були радіорезистентними, щоб впоратися з цими токсичними ефектами (101, 102). Після опромінення, яке мало серйозні наслідки для гемопоетичних стовбурових і прогеніторних клітин, введення алогенних або неопромінених аутологічних стовбурових клітин ефективно пом'якшувало гемопоетичні ушкодження після того, як цитокінова і підтримуюча терапія виявилася неефективною (103).

Застосування терапії трансплантації стовбурових клітин вимагає відповідного законодавства, правил і процедур для вирішення широкого спектру питань,

пов'язаних з розвитком біобанків біологічних зразків людини (104). Хоча біобанкінг не є предметом розгляду в цьому документі, два види лікування стовбуровими клітинами - це трансплантація гемопоетичних і мезенхімальних стовбурових клітин (Блок 2).

Блок 2. Терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами

Шкірна реакція на опромінення іонізуючим випромінюванням дуже варіабельна. Вона може нагадувати сонячний опік (наприклад, бета-опіки, що спостерігалися після аварії на Чорнобильській АЕС), а може зачіпати підшкірні тканини, викликаючи важкий м'язово-шкірний променевиї синдром (наприклад, випадкові маніпуляції з радіоактивним джерелом для рентгенографії на промисловому майданчику). Як гострі, так і хронічні травми включають нервово-судинний синдром, який викликає сильний, нестерпний біль. Традиційні (термічні та електричні) методи лікування опіків виявилися безуспішними. Хірургічне висічення з видаленням некротичних тканин (шкіра, м'язи, а в деяких випадках і кістки) з подальшою пересадкою шкіри, шкірними заміниками і, останнім часом, ротацією клаптів застосовуються з обмеженим успіхом. Інноваційна терапевтична стратегія яка поєднує класичну хірургічну операцію або пересадку шкірних ало- чи ауто трансплантатів з локальною трансплантацією мезенхімальних стовбурових клітин, була успішно застосована протягом останніх 20 років у обмеженої кількості пацієнтів (16). Цей підхід полегшив нестерпний біль і покращив якість життя пацієнтів. Такий метод потребує досвідченого пластичного хірурга та доступу до відділень клітинної терапії.

Підсумки

Запаси повинні відображати національний профіль ризику і бути відповідного розміру згідно сценаріїв, для яких ці запаси, ймовірно, будуть використовуватися. Як правило, національний запас на випадок радіаційних надзвичайних ситуацій включає конкретні фармацевтичні препарати, засоби індивідуального захисту (ЗІЗ) і спеціальні пристрої, в той час як сфера застосування цієї публікації обмежується лише фармацевтичними препаратами.

Фармацевтичні елементи запасу на випадок радіаційних аварій - це медичні засоби, необхідні в надзвичайних ситуаціях, пов'язаних із зовнішнім і внутрішнім надмірним опроміненням іонізуючим випромінюванням, для запобігання/зменшення потенційного опромінення або для управління медичними наслідками опромінення, яке вже відбулося. Зазвичай вони включають таблетки КІ, декорпоративи, алкілюючі агенти, цитокіни та фактори росту, протиблювотні, протидіарейні та протимікробні засоби.

Належне управління запасами включає в себе офіційні правила і процедури для обслуговування, зберігання, пакування, відпуску та відновлення запасів. Контроль запасів вимагає, щоб лікарські засоби та витратні матеріали вилучалися після закінчення терміну їх придатності. Забезпечення запасів вимагає фінансових зобов'язань щодо їх підтримки в постійній готовності та оперативного поповнення.

Функціональний запас вимагає концепції операцій, яка описує умови, за яких запас буде використовуватися, а також загальну стратегію і цілі його використання.

Як провідна міжнародна організація в галузі охорони здоров'я, що має повноваження і відповідальність за надання допомоги в разі радіаційно-ядерних аварійних ситуацій, ВООЗ надає консультації та рекомендації щодо створення запасів і може допомогти в закупівлі або обміні елементами запасів між країнами. Досвід ВООЗ у створенні запасів вакцин та інших товарів, а також механізмів обміну ними може бути використаний при створенні національних запасів на випадок радіаційних аварійних ситуацій. Глобальна експертна мережа ВООЗ REMPAN є важливим активом Організації для здійснення її роботи з надання технічних рекомендацій та інструментів для реагування, проведення заходів з розбудови потенціалу через освіту та навчання, а також сприяння міжнародному співробітництву та обміну інформацією між членами мережі та професійною спільнотою в галузі радіаційної медицини.

Координація місцевих, національних і міжнародних заходів реагування має важливе значення для узгодженого реагування на радіаційні аварійні ситуації. Як член IACRNE і світовий лідер у галузі охорони здоров'я, ВООЗ надає консультації та забезпечує доступ до медикаментів і медичних послуг для країн, які розвивають національний потенціал для забезпечення готовності та реагування на радіаційні аварійні ситуації.

Нові рецептури стандартних методів лікування, нові терапевтичні засоби, перепрофільовані препарати і рецептури, лікування стовбуровими клітинами і нові процедури видалення внутрішніх забруднень з часом стануть комерційно доступними. їх слід розглядати для майбутнього використання в національних запасах.

