

И.А. Галстян, А.Ю. Бушманов, Н.А. Метляева, М.В. Кончаловский,
В.Ю. Нугис, Ф.С. Торубаров, О.В. Щербатых, З.Ф. Зверева, Л.А. Юнанова

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ, ВЫЗВАННОЙ РАДИАЦИОННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ С РАЗЛИЧНОЙ МОЩНОСТЬЮ ДОЗЫ

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Ирина Алексеевна Галстян, e-mail: igalstyan@rambler.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение влияния мощности дозы облучения на динамику показателей периферической крови в различные периоды хронической лучевой болезни (ХЛБ), развившейся вследствие профессионального пролонгированного радиационного воздействия в когорте бывших работников ПО «Маяк», проходивших стационарное обследование в клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в период до 1995 г.

Материал и методы: Проведено изучение динамики абсолютных показателей периферической крови у бывших работников ПО «Маяк», подвергавшихся длительному производственному облучению с мощностью дозы менее 0,001 Гр/сут (25 чел), 0,003–0,007 Гр/сут (12 чел) и 0,008–0,07 Гр/сут (15 чел) в периоды формирования, исходов и ближайших, а также отдаленных последствий ХЛБ.

Статистическая обработка материала произведена с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23.0 посредством критерия Краскала – Уоллиса и U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Полученные результаты рассматривались как статистически достоверные при $p < 0,05$.

Результаты: В группе больных, облученных с мощностью дозы 0,008–0,07 Гр/сут, в периоды формирования, а также исходов и ближайших последствий ХЛБ отмечались тромбоцито-, лейко- и глубокая нейтропения. Снижение количества эритроцитов и гемоглобина выявлялись только в периоде исходов и ближайших последствий. Развитие агранулоцитоза и анемического синдрома – признаки, отличающие течение ХЛБ в этой группе больных от клинической картины типичной ХЛБ. В периоде отдаленных последствий у 60 % больных (9 из 15) развились онкогематологические заболевания.

При мощности облучения 0,003–0,007 Гр/сут анемический синдром обнаружен у 4 из 12 больных. Лейкопения отмечалась в периодах исходов и ближайших последствий. Гранулоцитопения выявлялась во всех трех периодах течения ХЛБ. В отдаленные сроки у 2 больных из этой группы развились онкогематологические заболевания.

При мощности облучения менее 0,001 Гр/сут в периодах исходов и ближайших последствий ХЛБ отмечаются неглубокие тромбоцитопения и нейтропения. В периоде отдаленных последствий все средние величины показателей периферической крови соответствуют нормальным величинам.

Выводы: При длительном облучении человека с мощностью дозы 0,008–0,07 Гр/сут и более, при накоплении суммарной дозы 1,7–9,6 Гр и длительности контакта 6–96 мес можно ожидать развития ХЛБ со своеобразным подострым клиническим течением костномозгового синдрома (КМС), проявляющегося поражением всех трех ростков кроветворения, развитием агранулоцитоза, анемии и, вероятно, в 60 % наблюдений развития лейкоза с неблагоприятным прогнозом для жизни больного. Основным фактором, определяющим эту особенность течения КМС ХЛБ, является мощность дозы, которая превышает 0,008 Гр/сут (2 Гр/год).

При мощности дозы 0,003–0,007 Гр/сут (0,7–1,7 Гр/год) течение ХЛБ с развитием агранулоцитоза возможно в 25 %, анемии – в 33 % наблюдений. Наиболее вероятно такое течение заболевания при мощности дозы, приближающейся к верхней границе названного диапазона, и высоких суммарных дозах. В остальных случаях течение заболевания благоприятное. В отдаленном периоде возможны умеренные, преходящие лейко-, нейтро- и тромбоцитопения.

При длительном облучении с мощностью дозы менее 0,001 Гр/сут (0,25 Гр/год) течение заболевания относительно благоприятное с практически полным восстановлением кроветворения в отдаленном периоде.

Ключевые слова: профессиональное облучение, тканевые реакции, мощность дозы облучения, хроническая лучевая болезнь, костномозговой синдром, агранулоцитоз, анемический синдром

Для цитирования: Галстян И.А., Бушманов А.Ю., Метляева Н.А., Кончаловский М.В., Нугис В.Ю., Торубаров Ф.С., Щербатых О.В., Зверева З.Ф., Юнанова Л.А. Динамика показателей периферической крови в различные периоды течения хронической лучевой болезни, вызванной радиационным воздействием с различной мощностью дозы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 4. С. 35–42. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-4-35-42

**I.A. Galstian, A.Yu. Bushmanov, N.A. Metlyeva, M.V. Konchalovsky,
V.Yu. Nugis, F.S. Torubarov, O.V. Shcherbatykh, Z.F. Zvereva, L.A. Yunanova**

Dynamics Of Peripheral Blood Parameters in Different Periods of Chronic Radiation Syndrome after Chronic Exposure with Different Dose Rates

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: I.A. Galstyan, e-mail: igalstyan@rambler.ru

ABSTRACT

Purpose: To study the effect of the radiation dose rate on the dynamics of peripheral blood indicators in various periods of chronic radiation syndrome (CRS), which developed as a result of professional prolonged radiation exposure in a cohort of former employees of the Mayak plant who underwent inpatient examination at the clinic of the A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia in the period up to 1995.

