

Zespół hematologiczny ostrej choroby popromiennej w XXI wieku

Hematological syndrome of acute radiation syndrome in the 21st century

Wiesław W. Jędrzejczak

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych WUM w Warszawie;
kierownik: prof. dr hab. med. Grzegorz W. Basak

Streszczenie. W odróżnieniu od sytuacji, w których dominuje uszkodzenie układu pokarmowego lub nerwowego, zespół hematologiczny ostrej choroby popromiennej to jedyny zespół uszkodzeń narządowych spowodowanych przez promieniowanie jonizujące, który napromieniony może przeżyć. Do dawki 3,5 Gy porażony może przeżyć bez istotnej pomocy medycznej, a w przypadku uzyskania pomocy medycznej, ale bez przeszczepienia szpiku, możliwe jest przeżycie do dawki około 5–6 Gy. Powyżej 6 Gy do dawki około 10–12 Gy możliwe jest przeżycie pod warunkiem przeszczepienia szpiku od osoby nienapromienionej. Powyżej tej ostatniej dawki dominują uszkodzenia innych układów narządowych. Rzeczywiste możliwości udzielenia pomocy medycznej będą ściśle uzależnione od liczby osób napromienionych. Im napromienionych będzie mniej, tym pełniejszej i bardziej zaawansowanej pomocy będzie można im udzielić, a zwiększająca się ich liczba będzie stopniowo redukowała te możliwości, zwłaszcza że będą temu towarzyszyć również straty dotyczące służb ratunkowych, w tym służby zdrowia. Przy większej liczbie porażonych o przeżyciu tych, których można uratować, zadecyduje sprawność organizacyjna w segregacji, ewakuacji i dopiero ostatecznie jakość pomocy medycznej.

Słowa kluczowe: bomba jądrowa, wypadkowe napromienienie, pancytopenia

Abstract. In contrast to the situation, when injury to gastrointestinal or nervous system dominates, hematologic syndrome of acute radiation syndrome is the only organ injury syndrome which an irradiated person can survive. Up to 3.5 Gy dose, a victim may survive without significant medical assistance, while with such assistance it is possible to survive up to approx. 5–6 Gy irradiation without bone marrow transplantation. Above 6 Gy and up to approx. 10–12 Gy, survival is possible only with bone marrow transplantation from unirradiated person. With irradiation doses exceeding the latter values, injuries to other organ systems dominate. Actual possibility of providing medical care would strictly depend on the number of victims. With decreasing number of irradiated persons the possibility of providing full and advanced care would increase, while increasing number will gradually reduce such a possibility, all the more because in such case rescue services including health care providers would be affected as well. With a greater number of the irradiated, survival of those who could be saved would depend on organizational skills in triage, evacuation and only finally on the quality of medical assistance.

Key words: nuclear bomb, pancytopenia, radiation accident

Nadesłano: 8.10.2019. Przyjęto do druku: 6.04.2020

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2020; 98 (2): 153–160

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. Wiesław W. Jędrzejczak

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii

i Chorób Wewnętrznych WUM

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

tel. +48 22 599 28 18

e-mail: wieslaw.jedrzejczak@wum.edu.pl

Wstęp

Występowanie choroby popromiennej, które wydawało się wielkim zagrożeniem ludzkości po wybuchach jądrowych w Hiroszynie i Nagasaki, na szczęście zostało ograniczone do bardzo nielicznych awarii głównie elektrowni

atomowych lub napromieniania związanego z kradzieżą źródeł promieniowania [1,2]. Coraz więcej państw dysponuje jednak bronią jądrową, zwiększa się liczba elektrowni atomowych, można sobie również wyobrazić ataki terrorystyczne związane z wykorzystaniem źródeł promieniowania, w tym tzw. brudnych bomb [3]. O ile więc

obecnie istnieją inne poważniejsze zagrożenia dla zdrowia populacji, to celowe jest przypominanie i aktualizacja informacji związanych z tą chorobą.

W Polsce od dawna nie ukazały się żadne publikacje na temat zespołu hematologicznego ostrej choroby popromiennej (ZH-OChP) i o ile wiedza na temat ich biologii się zasadniczo nie zmieniła, to zmieniły się możliwości i sposoby postępowania.

Zespół hematologiczny ostrej choroby popromiennej to sytuacja spowodowana otrzymaniem przez porażonego dawki promieniowania jonizującego większej niż 1 Gy, ale mniejszej niż około 10 Gy, na całe ciało lub jego znaczną część [4]. Jest to jedyny (z wyjątkiem tzw. zespołu skórniego [5]) zespół choroby popromiennej, który porażony może przeżyć [6]. Oczywiście występuje on także wtedy, kiedy porażony otrzyma większą dawkę, ale wówczas dominują uszkodzenia innych narządów (pokarmowego i nerwowego), które decydują o śmierci chorego, zanim rozwinie się pełnoobjawowy zespół hematologiczny. Podobnie zespół skórny w różnym nasileniu towarzyszy wszystkim pozostałym, ale sam z siebie nie jest przyczyną zgonów. Po napromienieniu w dawkach powodujących dominujący zespół hematologiczny ogranicza się on do przejściowej wysypki rumieniowej, która nie wymaga oddzielnego postępowania.