Список використаної літератури до National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice World Health Organization 2023

1. International Health Regulations (2005), 3rd edition. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241580496>).
2. WHA74.7. Strengthening WHO preparedness for and response to health emergencies. Seventy-Fourth World Health Assembly, Agenda item 17.3. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA74/A74_R7-en.pdf).
3. Pezzoli L, Oral Cholera Vaccine Working Group of the Global Task Force on Colera Control. Global oral cholera vaccine use, 2013–2018. *Vaccine*. 2020;38(Suppl 1):A132–40 (doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.086).
4. Eccleston-Turner M, Upton H. International collaboration to ensure equitable access to vaccines for COVID-19: The ACT-Accelerator and the COVAX Facility. *Milbank Q*. 2021;99(2):426–49 (doi:10.1111/1468-0009.12503).
5. Yen C, Hyde TB, Costa AJ, Fernandez K, Tam JS, Hugonnet S et al. The development of global vaccine stockpiles. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(3):340–7 (doi: 10.1016/S1473-3099(14)70999-5).

6. Development of stockpiles for radiation emergencies. Report of the Radio-Nuclear Working Group. Geneva: World Health Organization; 2007 (<https://www.who.int/publications/m/item/development-of-stockpilesfor-radiation-emergencies>).
7. Gourmelon P, Benderitter M, Bertho JM, Huet C, Gorin NC, De Revel P. European consensus on the medical management of acute radiation syndrome and analysis of the radiation accidents in Belgium and Senegal. *Health Phys.* 2010;98(6):825–32 (doi: 10.1097/HP.0b013e3181ce64d4).
8. Guo M, Dong Z, Qiao J, Yu C, Sun Q, Hu K et al. Severe acute radiation syndrome: Treatment of a lethally ⁶⁰Co-source irradiated accident victim in China with HLA-mismatched peripheral blood stem cell transplantation and mesenchymal stem cells. *J Radiat Res.* 2014;55(2):205–9 (doi:10.1093/jrr/rrt102).
9. Sugarman SL, Findley WM, Toohey RE, Dainiak N. Rapid response, dose assessment, and clinical management of a plutonium-contaminated puncture wound. *Health Phys.* 2018;115(1):57–64 (doi:10.1097/HP.0000000000000821).
10. Tatsuzaki H, Tominaga T, Kim E, Watanabe S, Tsutsumi Y, Sagara M et al. An accident of internal contamination with plutonium and americium at a nuclear facility in Japan: A preliminary report and the possibility of DTPA administration adding to the diagnosis. *Radiat Prot Dosimetry.* 2018;182(1):98–103 (doi: 10.1093/rpd/ncy145).
11. Benderitter M, Herrera-Reyes E, Gigov Y, Souleau B, Huet C, Tromprier F et al. Hematopoietic recovery using multi-cytokine therapy in 8 patients presenting radiation-induced myelosuppression after radiological accidents. *Radiat Res.* 2021;196(6):668–79 (doi:10.1667/RADE-21-00169.1).
12. Yamashita S, Takamura N. Post-crisis efforts towards recovery and resilience after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(8):700–7 (doi: 10.1093/jjco/hyv076).
13. Fact sheet. Ionizing radiation, health effects and protective measures. Geneva: World Health Organization; 2016 (www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ionizing-radiation-health-effects-and-protective-measures).
14. European Blood and Marrow Transplant Group. Therapeutical management – European approach for the medical management of mass radiation exposure; 2018. (<https://www.ebmt.org/sites/default/files/2018-03/EBMT%20Nuclear%20Accident%20Committee%20Pocket%20Guide%202017.pdf>).
15. 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):1037–51 (doi: 10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00015).
16. Benderitter M, Gourmelon P, Bey E, Chapel A, Clairand I, Prat M et al. New emerging concepts in the medical management of local radiation injury. *Health Phys.* 2010;98(6):851–7 (doi: 10.1097/HP.0b013e3181c9f79a).
17. Nakamura N. Mechanisms of radiation carcinogenesis: What is really induced? *Radiat Prot Dosimetry.* 2022;198(13–15):1090–7 (doi:10.1093/rpd/ncac063).
18. Akashi M, Maekawa K. Medical management of heavily exposed victims: an experience at the Tokaimura criticality accident. *J Radiol Prot.* 2021;41(4):S391-S405 (doi:10.1088/1361-6498/ac270d).
19. Sources and Effects of Ionizing Radiation 2008 Report. Volume II, Annex D: Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. New York City (NY): United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; 2008 (https://www.unscear.org/unscear/en/publications/2008_2.html).
20. The radiological accident in Goiânia. Vienna: International Atomic Energy Agency; 1988 (http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub815_web.pdf).