Material and methods: The study of the dynamics of absolute peripheral blood indices in former employees of Mayak plant who were exposed to prolonged industrial radiation with a dose rate of less than 0.001 Gy/day (25 people), 0.003–0.007 Gy/day (12 people) and 0.008–0.07 Gy/day (15 people) during the periods of formation, outcomes and immediate, as well as long-term consequences of CRS.

Statistical processing of the material was performed using the IBM SPSS Statistics software package 23.0 using the Kruskal–Wallis criteria and the Mann–Whitney U-test for independent samples. The results obtained were considered statistically reliable at $p < 0.05$.

Results: In a group of patients irradiated with a dose rate of 0.008–0.07 Gy/day during the periods of formation, as well as the outcomes and immediate consequences of CRS, platelet-, leuco- and deep neutropenia were noted. A decrease in the number of erythrocytes and hemoglobin was detected only in the period of outcomes and immediate consequences. The development of agranulocytosis and anemic syndrome are signs that distinguish the course of CRS in this group of patients from the clinical picture of typical CRS. In the period of long-term consequences, 60 % of patients (9 out of 15) developed oncohematological diseases.

At an irradiation power of 0.003–0.007 Gy/day anemic syndrome was found in 4 out of 12 patients. Leukopenia was observed in the periods of outcomes and immediate consequences. Granulocytopenia was detected in all three periods of the course of CRS. In the long term, 2 patients from this group developed oncohematological diseases

At an irradiation power of less than 0.001 Gy/day shallow thrombocytopenia and neutropenia are noted in the periods of outcomes and immediate consequences of CRS. In the period of long-term consequences, all the average values of peripheral blood indicators correspond to normal levels.

Conclusions: With prolonged irradiation of a person with a dose rate of 0.008–0.07 Gy/ day or more, with the accumulation of a total dose of 1.7–9.6 Gy and a contact duration of 6–96 months, one can expect the development of CRS with a peculiar subacute clinical course of bone marrow syndrome (BMS), manifested by the defeat of all three hematopoietic sprouts, the development of agranulocytosis, anemia and, probably, in 60 % of cases of leukemia development with an unfavorable prognosis for the patient's life. The main factor determining this feature of the course of BMC CRS is the dose rate, which exceeds 0.008 Gy / day (2 Gr/year).

At a dose rate of 0.003–0.007 Gy / day (0.7–1.7 Gy / year), the course of CRS with the development of agranulocytosis is possible in 25 %, anemia – in 33 % of observations. This course of the disease is most likely with a dose rate approaching the upper limit of the named range and high total doses. In other cases, the course of the disease is favorable. In the long-term period, moderate, transient leuko-, neutro- and thrombocytopenia are possible.

With prolonged irradiation with a dose rate of less than 0.001 Gy / day (0.25 Gy / year), the course of the disease is relatively favorable with almost complete restoration of hematopoiesis in the long term.

Keywords: occupational exposure, tissue reactions, radiation dose rate, chronic radiation sickness, bone marrow syndrome, agranulocytosis, anemia

For citation: Galstian IA, Bushmanov AYu, Metlyeva NA, Konchalovsky MV, Nugis VYu, Torubarov FS, Shcherbatykh OV, Zvereva ZF, Yunanova LA. Dynamics Of Peripheral Blood Parameters in Different Periods of Chronic Radiation Syndrome after Chronic Exposure with Different Dose Rates. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(4):35–42. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-4-35-42

Введение

Научно-технический прогресс и повседневная жизнь миллионов людей немыслимы без источников энергии, основанных на использовании ионизирующего излучения. Обеспечение радиационной безопасности, защиты населения и персонала предприятий атомной промышленности и энергетики является приоритетной задачей научных исследований.

Использование ионизирующего излучения в качестве производственного фактора в конце 1940–1950-х гг. началось при отсутствии четких представлений о допустимых дозах облучения, а также о диагностических и лечебных мероприятиях при развивающейся хронической лучевой болезни (ХЛБ). За прошедшие с этого момента многие десятилетия накоплен большой опыт по диагностике и лечению ХЛБ [1–3].

В настоящее время путем поэтапного нормирования производственного облучения, условия для развития

ХЛБ полностью ликвидированы. Однако, учитывая постоянное расширение сферы использования источников ионизирующего излучения, при дальнейшем развитии промышленности, покорении космоса и др. могут возникать новые области их применения, где переоблучение работников может быть обусловлено технологически. Все это заставляет возвращаться к архивным материалам и изучать особенности формирования костномозгового синдрома (КМС) ХЛБ при различных мощностях дозы гамма-излучения, имевших место на предприятии атомной промышленности в период работы в 1948–1957 гг.

ХЛБ – полисиндромное заболевание, развивающееся при относительно равномерном, хроническом или фракционированном облучении в дозах, превышающих допустимые, и характеризующееся формированием комплекса синдромов, выраженностю которых определяется мощностью дозы облучения, суммарной дозой, радиочувствительностью органов и тканей, со-

отношением процессов повреждения и восстановления [3].

Многочисленные клинические проявления заболевания возникают вследствие поражения различных органов и систем органов [1–3]. Ведущим синдромом ХЛБ в период ее формирования является КМС с цитопеническими проявлениями различной степени выраженности. Основным фактором, определяющим выраженность клинических проявлений, скорость и очередность их появления, является мощность дозы. Также характерны четкая зависимость времени появления изменений от суммарной дозы и волнообразность течения [1–3].