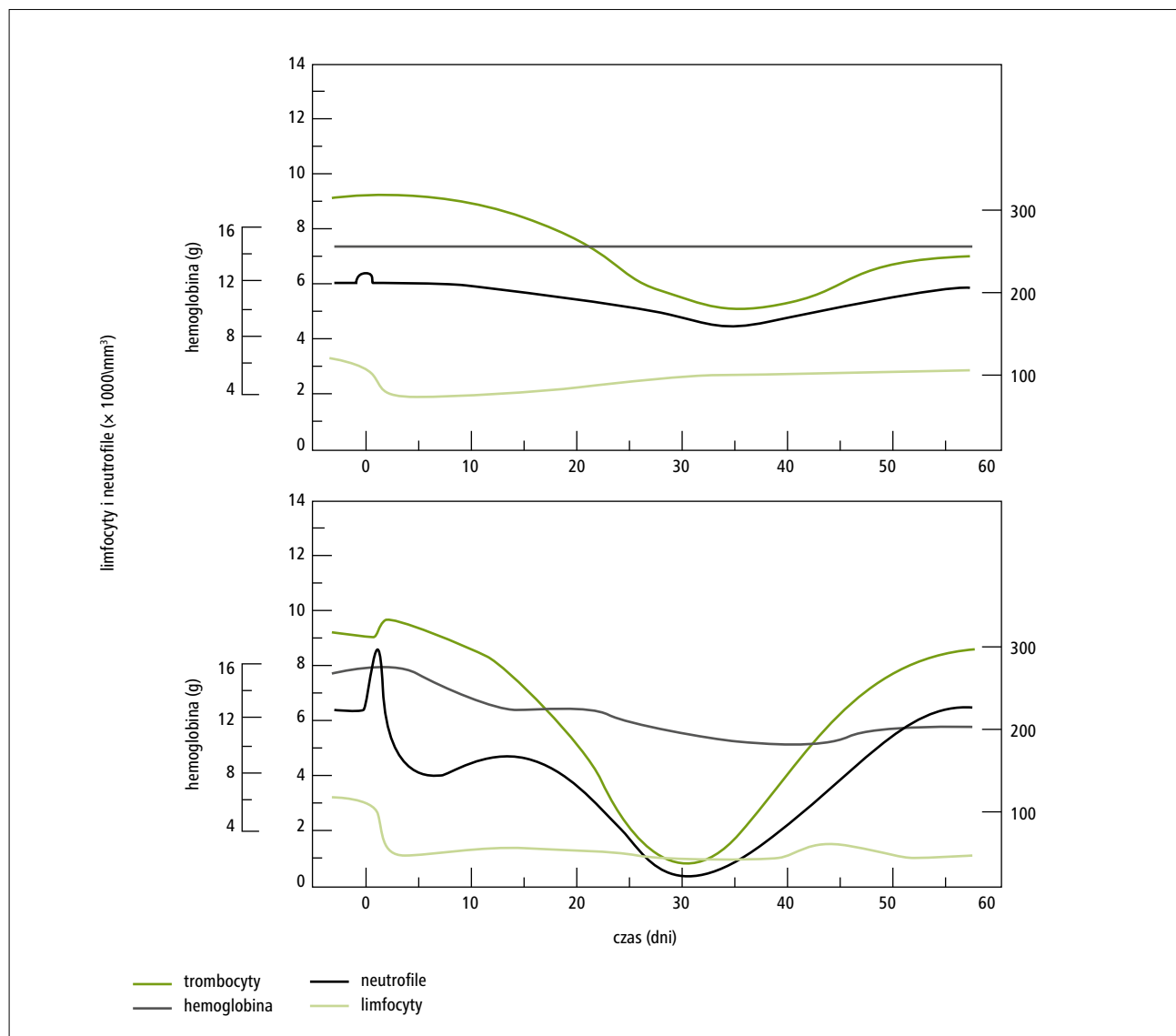
ZH-OChP może się rozwinąć w razie wypadkowego napromienienia całego ciała albo w przypadku użycia broni jądrowej, zwłaszcza bomby neutronowej [1,2]. W przypadku użycia bomby atomowej albo wodorowej u porażonych występują jeszcze skażenia izotopami promieniotwórczymi, ale dominują obrażenia mechaniczne (fala uderzeniowa) i termiczne. Te ostatnie są bardzo trudne w leczeniu i zwykle decydują o losie porażonego, zwłaszcza w warunkach strat masowych. Wynika to zresztą nie tylko ze skutków oparzeń, ale także z tego, że ZH-OChP rozwija się z opóźnieniem sięgającym kilku dni, a więc wtedy, kiedy z innych powodów porażony już nie będzie żył. Jeszcze inne problemy związane są z tzw. brudnymi bombami, w których ładunek konwencjonalny jest łączony z izotopem promieniotwórczym i powoduje głównie skażenie środowiska. Przedstawiany artykuł dotyczy sytuacji izolowanego uszkodzenia spowodowanego napromienieniem całego ciała.

Patofizjologia ZH-OChP

ZH-OChP może być spowodowany przez każdy rodzaj promieniowania jonizującego – zarówno elektromagnetycznego, jak i cząsteczkowego, a jego objawy (a ściślej ich natężenie) zależą od otrzymanej dawki i tego, czy ekspozycja poszczególnych części ciała była równomierna, czy też niektóre części zostały ochronione. Większe prawdopodobieństwo ekspozycji równomiernej będzie przy wybuchu bomby, natomiast w przypadku

wypadku radiacyjnego częściej jakieś części ciała mogły być ochronione w trakcie ekspozycji, ale nie ma tu reguły, gdyż zależy to od przypadkowej lokalizacji porażonego w trakcie ekspozycji. Dla uproszczenia dalszego wywodu przyjmiemy ekspozycję równomierną oraz sytuację, kiedy źródło promieniowania było całkowicie zewnętrzne w stosunku do porażonego, a nie było wchłoniętym izotopem promieniotwórczym.