21. McFee RB, Leikin JB. Death by polonium-210: Lessons learned from the murder of former Soviet spy Alexander Litvinenko. *Semi Diagn Pathol.* 2009;26(1):61–7 (doi:10.1053/j.semdp.2008.12.003).
22. Coleman CN, Knebel AR, Hick JL, Weinstock DM, Casagrande R, Caro JJ et al. Scarce resources for nuclear detonation: Project overview and challenges. *Disaster Med Public Health Prep.* 2011;5(Suppl 1):S13–9 (doi: 10.1001/dmp.2011.15).
23. Rump A, Stricklin D, Lamkowski A, Eder S, Abend M, Port M. Analysis of the antidote requirements and outcomes of different radionuclide decorporation strategies for a “dirty bomb” attack. *Am J Disaster Med.* 2017;12(4):227–41 (doi:10.5055/ajdm.2017.0276).
24. Evaluation of data on thyroid cancer in regions affected by the Chernobyl accident. A white paper to guide the Scientific Committee’s future programme of work. New York City (NY): United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; 2018.(https://www.unscear.org/unscear/uploads/documents/publications/Chernobyl_WP_2017.pdf)
25. National planning scenarios, version 21.3 2006 final draft. Created for use in national, federal, state, and local homeland security preparedness activities. March 2006. Memphis (TN); Department of Homeland Security; 2010 (<https://publicintelligence.net/national-planning-scenariosversion-21-3-2006-final-draft/>).
26. Improvised nuclear device response and recovery: Communicating in the immediate aftermath. Washington DC: Federal Emergency Management Agency; 2013 (<https://www.samhsa.gov/resource/dbhis/improvised-nuclear-device-responserecovery-communicating-immediate-aftermath>).
27. PAG manual: Protective action guides and planning guides for radiological incidents. Washington DC: Radiation Protection Division, Office of Radiation and Indoor Air; 2017 (https://www.epa.gov/sites/default/files/2017-01/documents/epa_pag_manual_final_revisions_01-11-2017_cover_disclaimer_8.pdf).
28. Radiological dispersal device (RDD) response guidance planning for the first 100 minutes. Report and video. Washington DC: Department of Homeland Security; 2017 (<https://www.dhs.gov/publication/st-frg-rdd-response-guidanceplanning-first-100-minutes>).
29. Simon SL, Bouville A, Melo D, Beck HL, Weinstock RM. Acute and chronic intakes of fallout radionuclides by Marshallese from nuclear weapons testing at Bikini and Enewetak and related internal radiation doses. *Health Phys.* 2010;99(2):157–200 (doi: 10.1097/HP.0b013e3181dc4e51).
30. Mettler FA Jr, Upton AC. Medical effects of ionizing radiation. 2nd edition. Philadelphia (PA): Saunders; 2008 (ISBN: 10:0721602002).
31. US National Planning Scenario #11. Washington DC: Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response, US Department of Health and Human Services; 2015 (<https://www.phe.gov/Preparedness/planning/playbooks/rdd/Pages/scenario.aspx>).
32. Goans RE, Holloway EC, Berger ME, Ricks RC. Early dose assessment in criticality accidents. *Health Phys.* 2001;81(4):446–9 (doi:10.1097/00004032-200110000-00009).
33. Port M, Haupt J, Ostheim P, Majewski M, Combs SE, Atkinson M et al. Software tools for the evaluation of clinical signs and symptoms in the medical management of acute radiation syndrome – A fiveyear experience. *Health Phys.* 2021;120(4):400–9 (doi: 10.109/HP.0000000000001353).
34. Fliedner TM, Powles R, Sirohi B, Niederwieser D, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Nuclear Accident Committee (NAC). Radiologic and nuclear events: The METREPOL severity of effect grading system. *Blood.* 2008;111(12):5757–8 (doi: 10.1182/blood-2008-04-150243).
35. Iodine thyroid blocking: Guidelines for use in planning for and responding to radiological and nuclear emergencies. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789241550185>).

36. International Atomic Energy Agency, International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies, Pan American Health Organization. Medical management of persons internally contaminated with radionuclides in a nuclear or radiological emergency: A manual for medical personnel. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2018 (https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/EPR-Contamination_web.pdf).

37. Guidance for Federal Agencies and State and Local Governments: potassium iodide tablets shelf life extension. Washington DC: US Department of Health and Human Services; 2004 (<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm080549.pdf>).

38. BARDA supports development of oral radiation drug. Washington DC: US Department of Health and Human Services; 2011 (https://markets.financialcontent.com/stocks/news/read/19584507/barda_supports_development_of_oral_radiation_drug).

39. Rump A, Stricklin D, Lamkowski A, Eder S, Abend M, Port M. The impact of time on decorporation efficacy after a “dirty bomb” attack studied by simulation. *Drug Res (Stuttg)*. 2016;66(11):607–13 (doi: 10.1055/s-0042-112809).

40. Melo DR, Lipsztein JL, Leggett R, Bertelli L, Guilmette R. Efficacy of Prussian blue on ¹³⁷Cs decorporation therapy. *Health Phys*. 2014;106(5):592–7 (doi:10.1097/HP.0000000000000035).

41. Melo DR, Lipsztein JL, Oliveira CAN, Lundgren DL, Muggenburg BA, Guilmette RA. Prussian blue decorporation of ¹³⁷Cs in humans and beagle dogs. *Radiat Prot Dosim*. 1998;79(1-4):473–6 (doi: 10.1097/00004032-199608000-00010).