В настоящее время считается, что ХЛБ развивается в случае хронического облучения при мощности дозы 0,7–1,0 Гр за год при суммарной дозе 2–3 Гр за 2–3 года и выше. Для ХЛБ характерно сочетание нерезко выраженных, медленно нарастающих изменений в органах и тканях с высокой физиологической репарационной способностью с обычно сопровождающими их реакциями регуляторно-адаптивных систем [2, 4].

Как всякое лучевое поражение ХЛБ имеет латентный период, и клиническая картина заболевания развивается спустя некоторое время после начала облучения. Сроки развития клинических проявлений определяются темпом накопления пороговой величины дозы и составляют от 1–2 до 5–8 лет [1–4]. В течении заболевания четко выделяются периоды формирования, восстановления и исходов [1–3].

Клинические наблюдения показали, что формирование изменений кроветворения при хронических лучевых поражениях происходило постепенно. Вначале отмечалась фаза неустойчивого подавления гемопоэза, которое становилось очевидным при анализе динамики показателей крови, особенно, при сравнении с так называемым «входным» анализом крови работника, то есть анализом, сделанным до начала лучевого воздействия [5].

Раньше всего формировались признаки угнетения кроветворения по линии лейко- и тромбоцитопоэза [1–6, 8, 9]. В более тяжелых случаях, преимущественно при больших мощностях доз (более 1,0 Гр/год) развивался и анемический синдром. Поражение кроветворения в большинстве случаев (кроме 2 больных) не достигало степени аплазической анемии [3]. У большинства пострадавших от хронического облучения после прекращения воздействия сохранялись возможности к репарации и постепенной компенсации кроветворной функции. Хроническое лучевое воздействие чаще всего вызывало умеренную лейкопению ($2,6\text{--}4,0 \times 10^9/\text{л}$ при нормальных величинах $5,0\text{--}8,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопению ($70,0\text{--}160,0 \times 10^9/\text{л}$ при норме $200,0\text{--}300,0 \times 10^9/\text{л}$), относительный моноцитоз при наличии нейтро- и лимфоцитопении в периферической крови [1–3, 6]. В костном мозге отмечалось сокращение плацдарма лейкоцитоза, угнетение функций мегакариоцитарного ростка, признаки напряжения регенерации эритропоэза. У многих выведенных из неблагоприятных условий работы после прекращения контакта с гамма-излучением кроветворение восстанавливалось, достигая физиологического уровня в ближайшее время [1–5]. У отдельных лиц при наличии инкорпорированных остеотропных радионуклидов сохранялись признаки неполной регенерации [7, 8].

Спустя 5–8 лет после прекращения облучения Г.Д. Байсоголов и соавт. отмечали уменьшение числа больных с лейкопенией с 48 % в периоде формирования заболевания до 6,8 % в периоде последствий, нейтропении – с 66,6 % до 27,3 %, лимфопении – с 64 % до 5,1 % и полное исчезновение тромбоцитопении [9]. Однако спустя 25–30 лет после прекращения контак-

та с ионизирующим излучением другие исследователи выявили у 44 % больных в периферической крови нестойкую лейкопению. Постоянная лейкопения ($3,5\text{--}3,9 \times 10^9/\text{л}$) сохранялась у 16,4 % больных ХЛБ, стойкие лейкопения и тромбоцитопения (до $140,0\text{--}160,0 \times 10^9/\text{л}$) – у 9,7 %. У ряда больных отмечалось парциальное сужение гранулоцитарного ростка костного мозга [10]. У отдельных больных в исходе ХЛБ наблюдалось неуклонное углубление цитопении с исходом в апластическую анемию или острый лейкоз [9, 10].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния мощности дозы облучения на динамику показателей периферической крови в различные периоды хронической лучевой болезни (ХЛБ), развившейся вследствие профессионального пролонгированного радиационного воздействия в когорте бывших работников ПО «Маяк», проходивших стационарное обследование в клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в период до 1995 г.

Материал и методы

Среди архивных историй болезни ФМБЦ им. А.И. Бурназяна были отобраны документы 15 чел (14 мужчин и 1 женщины), перенесших радиационный КМС в результате хронического гамма-облучения на производстве. Критерием отбора больных была очень высокая мощность радиационного воздействия – 0,008–0,07 Гр/сут.

Вторую группу составили 12 чел (10 мужчин и 2 женщины), подвергшиеся облучению с несколько меньшей мощностью дозы – 0,003–0,007 Гр/сут.

Кроме того, были отобраны истории болезни 25 больных ХЛБ (21 мужчина и 4 женщины), подвергшихся облучению с еще меньшей мощностью дозы – менее 0,001 Гр/сут.

Дозиметрические характеристики больных трех групп больных ХЛБ приведены в табл. 1.

Таблица 1

Демографические и дозиметрические характеристики больных 3-х групп

Demographic and dosimetric characteristics of patients of 3 groups

| Группа больных | Кол-во больных (муж/жен) | Возраст в начале облучения (лет) M±m min-max | Суммарная доза (Гр) M±m min-max | Длительность работы (мес) M±m min-max | Мощность дозы (Гр/сут) M±m min-max |
|-----------------|--------------------------|--|---------------------------------------|---|--|
| Группа 1 (14/1) | 15 | 25,8±3,1 19–35 | 5,1±1,1 1,7–9,6 | 28,6±8,7 6–60 | 0,008–0,07 0,016±0,008 |
| Группа 2 (10/2) | 12 | 26,0±2,0 21–33 | 3,6±1,1 1,2–6,7 | 41,2±13,8 12–96 | 0,003–0,007 0,005±0,0008 |
| Группа 3 (21/4) | 25 | 25,04±1,01 19–41 | 1,15±0,15 0,05–2,57 | 110,44±6,82 36–162 | 0,00002–0,0009 0,0005±0,00006 |

Динамика показателей периферической крови рассматривалась в течение 3 периодов ХЛБ: формирования заболевания (от начала работы в условиях облучения до вывода из них), исходов и ближайших последствий (в течение 5 лет после вывода из условий облучения), отдаленных последствий (спустя 5 лет и более после вывода из условий облучения).