Skutki takiej ekspozycji będą zależały przede wszystkim od dawki. Uważa się, że dawki powyżej 5 greyów (Gy) to dawki mieloablacyjne [6], a więc takie, po których nie należy oczekiwać endogennej odnowy krwiotworzenia. Z kolei dawki poniżej 5 Gy to dawki niemieloablacyjne, po których endogenna odnowa krwiotworzenia może nastąpić tym skuteczniej, im niższa była otrzymana dawka promieniowania. Skutki będą się sprowadzać do wystąpienia trwałej (dawki mieloablacyjne) bądź przejściowej (dawki niemieloablacyjne) pancytopenii, tj. współwystępowania niedoboru neutrofilii, płytek krwi i erytrocytów (ryc. 1.–2.). O ile mechanizm powstawania tej pancytopenii jest centralny, tj. sprowadza się do uszkodzenia komórek prekursorowych wspólnych dla tych postaci dojrzałych, to na rzeczywiste pojawienie się niedoboru poszczególnych rodzajów krwinek będzie wpływał dodatkowo ich czas krążenia we krwi obwodowej. Jest on najkrótszy w przypadku neutrofilii (wynosi kilka godzin), pośredni dla płytek (7–10 dni) i najdłuższy dla krwinek czerwonych (do 120 dni). To oznacza, że najłatwiej można wywołać niedobór neutrofilii, trudniej płytek, a najtrudniej krwinek czerwonych, przy czym trzeba pamiętać, że wszystkie te dojrzałe komórki są wysoce odporne na promieniowanie. Promieniowanie w największym stopniu uszkadza dwa rodzaje komórek: proliferujące komórki progenitorowe wspólne i oddzielne dla poszczególnych rodzajów komórek końcowych oraz krwiotwórcze komórki macierzyste. Komórki proliferujące potrzebują około 10 dni na wytworzenie dojrzałych komórek, a komórki macierzyste około 30 dni. Stąd po otrzymaniu niemieloablacyjnej dawki promieniowania krzywa spadku i odnowy neutrofilii we krwi obwodowej jest dwufazowa (ryc. 1.–2.), z pierwszym spadkiem po około 10 dniach od napromienienia i drugim po około 30 dniach. Promieniowanie w dawkach niemieloablacyjnych nie niszczy nieodwracalnie krwiotwórczych komórek macierzystych, stąd odtwarzają one następnie komórki proliferujące i ostatecznie komórki końcowe. W dawkach mieloablacyjnych promieniowanie nieodwracalnie niszczy krwiotwórcze komórki macierzyste, co oznacza, że porażony może przeżyć jedynie wtedy, gdy zostaną mu przeszczepione takie komórki od innej osoby. Na podstawie obserwacji po wybuchach bomb jądrowych w Hiroszimie i Nagasaki oraz po wypadku w Czarnobylu uważa się, że dawka powodująca śmierć 50% ludzi (LD50) bez leczenia to 3,5 Gy.



Rycina 1. Kinetyka zmian parametrów krwi obwodowej po napromienieniu całego ciała dawkami 1 i 3 Gy (rycina ze strony REMM [Radiation Emergency Medical Management], udostępniona przez jej autora, dr. Williama Dickersona z Armed Forces Radiobiology Research Institute, Bethesda)

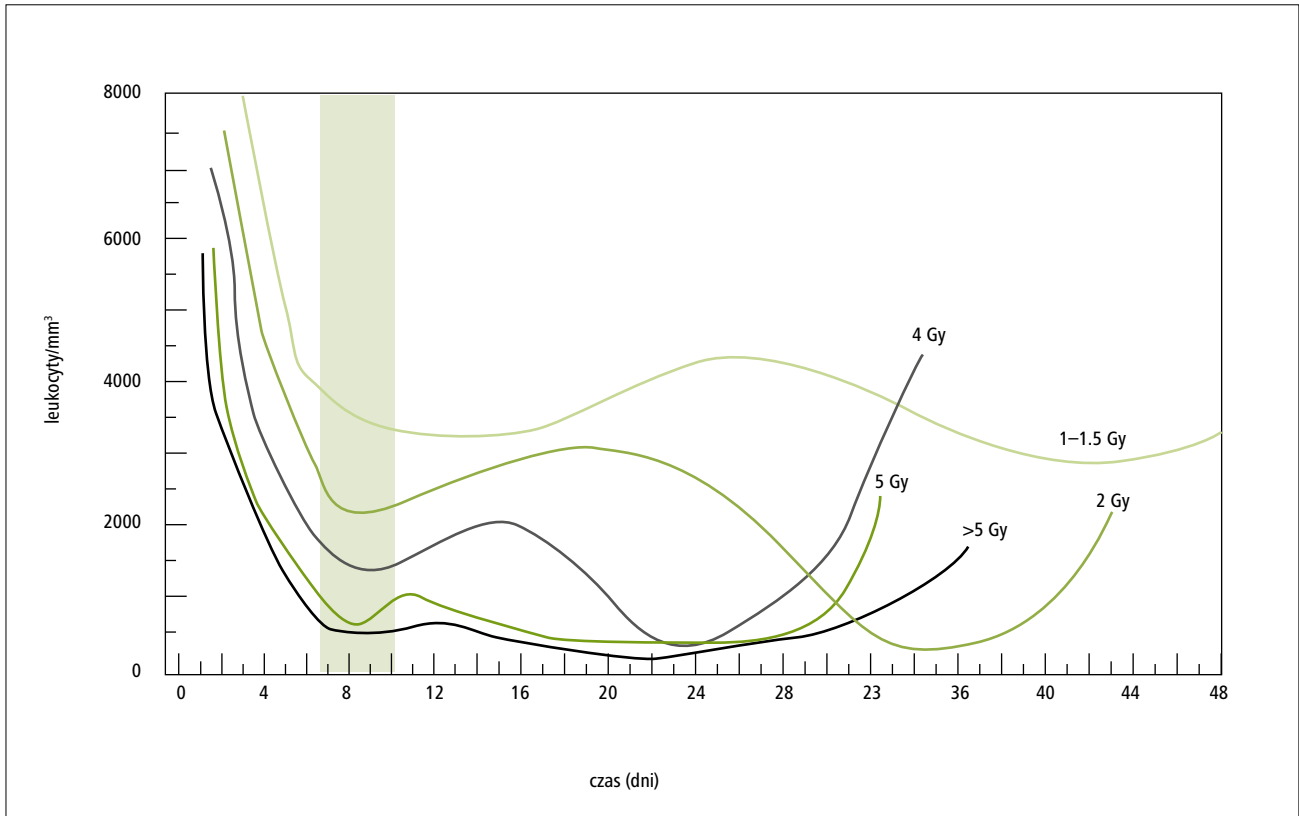
Figure 1. Kinetics of changes in peripheral blood parameters following total body irradiation with doses of 1 and 3 Gy (figure from REMM [Radiation Emergency Medical Management] site, provided by Author, Dr. William Dickerson [Armed Forces Radiobiology Research Institute, Bethesda, MD])