42. Yang Y, Brownell C, Sadrieh N, May J, Del A. Quantitative measurement of cyanide released from Prussian blue. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45(7):776–81 (doi: 10.1080/15563650601181562).

43. Mohammad A, Yang Y, Khan MA, Faustino PJ. Long-term stability study of Prussian blue – A quality assessment of water content and cyanide release. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(2):1–6 (doi:10.3109/15563650.2014.998337).

44. Mohammad A, Yang Y, Khan MA, Faustino PJ. A long-term stability study of Prussian blue: A quality assessment of water content and cesium binding. *J Pharm Biomed Anal*. 2015;103:85-90 (doi:10.1016/j.jpba.2014.10.030).

45. Huckle JE, Sadgrove MP, Pacyniak E, Leed MG, Weber WM, Doyle-Eisele M et al. Orally administered DTPA di-ethyl ester for decorporation for ²⁴¹Am in dogs: Assessment of safety and efficacy in an inhalation-contamination model. *Int J Radiat Biol*. 2015;91(7):568–75 (doi:10.3109/09553002.2015.1043753).

46. Shankar GN, Potharaju S, Green CE. Evaluating the toxicity of novel Zn-DTPA tablet formulation in dogs and rats. *Drug Dev Res*. 2014;75(1):37–46 (doi: 10.1002/ddr.21165).

47. Highlights of prescribing information: Pentetate zinc trisodium injection. Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration; 2013 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021751s008lbl.pdf).

48. NCRP Report No. 065 – Management of persons accidentally contaminated with radionuclides (1980). Bethesda (MD): National Council on Radiation Protection; 1980 (<https://ncrponline.org/shop/reports/report-no-065-managementof-persons-accidentally-contaminated-withradionuclides-1980/>).

49. Pentetate calcium trisodium injection 1000 mg. Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration; 2004 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021749s008lbl.pdf).

50. Tominaga T, Shimomura S, Tanosaki S, Kobayashi N, Ikeda T, Yamamoto T et al. Effects of the chelating agent DTPA on naturally accumulating metals in the body. *Toxicol Lett*. 2021;350:283–91 (doi: 10.1016/j.toxlet.2021.08.001).

51. Ohmachi Y, Imamura T, Ikeda M, Shishikura E, Kim E, Kurihara O et al. Sodium bicarbonate protects uranium-induced acute nephrotoxicity through uranium-decorporation by urinary alkalization in rats. *J Toxicol Pathol.* 2015;28(2):65–71 (doi:10.1293/tox.2014-0041).
52. Naorungroj T, Neto AS, Fujii T, Jude B, Udy A, Bellomo R. Stability of bicarbonate in normal saline: A technical report. *Crit Care Resusc.* 2020;22(1):83–5 (10.51893/2020.1.tn2).
53. Baranov AE, Gus'kova AK, Protasova TG. [Experience in treating the victims of the accident at the Chernobyl atomic electric power station and the immediate disease outcomes]. *Med Radiol (Mosk).* 1991;36(3):29–32 (PMID: 2017002).
54. Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med.* 2006;354(19):2034–45 (doi: 10.1056/NEJMra052706).
55. Dainiak N. Rationale and recommendations for treatment of radiation injury with cytokines. *Health Phys.* 2010;98(6):838–42 (doi: 10.1097/HP.0b013e3181b3fce5).
56. Dainiak N. Medical management of acute radiation syndrome and associated infections in a highcasualty incident. *J Radiat Res.* 2018;59:ii54–64 (doi: 10.1093/jrr/rry004).
57. Product development under the animal rule. Guidance for industry. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research; 2015 (<https://www.fda.gov/media/88625/download>).
58. DiCarlo AL, Horta ZP, Aldrich JT, Jakubowski AA, Skinner WK, Case CM. Use of growth factors and other cytokines for treatment of injuries during a radiation public health emergency. *Radiat Res.* 2019;192(1):99–120 (doi: 10.1667/rr15363.1).
59. Romiplostim 2021. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2021 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125268s167lbl.pdf).
60. Peslak SA, Wenger J, Bemis JC, Kingsley PD, Koniski AD, McGrath KE et al. EPO-mediated expansion of late-stage erythroid progenitors in the bone marrow initiates recovery from sublethal radiation stress. *Blood.* 2012;120(12):2501–11 (doi: 10.1182/blood-2011-11-394304).
61. Dainiak N, Gent RN, Carr Z, Schneider R, Bader J, Buglova E et al. First global consensus for evidencebased management of the hematopoietic syndrome resulting from exposure to ionizing radiation. *Disaster Med Public Health Prep.* 2011;5(3):202–12 (doi: 10.1001/dmp.2011.68).
62. Dainiak N, Ricks RC. The evolving role of haematopoietic cell transplantation in radiation injury: Potentials and limitations. *BJR.* 2005;27(Suppl):169–74 (doi:10.1259/bjr/31003240).
63. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood.* 1993;81(10):2496–502 (PMID: 8490166).
64. Markovic U, Colarossi C, Iuppa A, Scire P, Gorgone A, Galbo F et al. Splenic rupture following lenograstim in post-autologous stem cell transplantation treated with emergency open splenectomy: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 2022;50(5) (doi: 10.1177/03000605221095504).
65. Drug approval package. Neulasta (Pegfilgrastim) injection. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2019 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/125031_0000_NeulastaTOC.cfm).
66. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3199–212 (doi: 10.1200/JCO.2015.62.3488).
67. Antman KS, Griffin JD, Elias A, Socinski MA, Ryan L, Cannistra SA et al. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced myelosuppression. *N Engl J Med.* 1988;319(10):593–8 (doi: 10.1056/nejm198809083191001).