Перед поступлением на работу на предприятие атомной промышленности все работники проходили предварительное медицинское обследование, по результатам которого были признаны годными для работы в условиях облучения. Отклонений показателей периферической крови от нормальных величин выявлено не было.

Необходимо отметить, что при анализе медицинской документации больных группы 3 было установлено,

что все они проходили обследование и лечение в специализированном стационаре только в периодах исходов, ближайших и отдаленных последствий ХЛБ, что вполне объяснимо, так как состояние больных, облучавшихся с небольшой мощностью дозы, длительное время оставалось удовлетворительным. Предварительное установление диагноза ХЛБ происходило в лечебно-профилактическом учреждении по месту работы. При этом отклонения показателей периферической крови были нестабильными и незначительными по глубине, выявлялись, как правило, только при сопоставлении с результатами общего анализа крови, сделанного перед приемом на работу. Вывод из условий облучения после установления предварительного диагноза достаточно быстро приводил к практически полной нормализации картины крови. В специализированный стационар эти больные поступали для подтверждения предварительного диагноза.

Госпитализация больных в специализированный стационар проводилась в разные сроки с 1951 по 1995 гг. В течение этого длительного периода времени менялись нормы показателей крови. С целью учета этих изменений при оценке показателей клинического анализа крови использовались нормативы 1954 [12] и 1977 [13] гг., приведенные в табл. 2.

Статистическая обработка материала произведена с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23.0 посредством критериев Краскала – Уоллиса и U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Различия между полученными результатами рассматривались как статистически существенные при $p < 0,05$.

Результаты

Состояние периферической крови больных, облученных с мощностью дозы 0,008–0,07 Гр/сут в разные периоды течения ХЛБ

Наиболее выраженные изменения в системе кроветворения развивались при облучении с максимальной мощностью дозы 0,008–0,07 Гр/сут (группа 1).

Из 15 пациентов у 10 человек в периодах формирования ХЛБ и ее исходов развивались глубокая нейтропения с агранулоцитозом до $0,2–0,6 \times 10^9/\text{л}$. Период нейтропении продолжался в течение 1,5–2 мес и сменялся времененным улучшением показателей крови. Однако у 8 больных позднее сформировался миелодиспластический синдром (МДС) с дальнейшей трансформацией в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). У одного больного была диагностирована апластическая анемия. У шести человек после перенесенного КМС показатели периферической крови нормализовались.

Динамика основных показателей периферической крови больных группы 1 в зависимости от периода течения ХЛБ приведена в табл. 3 и на рис. 1–3.

Средние количества тромбоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов были ниже нижней границы нормы у больных группы 1 в периодах формирования, исходов и ближайших последствий ХЛБ. Среднее количество лимфоцитов незначительно уменьшалось только в периоде формирования ХЛБ. Среднее количество эритроцитов и гемоглобина снижалось в периоде исходов и ближайших последствий при нормальных цветном показателе и количестве ретикулоцитов. Цветовой индекс в пределах референсных величин позволяет исключить железодефицит как причину анемии. Появление признаков поражения всех трех кроветворных ростков (красного, белого и тромбоцитарного) вызывало необходимость обследования пациентов, установления диагноза ХЛБ и срочного вывода из условий

Таблица 2

Нормы показателей общего анализа крови, использовавшиеся в различные временные периоды

Reference intervals for the indicators of the general blood test that existed in different time periods

| Показатели | Вариабельность в пределах по данным источников: | |
|------------------------------|---|----------------------------------|
| | Егоров А.П. и соавт. (1954) [11] | Соколов В.В. и соавт (1972) [12] |
| Число эритроцитов у мужчин | 4100000–4900000 (в мкл) | 3868000–5300000 (в мкл) |
| Число эритроцитов у женщин | 3800000–4600000 (в мкл) | 3540000–4872000 (в мкл) |
| Гемоглобин у мужчин | 65–75 (ед. Сали) | 12,67–16,95 (г%) |
| Гемоглобин у женщин | 60–70 (ед. Сали) | 11,03–14,95 (г%) |
| Ретикулоциты (%) | 4–12 | |
| Цветной индекс | 0,70–0,90 | 0,81–1,09 |
| Тромбоциты | 200000–300000 (в мкл) | 157425–337593 (в мкл) |
| Общее число лейкоцитов | 5000–8000 (в мкл) | 3314–9530 (в мкл) |
| Абсолютное число нейтрофилов | 2700–5300 (в мкл) | 40,55–74,95 (% в мкл) |
| Абсолютное число лимфоцитов | 1300–2100 (в мкл) | 13,78–44,06 (% в мкл) |

Таблица 3

Динамика основных показателей периферической крови больных группы 1 в зависимости от периода течения ХЛБ