ZH-OChP ma określony przebieg. Zaczyna się fazą prodromalną, w czasie której występują objawy wstępne i która trwa 1–2 dni, po czym przechodzi w bezobjawową fazę utajoną, trwającą od kilku do kilkunastu dni. Następnie rozwija się pełny (o natężeniu zależnym od pochłoniętej dawki) obraz chorobowy, ze szczytem śmiertelności około 60. dnia, po czym u tych, którzy przeżyli, może wystąpić faza regeneracji i powrót do zdrowia (ograniczonego przez skutki uszkodzenia innych narządów). Jest to jednak bardzo uzależnione od pochłoniętej dawki promieniowania i przy mniejszych dawkach regeneracja następuje wcześniej, a zmniejszenie liczb

komórek we krwi obwodowej nie osiąga poziomów niebezpiecznych dla życia.

Postępowanie z napromienionymi

W Polsce ryzyko wojny z wykorzystaniem broni jądrowej jest małe (choćby oficerowie WP pokolenia autora ćwiczyli na mapach działania zbrojne z wykorzystaniem takiej broni dostarczanej przez naszego ówczesnego głównego sojusznika). Nie mamy elektrowni jądrowej, a więc nie może się w niej zdarzyć wypadek radiacyjny. Takie



Rycina 2. Kinetyka zmian bezwzględnej liczby krwinek białych u napromienionych podczas wypadku w Czarnobylu (rycina ze strony REMM [Radiation Emergency Medical Management], udostępniona przez jej autora, dr. Williama Dickersona [Armed Forces Radiobiology Research Institute, Bethesda, MD] i oparta na rycinie nr 6 z pracy: Vorobiev AI. Stem Cells, 1997; 15 [suppl 2]: 269–274)

Figure 2. Kinetics of changes of white blood cell count in persons irradiated during Chernobyl accident (figure from REMM [Radiation Emergency Medical Management] site, provided by Author, Dr. William Dickerson [Armed Forces Radiobiology Research Institute, Bethesda, MD] and based on figure no. 6 from: Vorobiev AI. Stem Cells, 1997; 15 [suppl 2]: 269–274)

elektrownie znajdują się jednak w krajach ościennych i skutki ich awarii mogą sięgnąć Polski. Ryzyko takie jest bardzo małe, podobnie jak ryzyko ataku terrorystycznego. Poniższe zalecenia odnoszą się więc do sytuacji niemal czysto hipotetycznej.

Postępowanie będzie w znacznej mierze uzależnione od liczby ofiar. Jeżeli będzie ich kilka, kilkanaście, kilkadziesiąt, a nawet kilkaset, to polski potencjał będzie wystarczający dla udzielenia im pomocy z wykorzystaniem wszystkich możliwości współczesnej medycyny (zarówno diagnostycznych, jak i leczniczych), zwłaszcza że będzie można liczyć na pomoc z zagranicy, a większość ofiar otrzyma relatywnie mniejsze dawki promieniowania. Poza tym przy stosunkowo niewielkiej liczbie ofiar będą mogły być one poddane znacznie bardziej szczegółowym badaniom niż to wynika z konieczności udzielenia im niezbędnej pomocy, po to, aby zebrać dane przydatne podczas postępowania w razie kolejnych podobnych zdarzeń. Jeśli jednak liczba ofiar wyniesie kilka i więcej tysięcy, wtedy zastosowanie będą miały wszelkie zasady segregacji porażonych zgodnie z klasycznymi zasadami

medycyny wojskowej, obecnie określanymi z angielska jako „triaż” [4,8,9]. Zasady te mają zastosowanie również przy mniejszej liczbie porażonych, zwłaszcza gdy istnieje podejrzenie, że dostępne służby nie będą zdolne opłacać sytuacji w normalnym dla siebie trybie.

Ofiar, u których szybko (w ciągu minut lub paru godzin) dojdzie do ciężkich zaburzeń świadomości, nie będzie można uratować (są to objawy zespołu neurologicznego), gdyż otrzymały dawkę znacząco przekraczającą 10 Gy. Takich porażonych oznacza się kolorem czarnym i trzeba im zapewnić godne warunki umierania na miejscu, objawowo zwalczając wymioty i biegunkę. Ofiary z jedynie niewielkimi zaburzeniami świadomości, ale z wymiotami i biegunką, które wystąpiły w ciągu kilku godzin od napromieniania, powinny być ewakuowane jako pierwsze do ośrodków specjalistycznych (kolor czerwony), gdyż otrzymały dawkę w okolicach 10 Gy i można je uratować, ale pod warunkiem przeszczepienia szpiku. Ofiary bez zaburzeń świadomości, uporczywych wymiotów (ewentualne nudności i to po kilku godzinach od ekspozycji) i biegunki powinny być ewakuowane w drugiej

kolejności (kolor żółty). Są to osoby, u których możliwa będzie własna endogenna regeneracja pod warunkiem uchronienia ich przed powikłaniami.