68. Johnson ML, Grimwood RE. Leukocyte colonystimulating factors. A review of associated neutrophilic dermatoses and vasculitides. *Arch Dermatol.* 1994;130(1):77–81 (doi:10.1001/archderm.130.1.77).
69. MacVittie TJ, Farese AM, Parker GA, Jackson W 3rd, Booth C, Tudor GL et al. The gastrointestinal subsyndrome of the acute radiation syndrome in rhesus macaques: A systematic review of the lethal dose-response relationship with and without medical management. *Health Phys.* 2019;116(3):305–38 (doi: 10.1097/hp.0000000000000903).
70. Dainiak N, Gent RN, Carr Z, Schneider R, Bader J, Buglova E et al. Literature review and global consensus on management of acute radiation syndrome affecting nonhematopoietic organ systems. *Disaster Med Public Health Prep.* 2011;5(3):183–201 (doi: 10.1001/dmp.2011.73).
71. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA et al. Antiemetics: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2782–97 (doi:10.1200/JCO.20.01296).
72. Loperamide package insert. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration, Drugs.com; 2016 (<https://www.drugs.com/pro/>).
73. Wald A. Treatment of irritable bowel syndrome in adults. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2011 (https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-irritable-bowel-syndrome-in-adults?source=related_link).
74. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56–93 (doi: 10.1093/cid/ciq147).
75. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 5):v252–6 (doi:10.1093/annonc/mdq196).
76. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/365237>).
77. Gianfredi V, Filia A, Rota MC, Croci R, Bellini L, Odone A et al. Vaccine procurement: A conceptual framework based on literature review. *Vaccines (Basel).* 2021;9(12):1434 (doi:10.3390/vaccines9121434).
78. WHO's response to the Ukraine crisis: Interim report, February to June 2022. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2022 (<https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2022-5897-456620-65580>).
79. Carr Z. WHO-REMPAN for global health security and strengthening preparedness and response to radiation emergencies. *Health Phys.* 2010;98(6):773–8 (doi: 10.1097/HP.0b013e3181bbc18b).
80. Coordination of inter-agency response. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2022 (<https://www.iaea.org/topics/international-arrangements>).
81. Joint radiation emergency management plan of the international organizations, emergency preparedness and response EPR-JPLAN. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2017 (<https://www.iaea.org/publications/11163/jointradiation-emergency-management-plan-of-theinternational-organizations>).
82. Preparedness and response for a nuclear or radiological emergency: Requirements (IAEA Safety Standards No. GS-R-2). Vienna: International Atomic Energy Agency; 2015 (https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1133_scr.pdf).
83. DiCarlo AL, Homer MJ, Coleman CN. United States medical preparedness for nuclear and radiological emergencies. *J Radiol Prot.* 2021;41(4) (doi: 10.1088/1361-6498/ac0d3f).
84. Hanfling D. Equipment, supplies, and pharmaceuticals: How much might it cost to achieve basic surge capacity? *Acad Emerg Med.* 2006;13(11):1232–7 (doi:10.1197/j.aem.2006.03.567).