Dynamics of the main indicators of peripheral blood of patients of group 1, depending on the period of the course of CRS

| Анализируемые показатели | Период формирования ХЛБ ($M \pm m / \text{min}-\text{max}$) | Период исходов и последствий ХЛБ (5 лет после вывода) ($M \pm m / \text{min}-\text{max}$) | Период отдаленных последствий ХЛБ (более 5 лет после вывода) ($M \pm m / \text{min}-\text{max}$) |
|---|---|---|--|
| Количество больных (чел.) | 11 | 13 | 4 |
| Возраст (лет) | $31,62 \pm 0,45$ 19–47 | $33,45 \pm 0,35$ 22–50 | $36,81 \pm 0,62$ 29–47 |
| Количество эритроцитов ($\times 10^{12}/\text{л}$) | $4,23 \pm 0,03$ $2,80–5,70$ | $3,73 \pm 0,06$ $0,9–9,3$ | $4,26 \pm 0,04$ $2,9–5,1$ |
| Концентрация гемоглобина (г/л) | $118,37 \pm 0,81$ $90,00–167,00$ | $108,63 \pm 1,78$ $26,00–167,00$ | $139,50 \pm 1,09$ $110,0–167,00$ |
| Цветовой показатель | $0,83 \pm 0,01$ $0,67–1,14$ | $0,87 \pm 0,06$ $0,66–1,45$ | $0,99 \pm 0,01$ $0,85–1,15$ |
| Количество ретикулоцитов (%) | $7,53 \pm 0,54$ $0,20–37,00$ | $7,04 \pm 0,41$ $0,50–67,00$ | $8,5 \pm 0,88$ $2,0–29,0$ |
| Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) | $138,67 \pm 4,07$ $1,00–493,00$ | $144,83 \pm 5,22$ $3,0–917,00$ | $205,82 \pm 5,91$ $107,0–331,0$ |
| Количество лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) | $4,18 \pm 0,10$ $0,50–12,00$ | $4,75 \pm 0,29$ $0,06–76,00$ | $5,17 \pm 0,20$ $0,5–9,9$ |
| Количество сегментоядерных нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$) | $2,48 \pm 0,17$ $0,17–33,35$ | $1,58 \pm 0,08$ $0,00–21,28$ | $2,62 \pm 0,14$ $0,06–6,93$ |
| Количество лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) | $1,12 \pm 0,05$ $0,08–11,31$ | $1,41 \pm 0,04$ $0,04–5,78$ | $1,73 \pm 0,07$ $0,15–3,33$ |

Примечание: Серым цветом выделены строки, в которых отдельные показатели выходят за пределы референсного интервала и данные во всех трех столбцах различаются с уровнем значимости $p < 0,05$

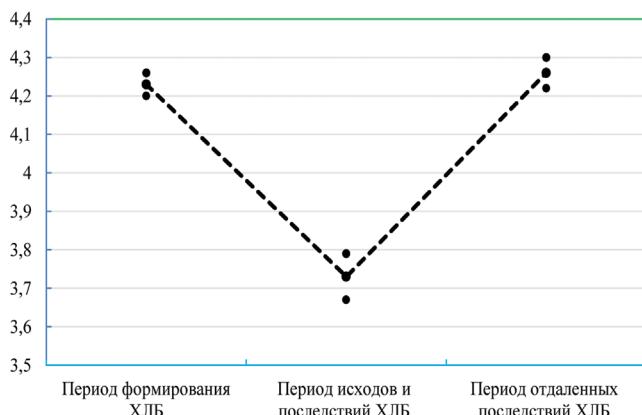


Рис. 1. Динамика средних показателей эритроцитов больных 1 группы

Fig. 1. Dynamics of average erythrocyte counts in patients of group 1

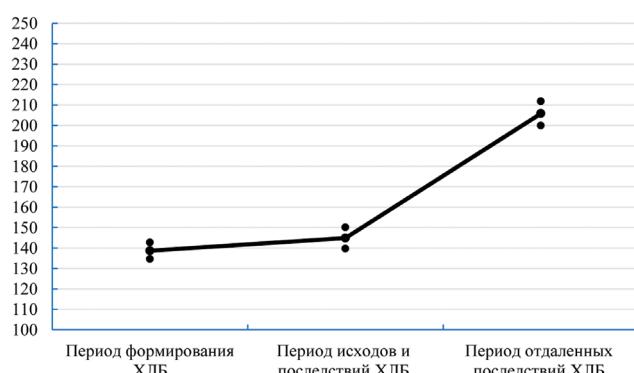


Рис. 2. Динамика средних показателей тромбоцитов больных группы 1

Fig. 2. Dynamics of average platelet counts in group 1 patients

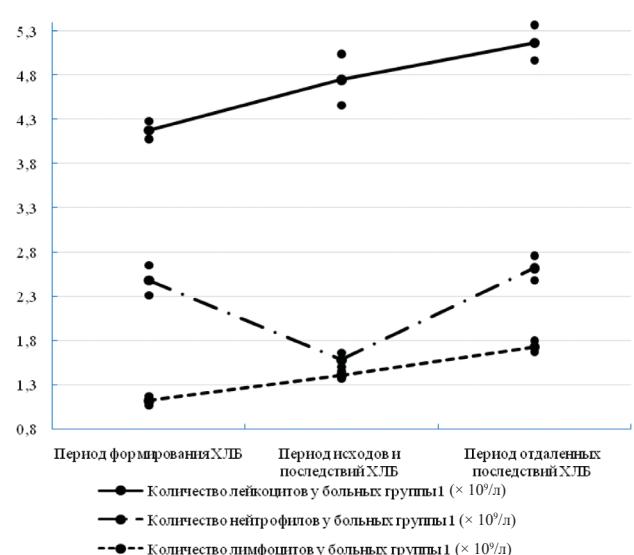


Рис. 3. Динамика средних показателей лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов больных 1 группы

Fig. 3. Dynamics of average values of leukocytes, neutrophils and lymphocytes of group 1 patients

производственного облучения. В периоде отдаленных последствий отмечалась практически полная нормализация показателей крови.