Osoby bez objawów chorobowych (kolor zielony), czyli takie, które otrzymały dawkę mniejszą niż 1–2 Gy, ewakuuje się w ostatniej kolejności; podlegają one jedynie monitorowaniu ambulatoryjnemu. Osoby te, jako całkowicie zdolne do współpracy i niewymagające pomocy medycznej, powinny być możliwie szybko usunięte z miejsca zdarzenia, aby nie utrudniać pracy służbom ratunkowym. Można przypuszczać, że takie osoby będą same wszystkimi dostępnymi środkami uciekać z miejsca zdarzenia. W takim przypadku kluczowa będzie rola służb porządkowo-policyjnych w zarządzaniu tą ucieczką.

Instytucjami właściwymi dla ewentualnej opieki medycznej nad osobami napromienionymi są ośrodki hematologiczne, najlepiej mające w strukturze ośrodki przeszczepiania szpiku przeprowadzające przeszczepienia alogeniczne. Takie ośrodki mają praktyczne doświadczenie w opiece nad napromienionymi na całe ciało, gdyż jest to rutynowy sposób przygotowania chorych do przeszczepienia szpiku przede wszystkim z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej [10]. W Polsce co roku wykonuje się kilkadziesiąt takich zabiegów, co oznacza, że takie doświadczenie nie jest incydentalne. W ramach takiego przygotowania (zwanego kondycjonowaniem) chorzy otrzymują zwykle dawki 10–12,5 Gy na całe ciało (dawki tak frakcjonowane uważane są za równoważne dla jednorazowych dawek mniejszych o ok. 2 Gy), a więc dawki rzeczywiście mieloablacyjne, z tym, że mają przygotowanego dobranej dawcy komórek krwiotwórczych. Poza tym rutynowo wspomniana dawka jest frakcjonowana i podawana w 2–5 frakcjach w ciągu 2–3 dni. Wreszcie, chorzy mają osłony na płuca i głowę [10]. Te różnice nie mają istotnego znaczenia, jeśli chodzi o wcześnie skutki w układzie krwiotwórczym (mieloablacja), ale będą wpływać na wyniki odległe, gdyż promieniowanie w tych dawkach podawane bez osłon jednorazowo może po latach prowadzić do leukoencefalopatii, zaćmy oraz zwłóknienia płuc. Tym niemniej ośrodki te są już obecnie przygotowane do tego, aby nie tylko prowadzić pacjenta z pancytopenią, możliwie szybko znaleźć mu dawcę szpiku/komórek krwiotwórczych i wykonać przeszczepienie, ale także do tego, żeby zwalczając bezpośrednio skutki napromienienia w innych niż układ krwiotwórczy narządach (przykładowo zwykle przez 2–3 tygodnie po napromienieniu dawkami mieloablacyjnymi konieczne jest zastosowanie całkowitego odżywiania pozajelitowego).

W 2019 r. polskie ośrodki transplantacyjne miały zdolność jednorazowego przyjęcia nawet kilkudziesięciu porażonych. O ile po zdarzeniu radiacyjnym inne służby niż medyczne będą różnymi metodami usiłowały oszacować dawki promieniowania otrzymane przez poszczególne osoby, to o postępowaniu medycznym decydować

będą rzeczywiście stwierdzane objawy, tj. szybkość i natężenie rozwijających się niedoborów poszczególnych rodzajów krwinek. Spośród tych krwinek zachowanie się limfocytów mierzone ich bezwzględną liczbą jest najczęściej wykorzystywane jako tzw. dozometr biologiczny. Uważa się, że zmniejszenie się w ciągu 3–6 dni bezwzględnej liczby limfocytów do 0,8–0,6 G/l wskazuje na otrzymanie dawki 2–4 Gy, 0,6–0,3 G/l – na otrzymanie dawki 4–6 Gy, a 0,3–0,1 G/l – dawki 6–8 Gy. Bezwzględna liczba limfocytów $\leq 0,1$ G/l oznacza dawkę $> 0,8$ Gy. Taka limfopenia rozwijająca się w ciągu godzin od ekspozycji oznacza dawkę znacząco przekraczającą 10 Gy [2,4]. Dokładniejszą ocenę dawki można uzyskać dzięki badaniu cytogenetycznemu (w Polsce jest ponad 20 pracowni wykonujących takie badania), ale decyzje lecznicze trzeba będzie podjąć jeszcze przed otrzymaniem wyników, a i tak będą one zależały od indywidualnych zaburzeń występujących u poszczególnych porażonych. Tym niemniej wykonanie takich badań należy obecnie do standardu postępowania [4,10].

Jak wspomniano, tej ostatniej grupy ofiar (istotnie > 10 Gy) nie da się uratować ze względu na uszkodzenie układu nerwowego i pokarmowego. Największego zaangażowania wymagają natomiast osoby, które otrzymały ponad 5 Gy, ale mniej niż 12 Gy. W ich przypadku należy jak najszybciej wszcząć procedurę poszukiwania dawcy szpiku/komórek krwiotwórczych, aby możliwie szybko przeprowadzić zabieg przeszczepienia. W Polsce w 2019 r. było 18 pracowni badania antygenów zgodności tkankowej (badanie i dobór dawców rodzinnych), w tym 7 ośrodków zajmujących się poszukiwaniem i doborem dawców niespokrewnionych. Dalsze postępowanie u tych porażonych, polegające na przeszczepieniu alogenicznych komórek krwiotwórczych, opisane zostało w wydanym niedawno podręczniku [11].