85. Coleman CN, Hrdina C, Casagrande R, Cliffer KD, Mansoura MK, Nystrom S et al. User-managed inventory: An approach to forward-deployment of urgently needed medical countermeasures for mass-casualty and terrorism incidents. *Disaster Med Public Health Prep.* 2012;6(4):408–14 (doi:10.1001/dmp.2012.46a).
86. Smith-Schoenwalder C. US will loan millions of AstraZeneca doses to Mexico, Canada. *US News and World Report*, 18 March 2021 (<https://www.usnews.com/news/health-news/articles/2021-03-18/us-will-loan-millions-ofastrazeneca-doses-to-mexico-canada>).
87. Abergel RJ, Durbin PW, Kullgren B, Ebbe SN, Xu J, Chang PY, et al. Biomimetic actinide chelators: an update on the preclinical development of the orally active hydroxypyridonate decorporation agents 3,4,3-LI(1,2-HOPO) and 5-LIO(Me-3,2-HOPO). *Health Phys.* 2010;99(3):401–7 (doi:10.1097/HP.0b013e33181c21273).
88. Cassatt DR, Kaminski JM, Hatchett RJ, DiCarlo AL, Benjamin JM, Maidment BW. Medical countermeasures against nuclear threats: Radionuclide decorporation agents. *Radiat Res.* 2008;170(4):540–8 (doi: 10.1667/rr1485.1).
89. Christofidou-Solomidou M, Pietrofesa RA, Arguiri E, Koumenis C, Segal R. Radiation mitigating properties of intranasally administered KL4 surfactant in a murine model of radiation-induced lung damage. *Radiat Res.* 2017;188(5):491–504 (doi: 10.1667/RR14686.1).
90. DiCarlo AL, Cassatt DR, Dowling WE, Esker JL, Hewitt JA, Selivanova O et al. Challenges and benefits of repurposing products for use during a radiation public health emergency: Lessons learned from biological threats and other disease treatments. *Radiat Res.* 2018;190(6):659–76 (doi: 10.1667/RR15137.1).
91. Williams JP, Jackson IL, Shah JR, Czarniecki CW, Maidment BW, DiCarlo AL. Animal models and medical countermeasures development for radiation-induced lung damage: Report from an NIAID Workshop. *Radiat Res.* 2012;177(5):e0025–39 (doi: 10.1667/RR1880.1).
92. Cohen EP, Fish BL, Moulder JE. Clinically relevant doses of enalapril mitigate multiple organ radiation injury. *Radiat Res.* 2016;185(3):313–8 (doi: 10.1667/RR4243.S1).
93. Holecki M, Szewieczek J, Chudek J. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors beyond lowering blood pressure – Are they important for doctors? *Pharmacol Rep.* 2011;63(3):740–51 (doi:10.1016/S1734-1140(11)70586-2).
94. Cohen EP, Bedi M, Irving AA, Jacobs E, Tomic R, Klein J et al. Mitigation of late renal and pulmonary injury after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):292–6 (doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.081).
95. Drouet M, Delaunay C, Grenier N, Garrigou P, Mayol JF, Herodin F. Cytokines in combination to treat radiation-induced myelosuppression: Evaluation of SCF + glycosylated EPO + pegylated G-CSF as an emergency treatment in highly irradiated monkeys. *Haematologica.* 2008;93(3):465–6 (doi:10.3324/haematol.12183).
96. Berns JS. Treatment of anemia in nondialysis chronic kidney disease. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2021 (<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-anemia-in-nondialysis-chronic-kidney-disease>).
97. Provenzano R, Bhaduri S, Singh AK, PROMPT Study Group. Extended epoetin alfa dosing as maintenance treatment for the anemia of chronic kidney disease: The PROMPT study. *Clin Nephrol.* 2005;64(2):113–23 (doi: 10.5414/cnp64113).
98. Edmunds ME, Walls J, Tucker B, Baker LR, Tomson CR, Ward M et al. Seizures in haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4(12):1065–9.
99. Michaelidesová A, Konířová J, Bartůněk P, Zíková M. Effects of radiation therapy on neural stem cells. *Genes (Basel).* 2019;10(9) (doi:10.3390/genes10090640).

100. Shao L, Luo Y, Zhou D. Hematopoietic stem cell injury induced by ionizing radiation. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(9):1447–62 (doi:10.1089/ars.2013.5635).
101. Metcalfe C, Kljavin NM, Ybarra R, de Sauvage FJ. Lgr5+ stem cells are indispensable for radiation-induced intestinal regeneration. *Cell Stem Cell*. 2014;14(2):149–59 (doi:10.1016/j.stem.2013.11.008).
102. Scaramozza A, Park D, Kollu S, Beerman I, Sun X, Rossi DJ et al. Lineage tracing reveals a subset of reserve muscle stem cells capable of clonal expansion under stress. *Cell Stem Cell*. 2019;24(6):944–57. e5 (doi: 10.1016/J.STEM.2019.03.020).
103. Baranov A, Gale RP, Guskova A, Piatkin E, Selidovkin G, Muravyova L et al. Bone marrow transplantation after the Chernobyl nuclear accident. *N Engl J Med*. 1989;321(4):205–12 (doi: 10.1056/NEJM198907273210401).
104. Annaratone L, De Palma G, Bonizzi G, Sapino A, Botti G, Berrino E et al. Basic principles of biobanking: From biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Arch*. 2021;479(2):233–46 (doi: 10.1007/s00428-021-03151-0).

Список використаної літератури до Multiservice tactics, techniques, and procedures for treatment of nuclear and radiological casualties /S.L. Jones, K.J. Glueck, S.B. Jerabek, Ch.E.Potter. May 2014

REQUIRED PUBLICATIONS

These documents must be available to intended users of this publication.

This publication is available online at www.apd.army.mil.

ADRP 1-02, Terms and Military Symbols, 24 September 2013.

This publication is available online at <http://www.dtic.mil/doctrine>.

JP 1-02, Department of Defense Dictionary of Military and Associated Terms, 8 November 2010.

RELATED PUBLICATIONS

These documents contain relevant supplemental information.

NATO STANAGS

These documents are available online at <https://nsa.nato.int> (password required).