Состояние периферической крови больных, облученных с мощностью дозы 0,003–0,007 Гр/сут, в разные периоды течения ХЛБ

Группу 2 составили 12 чел., у которых мощность дозы облучения соответствовала 0,003–0,007 Гр/сут. Суммарные дозы были менее значительными у 7 человек (1,2–1,7 Гр), и только у 3 они составляли 5,3 Гр, 5,63 Гр и 6,54 Гр. Умеренный агранулоцитоз, менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, наблюдался у 3 пациентов. Анемический синдром – у 4 больных. Только у одного из 12 человек развившийся тяжелый КМС завершился панмиелофтизом (апластической анемией), и у одного пациента в отдаленные сроки в 1981 г. возник МДС. У десяти человек после вывода из условий облучения абсолютные показатели периферической крови приблизились к нормальным величинам.

В табл. 4 приведена динамика основных показателей периферической крови больных группы 2 в зависимости от периода течения ХЛБ.

Таблица 4

Динамика основных показателей периферической крови больных группы 2 в зависимости от периода течения ХЛБ

Dynamics of the main indicators of peripheral blood of patients of group 2, depending on the period of the course of CRS

| Анализируемые показатели | Период формирования ХЛБ ($M \pm m/\text{min-max}$) | Период исходов и последствий ХЛБ (5 лет после вывода) ($M \pm m/\text{min-max}$) | Период отдаленных последствий ХЛБ (более 5 лет после вывода) ($M \pm m/\text{min-max}$) |
|---|--|--|---|
| Количество больных (чел.) | 5 | 7 | 3 |
| Возраст (лет) | $31,47 \pm 0,82$ 20–41 | $27,75 \pm 0,34$ 23–36 | $53,44 \pm 2,02$ 33–71 |
| Количество эритроцитов ($\times 10^{12}/\text{л}$) | $4,31 \pm 0,06$ 3,00–5,20 | $4,46 \pm 0,08$ 2,50–5,90 | $4,20 \pm 0,08$ 3,00–5,30 |
| Концентрация гемоглобина (г/л) | $137,03 \pm 1,59$ 107,00–157,00 | $127,69 \pm 1,65$ 85,00–160,00 | $136,00 \pm 2,39$ 97,00–161,00 |
| Цветовой показатель | $0,91 \pm 0,17$ 0,78–1,20 | $0,88 \pm 0,01$ 0,69–1,20 | $0,92 \pm 0,01$ 0,84–1,05 |
| Количество ретикулоцитов (%) | $7,64 \pm 0,74$ 1,00–16,00 | $9,58 \pm 0,57$ 2,00–34,00 | $4,42 \pm 0,84$ 1,00–7,00 |
| Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) | $185,90 \pm 7,26$ 59,50–318,00 | $168,09 \pm 7,96$ 21,00–328,00 | $223,75 \pm 8,35$ 100,00–333,00 |
| Количество лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) | $4,60 \pm 0,14$ 2,30–8,30 | $4,27 \pm 0,16$ 1,80–12,80 | $4,55 \pm 0,29$ 0,50–79,00 |
| Количество сегментоядерных нейтрофилов ($\times 10^9/\text{л}$) | $2,03 \pm 0,09$ 0,58–4,93 | $1,79 \pm 0,13$ 0,18–10,30 | $1,98 \pm 0,16$ 0,09–4,05 |
| Количество лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) | $1,58 \pm 0,05$ 0,56–2,65 | $1,64 \pm 0,06$ 0,41–2,95 | $1,77 \pm 0,11$ 0,18–3,38 |

Примечание: Серым цветом выделены строки, в которых отдельные показатели выходят за пределы референсного интервала, и данные во всех трех столбцах различаются с уровнем значимости $p < 0,05$

Представленные данные свидетельствуют, что при мощности облучения 0,003–0,007 Гр/сут красный кровяной росток страдает в значительно меньшей степени, чем у больных 1 группы. Снижение показателя эритроцитов отмечено у 4 больных. Лейкопения отмечается в периоде исходов и ближайших последствий. Гранулоцитопения выявляется во всех трех периодах течения ХЛБ. При этом в последнем периоде (периоде отдаленных последствий) средний показатель нейтрофилов чуть ниже нижней границы нормы. Скорее всего, в этом периоде нейтропения незначительна по глубине, отмечается у отдельных лиц и, возможно, носит преходящий характер.

Таблица 5

Сравнительный анализ показателей крови ($M \pm m$, min-max) больных трех групп в различные периоды течения ХЛБ
Comparative analysis of blood parameters ($M \pm m$, min-max) of patients of three groups in different periods of the course of CRS