W ostatnich latach zaszła tu istotna zmiana, gdyż opracowano dość prostą metodę przeszczepiania od dawcy w połowie zgodnego w HLA, tzw. haploidentycznego [11]. Tacy dawcy są znacznie bardziej dostępni, gdyż są to wszyscy rodzice, wszystkie dzieci, połowa rodzeństwa i część kuzynów. Ponieważ w omawianej sytuacji poszukiwanie dawcy zaczyna się po napromienieniu (a nie przed, jak w trakcie leczenia nowotworów krwi), to czas doboru dawcy jest bardzo ograniczony (kilka, maksymalnie kilkanaście dni). O ile może się zdarzyć, że w tym czasie uda się dobrać dawcę niespokrewnionego i będzie on osiągalny, to znacznie pewniejszy będzie dobór dawcy rodzinnego, w tym haploidentycznego. Jednak postępowanie lecznicze zależy od tego, jak w danym czasie zaburzone będą liczby neutrocytów, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Podstawowym badaniem służącym do oceny zaburzeń związanych z ZH-OChP jest badanie morfologii krwi wykonane aparatem, który określa bezwzględne liczby najważniejszych rodzajów krwinek białych, tj. jako minimum neutrocytów

Tabela 1. Progi natężenia neutropenii i konieczne podstawowe działania medyczne
Table 1. Levels of neutropenia intensity and essential necessary medical activities

bezwzględna liczba neutrocytów	podstawowe zagrożenia i czynności
<1,5 G/l	podjęcie napromienienia, sprawdzenie stanu infekcyjnego, higiena osobista, środowiska i pożywienia
<1 G/l	zwiększone ryzyko zakażeń bakteryjnych, odwrotna izolacja, podanie G-CSF, ewentualnie profilaktycznie kotrymoksazolu lub cyprofloksacyny
<0,5 G/l	agranulocytoza, ryzyko ciężkich zakażeń bakteryjnych i grzybiczych, natychmiastowe włączenie leczenia w razie objawów zakażenia
<0,1 G/l	ryzyko wstrząsu posoczniczego, natychmiastowe włączenie antybiotyków o szerokim spektrum działania

Tabela 2. Progi natężenia małopłytkowości i konieczne podstawowe działania medyczne
Table 2. Levels of thrombocytopenia intensity and essential necessary medical activities

bezwzględna liczba płytek	podstawowe zagrożenia i czynności
<100 G/l	podjęcie napromienienia, ale bez żadnego zagrożenia krwotokiem, konieczna obserwacja
<50 G/l	ryzyko krwotoku w razie współistniejącej skazy osoczowej, ścisła obserwacja, unikanie dodatkowych urazów
<20 G/l	ryzyko krwotoków, unikanie wysiłku fizycznego, względne wskazanie do przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych (KKP)
<10 G/l	poważne ryzyko krwotoków, wskazanie do przetaczania KKP co 2–3 dni

Tabela 3. Progi natężenia niedokrwistości i konieczne podstawowe działania medyczne
Table 3. Levels of anemia intensity and essential necessary medical activities

stężenie hemoglobiny	podstawowe zagrożenia i czynności
<12 g/dl	tylko obserwacja
<9 g/dl	względne wskazania do przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) zależne od tolerancji anemii
<6 g/dl	bezwzględne wskazania do przetoczenia KKCz (minimum 2 j.)
<3 g/dl	bezpośrednie zagrożenie życia, postępowanie jw.

i limfocytów. Przede wszystkim przy ocenie zaburzeń liczbowych krwinek należy się posługiwać ich wartościami bezwzględnymi, a nie odsetkowymi. Poza tym o natężeniu niedokrwistości lepiej świadczy stężenie hemoglobiny niż liczba krwinek czerwonych lub hematokryt. Istnieją określone progi ilościowe związane z określonym zagrożeniem i koniecznym przeciwdziałaniem; podano je w tabelach 1.–3.

Zwalczanie neutropenii

Umiarkowana neutropenia jest trudna do interpretacji, gdyż wartości rzędu 1,0–1,5 G/l występują stosunkowo często w zdrowej populacji (jest to tzw. neutropenia niewinna), a takie same wartości, jeśli są spowodowane uszkodzeniem szpiku, mogą być już związane z zagrożeniem. Wartości bezwzględnej liczby neutrocytów <0,5 G/l (tzw. agranulocytoza), a jeszcze bardziej <0,1 G/l,

praktycznie zawsze są związane z zagrożeniem. Neutropenia naraża porażonego na zakażenia bakteryjne i grzybicze. Istnieją dwa rodzaje źródeł takich zakażeń: wewnątrzpochodne i zewnątrzpochodne. Wewnątrzpochodne to różne miejscowe ogniska zakażenia obecne u ludzi w chwili napromienienia (np. próchnicze zęby), ale także fizjologiczna flora bytująca na powierzchni skóry i w przewodzie pokarmowym, która w przypadku upośledzenia odporności może stać się chorobotwórcza. Po pierwsze należy zidentyfikować i możliwie szybko wyleczyć miejscowe ogniska zakażenia, a po drugie wdrożyć reżim higieny osobistej, która niekiedy pozostawia wiele do życzenia. Jeśli to możliwe, należy zrobić również badania mikrobiologiczne (wymazy z otworów ciała). Źródła zakażeń zewnątrzpochodnych to przede wszystkim inni ludzie, ale także potencjalnie jedzenie i otoczenie porażonego. Tutaj niezbędne jest umieszczenie napromienionego w środowisku możliwie wolnym od drobnoustrojów (standard oddziałów leczenia ostrych białaczek),

bezwzględne egzekwowanie higieny pożywienia, w tym eliminacja z diety pokarmów niemożliwych do wyjąłowania, oraz wdrożenie tzw. odwrotnej izolacji [11,12].

Jak wiadomo, normalnie izolacja ma na celu ochronę otoczenia przez chorobą zakaźną pacjenta. Odwrotna izolacja polega na ochronie pacjenta przed zakażeniami z otoczenia, w tym zakażeniami od personelu, który się nim opiekuje, oraz osób, które go odwiedzają. Odwrotna izolacja ma kilka poziomów, zależnie od natężenia neutropenii chorego – od mycia i wyjąłowania rąk oraz zakładania maseczki chirurgicznej przed kontaktem z chorym, przez zakładanie dodatkowo czepka, fartucha i ochraniacza na obuwie, aż po całkowite przebieganie się w jałowy kombinezon. Zasady te dotyczą wszystkich osób kontaktujących się z napromienionym.