2083, Commanders' Guide on the Effects from Nuclear Radiation Exposure During War, Edition 7,

2 September 2009.

2461, NATO Handbook on the Medical Aspects of NBC Defensive Operations (Nuclear)—AMedP-6(C), Volume I, 18 February 2005.

2462, NATO Handbook on the Medical Aspects of NBC Defensive Operations (Biological)—AMedP6(C), Volume II, 11 May 2005.

2473, Commander's Guide to Radiation Exposures in Non-Article 5 Crisis Response Operations, Edition 2, 6 October 2004.

2474, Determination and Recording of Ionising Radiation Exposure for Medical Purposes, Edition 1,

21 May 2003.

2478, Medical Support Planning for Nuclear, Biological and Chemical Environments, Edition 1, 10 February 2006.

2827, Materials Handling in the Field, Edition 6, 22 April 2010.

2873, Concept of Operations of Medical Support in Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Environments—AMedP-7(D), Edition 4, 6 December 2007.

2879, Principles of Medical Policy in the Management of a Mass Casualty Situation, Edition 3, 7 September 1998.

2954, Training of Medical Personnel for NBC Defence Operations, Edition 2, 12 May 2006.

3204, Aeromedical Evacuation, Edition 7, 1 March 2007.

DEPARTMENT OF DEFENSE PUBLICATIONS

Department of Defense publications are available online at <http://www.dtic.mil/whs/directives/> and forms can be found at <http://www.dtic.mil/whs/directives/infomgt/forms/formsprogram.htm>.

Department of Veterans Affairs, Department of Defense, Clinical Practice Guidelines for Management of Post-Traumatic Stress, Version 2.0, 2010.

(http://www.healthquality.va.gov/Post_Traumatic_Stress_Disorder_PTSD.asp).

DODI 6055.08, Occupational Ionizing Radiation Protection Program, 15 December 2009.

DODI 6490.03, Deployment Health, Certified current as of 30 September 2011.

JOINT PUBLICATIONS

Most joint publications are available online at www.dtic.mil/doctrine/new_pubs/jointpub.htm.

JP 3-11, Operations in Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear (CBRN) Environments,

4 October 2013.

JP 4-02, Health Service Support, 26 July 2012.

MULTISERVICE PUBLICATIONS

Most multiservice doctrinal publications are available online at www.apd.army.mil.

ATP 3-11.37/MCWP 3-37.4/NTTP 3-11.29/AFTTP 3-2.44, Multiservice Tactics, Techniques, and Procedures for Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Reconnaissance and Surveillance, 25 March 2013.

ATP 4-02.84/MCRP 4-11.1C/NTRP 4-02.23/AFMAN 44-256_IP, Multiservice Tactics, Techniques,

and Procedures for Treatment of Biological Warfare Agent Casualties, 25 March 2013.

FM 3-11.4 (FM 3-4)/MCWP 3-37.2/NTTP 3-11.27/AFTTP (I) 3-2.46, Multiservice Tactics, Techniques, and Procedures for Nuclear, Biological, and Chemical (NBC) Protection, 2 June 2003.

FM 3-11.5/MCWP 3-37.3/NTTP 3-11.26/AFTTP(I) 3-2.60, Multiservice Tactics, Techniques, and Procedures for Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Decontamination, 4 April 2006.

FM 3-11.21/MCRP 3-37.2C/NTTP 3-11.24/AFTTP(I) 3-2.37, Multiservice Tactics, Techniques, and

Procedures for Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Consequence Management Operations, 1 April 2008.

FM 4-02.7/MCRP 4-11.1F/NTTP 4-02.7/AFTTP 3-42.3, Multiservice Tactics, Techniques, and Procedures for Health Service Support in a Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Environment, 15 July 2009.

FM 4-25.11 (FM 21-11)/NTRP 4-02.1/AFMAN 44-163(I)/MCRP 3-02G, First Aid, 23 December 2002.

ARMY PUBLICATIONS

Most Army doctrinal publications are available online at www.apd.army.mil and at <http://phc.amedd.army.mil/Pages/Library.aspx>.

FM 4-02, Army Health System, 26 August 2013.

FM 4-02.2, Medical Evacuation, 8 May 2007.

FM 5-19 (FM 100-14), Composite Risk Management, 21 August 2006.

FM 27-10, The Law of Land Warfare, 18 July 1956.

Technical Information Paper, 64-003-0310, Recommended Hazard Identification, Detection, and Analyses Definitions for Military Occupational and Environmental Health and Chemical, Biological, and Radiation Applications.

United States Army Public Health Command, Technical Guide 230, Environmental Health Risk Assessment and Chemical Exposure Guidelines for Deployed Military Personnel, December 2013. (<http://phc.amedd.army.mil/PHC%20Resource%20Library/TG230.pdf>)

MARINE CORPS PUBLICATIONS

These publications are available online at <https://www.doctrine.usmc.mil>.

Marine Corps Order 3500.27B, Operational Risk Management (ORM), 5 May 2004.

NAVY PUBLICATIONS

These publications are available online at <https://www.nko.navy.mil>.

BUMEDINST 6470.10B, Initial Management of Irradiated or Radioactively Contaminated Personnel,

26 September 2003.

NAVMED P-5055, Radiation Health Protection Manual, February 2011.