| Показатели | Период формирования ХЛБ | | | Период исходов и ближайших последствий ХЛБ | | | Период отдаленных последствий ХЛБ | | |
|--|---------------------------|----------------------------|----------|--|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 |
| Количество больных (чел) | 11 | 5 | — | 13 | 7 | 23 | 4 | 3 | 2 |
| Возраст обследования (лет) | 31,62±0,45 19–47 | 31,47±0,82 20–41 | — | 33,45±0,35 22–50 | 27,75±0,34 23–36 | 49,91±2,97 36–57 | 36,81±0,62 29–47 | 53,44±2,02 33–71 | 54,62±0,86 37–76 |
| Количество эритроцитов ($10^{12}/\text{л}$) | 4,23±0,03 2,8–5,7 | 4,31±0,06 3,0–5,2 | — | 3,73±0,06 0,9–9,3 | 4,46±0,08 2,5–5,9 | 4,85±0,12 4,3–5,5 | 4,26±0,4 2,9–5,1 | 4,20±0,08 3,0–5,3 | 4,55±0,06 0,97–6,00 |
| Концентрация гемоглобина (г/л) | 118,37±0,81 90,0–167,0 | 137,03±1,59 107,0–157,0 | — | 108,3±1,81 26,0–167,0 | 127,69±1,65 85,0–160,0 | 138,70±2,41 123,0–147,0 | 139,5±1,09 110,0–167,0 | 136,00±2,39 97,0–161,0 | 144,01±1,5 87,0–190,0 |
| Цветовой показатель | 0,83±0,01 0,67–1,14 | 0,91±0,17 0,78–1,20 | — | 0,87±0,06 0,66–1,45 | 0,88±0,01 0,69–1,20 | 0,85±0,02 0,80–0,96 | 0,99±0,01 0,85–1,15 | 0,92±0,01 0,84–1,05 | 0,97±0,01 0,76–1,27 |
| Количество ретикулоцитов (%) | 7,53±0,54 0,2–37,0 | 7,64±0,74 1,0–16,0 | — | 7,04±0,41 0,5–67,0 | 9,58±0,57 2,0–34,0 | 14,09±2,50 6,0–33,0 | 8,5±0,88 2,0–29,0 | 4,42±0,84 1,0–7,0 | 7,55±0,54 1,0–25,0 |
| Количество тромбоцитов ($10^9/\text{л}$) | 138,67±4,07 1,0–493,0 | 185,90±7,26 59,5–318,0 | — | 144,83±5,22 3,0–917,0 | 168,09±7,96 21,0–328,0 | 193,27±15,29 108,0–295,0 | 205,82±5,91 107,0–331,0 | 223,75±8,35 100,0–333,0 | 251,84±7,80 36,0–592,9 |
| Количество лейкоцитов ($10^9/\text{л}$) | 4,18±0,10 0,5–12,0 | 4,60±0,14 2,3–8,3 | — | 4,75±0,29 0,06–76,00 | 4,27±0,16 1,8–12,8 | 5,31±0,39 3,8–7,7 | 5,17±0,2 0,5–9,9 | 4,55±0,29 0,5–79,0 | 6,64±0,22 3,0–15,9 |
| Количество сегментоядерных нейтрофилов ($10^9/\text{л}$) | 2,48±0,17 0,17–33,35 | 2,03±0,09 0,58–4,93 | — | 1,58±0,08 0,00–21,28 | 1,79±0,13 0,18–10,30 | 2,41±0,31 0,98–4,08 | 2,62±0,14 0,06–6,93 | 1,98±0,16 0,09–4,05 | 3,87±0,17 1,47–11,61 |
| Количество лимфоцитов ($10^9/\text{л}$) | 1,12±0,05 0,08–11,31 | 1,58±0,05 0,56–2,65 | — | 1,41±0,04 0,04–5,78 | 1,64±0,06 0,41–2,95 | 1,60±0,11 1,06–2,17 | 1,73±0,07 0,15–3,33 | 1,77±0,11 0,18–3,38 | 1,92±0,07 0,63–4,18 |

Примечание: Серым цветом выделены строки, в которых отдельные показатели выходят за пределы референсного интервала и различаются с уровнем значимости $p < 0,05$

Состояние периферической крови больных, облученных с мощностью дозы менее 0,001 Гр/сум в разные периоды течения ХЛБ

В группе 3 данные для изучения динамики средних показателей периферической крови в периоде формирования ХЛБ отсутствуют. В периодах исходов и ближайших последствий изменения выражены минимально: отмечаются неглубокая тромбоцитопения и нейтропения. В периоде отдаленных последствий все средние величины показателей периферической крови соответствуют норме.

Сравнительный анализ динамики показателей периферической крови больных трех групп в разные периоды течения ХЛБ

Результаты сравнительного анализа показателей крови больных трех групп в различные периоды течения ХЛБ представлены в табл. 5.

В период формирования ХЛБ у больных группы 1 по сравнению с больными группы 2 выявляются существенно более глубокие тромбоцитопения и лейкопения. Абсолютное количество лимфоцитов у больных группы 1 снижено и значимо отличается от нормального количества у больных группы 2. В обеих группах среднее количество гранулоцитов свидетельствует о выраженной гранулоцитопении. При этом различия между группами статистически несущественны.

В периоде исходов и ближайших последствий ХЛБ выявляются существенно сниженные показатели эритроцитов и гемоглобина у больных группы 1. У больных группы 2 эти показатели находятся в пределах нормы.

Тромбоцитопения выявляется в обеих группах, однако у больных группы 1 их количество существенно ниже, чем у больных группы 2.

Гранулоцитопения в периоде исходов и ближайших последствий становится еще глубже, чем в предыдущем периоде. Существенных различий по этому признаку между группами не выявлено.

В периоде отдаленных последствий картина крови, судя по средним показателям, практически нормализуется у всех больных. Обращает на себя внимание только снижение количества ретикулоцитов и нейтрофилов у больных группы 2. Величина этих показателей достоверно отличается от показателей больных группы 1.