W sytuacji strat bardziej masowych kluczowe będzie przede wszystkim umożliwienie utrzymania podstawowej higieny przez porażonych. Nie ma danych, że przetoczenia koncentratów granulocytów mogą być skuteczne w tego typu sytuacjach, celowe jest natomiast zastosowanie czynnika wzrostu granulocytów, czyli G-CSF [7-9]. Jego zastosowanie może istotnie zwiększyć przeżywalność napromienionych dawkami 3,5–5 Gy. Dostępnych jest wiele preparatów tego czynnika, w tym preparaty o przedłużonym działaniu, które są wygodniejsze w stosowaniu (będą wymagały podania tylko 1–2 razy w całym procesie leczniczym, zamiast 10–14 razy). Nie ma jednak na ten temat żadnych danych bezpośrednio dotyczących porażonych. G-CSF skraca i zwiększa odnowę układu granulocytów. Jego dostępność jest całkowicie zależna od importu i jest mało prawdopodobne, aby istniała na znaczącą skalę w sytuacji strat masowych. W takich przypadkach większą rolę może odegrać profilaktyczne zastosowanie środków przeciwniektynnych, takich jak kotrymazol lub cyprofloksacyna, które są znacznie bardziej dostępne. Konieczne jest stałe monitorowanie stanu infekcyjnego i natychmiastowe reagowanie. Opracowano i opublikowano zasady postępowania w tzw. gorączce neutropenicznej oraz innych zakażeniach wnikających neutropenią [11,13], stale publikowane są również ich aktualizacje. Są to takie same zasady, jak w przypadku innych chorych z zaburzeniami układu krwiotwórczego.

Zwalczanie małopłytkowości

O ile małopłytkowość rozwija się niewiele później niż neutropenia, to w tym przypadku istnieje bardzo duża różnica między dolną granicą normy a poziomem liczby płytek rzeczywiście grożącym poważnymi powikłaniami krwotocznymi [14]. O takim zagrożeniu należy zacząć myśleć, kiedy liczba płytek spadnie <50 G/l i ma dalszą tendencję spadkową. Takie zagrożenie można zwiększyć jatrogenie, podając pacjentowi kwas acetylosalicylowy

lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, które uszkadzają płytki. Oznacza to, że w tych sytuacjach te leki są przeciwwskazane. Płytek nie uszkadzają paracetamol i metamizol, dlatego to one powinny być wykorzystywane w razie konieczności podania leku przeciwgorączkowego. Poniżej 20 G/l przy tendencji spadkowej liczby płytek należy zacząć przetaczać koncentrat krwinek płytkowych (KKP), przy czym obowiązuje wykorzystanie preparatów napromienionych i najlepiej filtrowanych. Należy tu także brać pod uwagę rzeczywiste występowanie skazy krwotocznej. Ze względu na krótki czas krążenia płytek takie preparaty trzeba przetaczać co 2–3 dni, jednorazowo 4–6 jednostek. Od stosunkowo niedawna dostępne są leki pobudzające wytwarzanie płytek. Są to substancje pobudzające receptor trombopoetyny (tzw. mimetyki trombopoetyny – sama trombopoetyna nie znalazła zastosowania klinicznego, gdyż wzbudza wytwarzanie przeciwciał, które ją neutralizują). Dostępne są dwa takie leki: romiplostim i eltrombopag. Mogą one mieć działanie wykraczające poza samo pobudzanie wytwarzania płytek (pobudzać wytwarzanie także innych komórek), gdyż wspomniany receptor jest obecny nie tylko na komórkach ukierunkowanych dla trombopoetyny i eltrombopag uzyskał już rejestrację do stosowania w anemii aplastycznej. Lek ten ma w dodatku postać do podawania doustnego, a więc w sposób wygodniejszy przy dużej liczbie porażonych. Niestety nie ma żadnych danych o wykorzystaniu tych leków u osób napromienionych. Poza tym leki te są objęte ochroną patentową i mają jedynie pojedynczych wytwórców na świecie.

Zwalczanie niedokrwistości

Zaburzenie wytwarzania krwinek czerwonych (które łatwo wykryć, badając liczbę retykulocytów, która jest wskaźnikiem ich 1–2-dniowej produkcji) jest długo maskowane przez długi czas utrzymywania się erytrocytów w krążeniu. Podobnie interwencja pod postacią przetoczenia KKCz ma większą skuteczność niż przetoczenie KKP. Trzeba jednak pamiętać, że – analogicznie jak w przypadku KKP – obowiązuje wykorzystywanie preparatów napromienionych (to samo dotyczy również krwi pełnej, gdyby trzeba ją było wykorzystywać). Chodzi o to, aby niezgodne tkankowo limfocyty obecne w komórkowych preparatach krwi nie spowodowały choroby przeszczep przeciw gospodarzowi u osoby z odpornością uszkodzoną przez napromienienie wypadkowe. Nie zaleca się natomiast podawania erytropoetyny, która również nie jest wykorzystywana po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