NAVSUP P-409, Military Standard Requisitioning and Issue Procedures (MILSTRIP) and Military

Standard Transaction Reporting and Accounting Procedures (MILSTRAP) Desk Guide, 15 September 2007.

NTTP 3-20.31, Surface Ship Survivability, October 2004.

AIR FORCE PUBLICATIONS

These publications are available online at <https://doctrine.af.mil/> and <http://www.e-publishing.af.mil>

AFTTP 3-42.5, Aeromedical Evacuation (AE), 1 November 2003.

AFTTP 3-42.32, Home Station Medical Response to Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear,

(CBRN) Incidents, 15 October 2013.

AFI 10-2501, Air Force Emergency Management (EM) Program Planning and Operations, 24 January 2007.

AFI 10-2518, Nuclear Weapons Accident and Incident Response, 29 March 2012.

AFI 10-2603, Emergency Health Powers on Air Force Installations, 13 October 2010.

AFI, 10-2607, Air Force Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear (CBRN) Survivability, 25 February 2010.

AFI 33-360, Publications and Forms Management, 25 September 2013.

AFI 41-106, Medical Readiness Program Management, 1 July 2011.

AFI 48-148, Ionizing Radiation Protection, 21 September 2011.

OTHER PUBLICATIONS

Armed Forces Radiobiology Research Institute Special Publication 10-1, Medical Management of Radiological Casualties, online Third Edition, June 2010. (<http://www.afrii.usuhs.mil>).

Bellamy, Ronald F., and Zajtchuk, Russ. Conventional Warfare: Ballistic, Blast, and Burn Injuries. Textbook of Military Medicine Series, Part I, Warfare, Weaponry, and the Casualty, Volume 5. Office of The Surgeon General, Textbook of Military Medicine Publications, Borden Institute, Washington, D.C., 1991.

Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, Board on Radiation Effects Research Commission on Life Sciences, National Research Council, Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR V. National Academy Press, Washington, D.C., 1990. (<http://www.nap.edu/>)

Committee on Biological Effects of Ionizing Radiations, Board on Radiation Effects Research, Division on

Earth and Life Studies, National Health Research Council of the National Academies, Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII, Phase 2. National Academies Press, Washington, D.C., 2006. (<http://www.nap.edu/>)

Fliedner TM, Friesecke I, Beyrer K. Medical management of radiation accidents—manual on the acute radiation syndrome. London: British Institute of Radiology, 2001.

International Atomic Energy Agency. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies – EPR. Vienna: IAEA: 2011. (<http://wwwpub.iaea.org/books/IAEABooks/8735/Cytogenetic-Dosimetry-Applications-in-Preparednessfor-and-Response-to-Radiation-Emergencies>)

International Atomic Energy Agency, Technical Document 1300, Follow-up of delayed health consequences of acute accidental radiation exposure, Lessons to be learned from their medical management, July 2002.

(http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1300_web.pdf)

Lawrence Livermore National Laboratory, National Atmospheric Release Advisory Center.
HotSpot,

Version 8.0. (<https://narc.llnl.gov/HotSpot/HotSpot.html>)

National Council on Radiation Protection and Measurements, NCRP Report No. 65, Management
of

Persons Accidentally Contaminated with Radionuclides: October 1979.

National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP), Report No. 161, Volume 1,
Management of Persons Contaminated With Radionuclides: Handbook, 2008.

National Research Council. Improving Risk Communication. National Academy Press,
Washington,

D.C., 1989, pp. 20-22.

Reynolds, B., Hunter-Galdo, J., and Sokler, L. Crisis and Emergency Risk Communication.
Atlanta,

GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2002.

Rubin, P., and Casarett, G.W. Clinical Radiation Pathology. Philadelphia: W.B. Saunders, 1968.

WEB SITES

Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Risk Communication.

(http://www.atsdr.cdc.gov/publications_risk_comm.html)

Armed Forces Radiobiology Research Institute. (<http://www.afrii.usuhs.mil>)

Defense Occupational and Environmental Health Readiness System.

(http://phc.amedd.army.mil/topics/envirohealth/hrasm/Pages/DOEHRS_Information.aspx)

International Atomic Energy Commission.

(http://www.iaea.org/Publications/Magazines/Bulletin/Bull501/Risk_Communication.html)

National Academy of Sciences. (<http://www.nasonline.org/>)

Navy and Marine Corps Public Health Center.

(<http://www.med.navy.mil/sites/nmcphc/environmental-programs/Pages/riskcommunication.aspx>)

Radiation Emergency Assistance Center/Training Sites/Oak Ridge Institute for Science and
Education.

(<http://orise.orau.gov/reacts/>)

Radiation Emergency Medical Management. (http://www.remm.nlm.gov/remm_pio.htm)

Risk and Crisis Communication Resources, Army Knowledge Online.

(<https://www.us.army.mil/suite/files/40962302>)

United States Department of Health and Human Services. (<http://www.remm.nlm.gov/>)

United States Food and Drug Administration. (<http://www.fda.gov/>)