Rekonwalescencja

Po osiągnięciu bezpiecznych dla życia wartości parametrów krwi obwodowej porażeni mogą być obsługiwani ambulatoryjnie. Zasady opieki nad rekonwalescentami po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych zostały omówione oddzielnie [11]. Sposób opieki nad pozostałymi będzie zależał od ich liczby oraz pochłoniętej dawki promieniowania. Im większa liczba porażonych, tym sposób postępowania będzie bardziej ograniczony do podstawowych czynności, i odwrotnie – im ich liczba będzie mniejsza, tym będzie bardziej szczegółowy, również po to, aby zgromadzić wiedzę niezbędną do poprawy postępowania w następnych takich przypadkach. Analogicznie, im większa pochłonięta dawka promieniowania, tym większe ryzyko innych dodatkowych powikłań, niż tylko skutki niedoborów trzech głównych rodzajów komórek. Ogólnie rzecz ujmując, intensywność nadzoru ambulatoryjnego będzie największa wkrótce po ustaniu konieczności hospitalizacji i będzie się zmniejszać wraz z upływem czasu. Ostatecznie jednak ofiary napromienienia powinny być badane co najmniej raz na rok. Oprócz monitorowania parametrów krwi obwodowej konieczne jest sprawdzanie czynności wszystkich pozostałych narządów i reagowanie na stwierdzone nieprawidłowości. Poza tym osoby takie muszą być poinstruowane, że w razie jakichkolwiek niepokojących objawów powinny się możliwie szybko zgłosić do lekarza, a najlepiej do wyspecjalizowanego ośrodka.

Istotną częścią postępowania profilaktycznego są także szczepienia ochronne. Szczególnie ważne są coroczne szczepienia przeciwko grypie, a także szczepienia przeciwko drobnoustrojom otoczkowym, tj. pneumokokom, meningokokom i *Haemophilus influenzae*.

Najpoważniejszymi późnymi powikłaniami przebytego napromienienia są nowotwory wtórne do popromiennych uszkodzeń DNA. W grę wchodzi różne nowotwory, ale prawdopodobnie najczęstsze będą nowotwory krwi, w tym zespoły mielodysplastyczne i białaczki szpikowe, a także ostra białaczka limfoblastyczna, przy czym zwiększone ryzyko będzie dotyczyło również osób, u których ze względu na otrzymanie napromienienia w mniejszych dawkach nie doszło do wystąpienia kliniczne istotnego zespołu hematologicznego [15]. Ale ryzyko (przynajmniej jeśli oprzeć się na danych z Hiroshimy i Nagasaki) będzie się zwiększało wraz z dawką pochłoniętą, a także będzie zależne od wieku w chwili napromienienia (większe u młodszych osób). Te same zależności odnoszą się do zwiększonej częstości występowania guzów litych [16].

Podsumowanie

Jak wspomniano, ryzyko wystąpienia w Polsce choroby popromiennej, w tym jej zespołu hematologicznego, jest

bardzo małe. Nie oznacza to jednak, że w ogóle nie istnieje, a w związku z małym prawdopodobieństwem wystąpienia, jeśli wystąpi, to dodatkowo zderzy się z nieprzygotowaniem odpowiednich służb oraz samych ofiar. W artykule przedstawiono aktualne poglądy i możliwości dotyczące postępowania, wskazano także instytucje, które z racji swojej normalnej działalności są już obecnie przygotowane do udzielania pomocy medycznej osobom napromienionym.

Podziękowanie

Autor dziękuje doktorowi Williamowi Dickersonowi, Col. Ret. USAF z Armed Forces Radiobiology Research Institute, Bethesda, MD, USA, za udostępnienie i zgodę na wykorzystanie przygotowanych przez niego rycin.

Piśmiennictwo

1. Mickelson AB, ed. Medical consequences of radiological and nuclear weapons. Office of the Surgeon General, Borden Institute, Fort Detrick 2013: 1–279
2. Diagnosis and treatment of radiation injuries. IAEA, Vienna 1998: 3–22
3. Rump A, Becker B, Eder S, et al. Medical management of victims contaminated with radionuclides after a “dirty bomb” attack. *Mil Med Res*, 2018; 5: 27
4. Bubalo JS. Conditioning regimens. In: Maziarz RT, Slater SS, eds. Blood and marrow transplant handbook. Comprehensive guide for patient care. Springer, New York 2015: 67
5. Waselenko JK, MacVittie TJ, Blakely WF, et al. Strategic National Stockpile Radiation Working Group. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann Intern Med*, 2004; 140: 1037–1051
6. Macià I, Garau M, Lucas Calduch A, López EC. Radiobiology of the acute radiation syndrome. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2011; 16: 123–130
7. Bomanji JB, Novruzov F, Vinjamuri S. Radiation accidents and their management: emphasis on the role of nuclear medicine professionals. *Nucl Med Commun*, 2014; 35: 995–1002
8. Dainiak N, Waselenko JK, Armitage JO, et al. The hematologist and radiation casualties. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2003: 473–496
9. Weisdorf D, Chao N, Waselenko JK, et al. Acute radiation injury: contingency planning for triage, supportive care, and transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006; 12: 672–682
10. Romm H, Wilkins RC, Coleman CN, et al. Biological dosimetry by the triage dicentric chromosome assay: potential implications for treatment of acute radiation syndrome in radiological mass casualties. *Radiat Res*, 2011; 175: 397–404
11. Jędrzejczak WW. Hemograft. Kompendium transplantologii komórek krwiotwórczych. Termedia, Poznań 2017
12. Mikulska M. Infection control and isolation procedures. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Koeger N, eds. The EBMT handbook. Springer Open 2019: 189–195
13. Mikulska M. Neutropenic fever. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Koeger N, eds. The EBMT handbook. Springer Open 2019: 259–264
14. Radziwon P. Zasady stosowania krwi i jej składników u chorych na choroby krwi. In: Jędrzejczak WW, Robak T, Podolak-Dawidziak M, eds. Praktyka hematologiczna. Termedia, Poznań 2017: 421–432
15. Hsu WL, Preston DL, Soda M, et al. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. *Radiat Res*, 2013; 179: 361–382
16. Cologne J, Kim J, Sugiyama H, et al. Effect of heterogeneity in background incidence on inference about the solid-cancer radiation dose response in atomic bomb survivors. *Radiat Res*, 2019 (Epub ahead of print)