В группе 1 у 10 больных, облучавшихся с максимальной мощностью дозы, КМС тяжелой степени протекал с развитием агранулоцитоза. У 8 из этих в ранние сроки после прекращения облучения через 2–3 года развился МДС.

Агранулоцитоз среди больных группы 2 выявлялся только у 3 из 12 человек. У двух из них мощность дозы была максимальной для этой подгруппы – 0,007 Гр/сут, то есть приближалась к мощности дозы в группе 1. У третьего пациента – 0,004 Гр/сут. У одного из этих 3 больных в исходе ХЛБ диагностировалась апластическая анемия (панмиелофтиз). У двух других агранулоцитоз протекал в течение 1 месяца, был относительно неглубоким ($0,6–0,8 \times 10^9/\text{л}$) и завершился неполным восстановлением кроветворной функции костного мозга. Обращает на себя внимание, что оба пациента контактировали с радиационным фактором очень короткое время – 12 мес. Возможно, именно этот фактор предопределил благополучный исход КМС у них. В отдаленном периоде у этих пациентов отмечались тромбоцитопения, нестойкие лейкопения и нейтропения.

Анемический синдром в обеих группах наблюдался приблизительно с той же частотой, что и агранулоцитоз (табл. 6). Соответственно, его развитие наряду с агранулоцитозом у больных, подвергающихся хроническому облучению с высокой мощностью дозы, может служить сигналом о неблагоприятном течении ХЛБ и высокой вероятности развития МДС в периоде последствий заболевания.

Основные клинические симптомы и синдромы при различных вариантах течения лучевой болезни у больных трёх изучаемых групп представлены в табл. 6.

Таблица 6

Частота агранулоцитоза и анемического синдрома при различных вариантах течения ХЛБ у больных трех групп

Frequency of agranulocytosis and anemic syndrome in different variants of the course of CRS in patients of the three groups

| Группа больных | Кол-во больных (муж/жен) | Мощность дозы (Гр/сут) Min-max M±m | Кол-во больных с агранулоцитозом / общее кол-во 6-х в группе (% от общего кол-ва больных) | Кол-во больных с анемическим синдромом/ общее кол-во 6-х в группе (% от общего кол-ва больных) |
|----------------|--------------------------|---------------------------------------|---|--|
| Группа 1 | 15 (14/1) | 0,008–0,07 | 10/15 (66 %) | 9/15 (60 %) |
| Группа 2 | 12 (10/2) | 0,003–0,007 | 3/12 (25 %) | 4/12 (33 %) |
| Группа 3 | 25 (21/4) | 0,00002–0,0009 | Не выявлен | Не выявлен |

Заключение

Проведенное исследование подтверждает, что фактором, определяющим клиническую картину и выраженность клинических проявлений ХЛБ, является мощность дозы облучения, как это отмечалось в более ранних исследованиях [1–3].

Сопоставление дозиметрических данных и клинического течения ХЛБ выявило, что при длительном радиационном воздействии на человека при накоплении суммарной дозы 1,7–9,6 Гр и длительности контакта с источником облучения 6–96 мес можно ожидать развитие ХЛБ со своеобразным клиническим течением КМС, проявляющееся поражением всех трех ростков кроветворения, развитием агранулоцитоза, анемии и в большинстве случаев (60 % больных) неблагоприятным прогнозом для жизни в связи с развитием МДС или апластической анемии. Основным фактором, определяющим эту особенность течения КМС ХЛБ, является мощность дозы, которая превышает 0,009 Гр/сут (2,2 Гр/год).

В этом случае в периодах формирования, исходов и ближайших последствий ХЛБ ускорение созревания клеточных элементов не позволяет полностью компенсировать их убыль. У больных выявляются тромбоци-

то-, лейко- и нейтропения вплоть до агранулоцитоза. Снижение количества эритроцитов и гемоглобина могут наблюдаться в периоде исходов и ближайших последствий. В периоде отдаленных последствий могут выявляться преходящие цитопении. Развитие агранулоцитоза (до 66 % больных) и анемического синдрома – признаки, отличающие течение ХЛБ в этой группе больных от клинической картины типичной ХЛБ, наблюдавшейся у большинства бывших работников ПО «Маяк». Характерным последствием облучения с высокой мощностью дозы является развитие МДС с дальнейшей трансформацией в острый лейкоз.

При облучении с мощностью дозы 0,001–0,008 Гр/сут (0,25–2,0 Гр/год) течение ХЛБ с развитием агранулоцитоза и анемического синдрома возможно в 25 и 33 % наблюдений. Наиболее вероятно такое течение заболевания при мощности дозы, приближающейся к верхней границе названного диапазона, и высоких суммарных дозах. У большинства больных с меньшей мощностью облучения красный росток не изменен. Средние величины показателей периферической крови, относящихся к эритроцитарному ростку, во все три периода развития ХЛБ остаются в пределах нормы. Лейкопения отмечается в периоде исходов и ближайших последствий. Гранулоцитопения, чаще всего преходящая, может выявляться во всех трех периодах течения ХЛБ. Неблагоприятный прогноз вследствие развития МДС может наблюдаться у 8 % больных.

По данным исследования миелограмм в периодах формирования клинических проявлений, исходов и ближайших последствий ХЛБ, вызванной внешним облучением с мощностью дозы менее 0,001 Гр/сут (менее 0,25 Гр/год), отмечаются неглубокие преходящие тромбоцитопения и нейтропения. В периоде отдаленных последствий, как правило, все средние величины показателей периферической крови соответствуют норме. Могут наблюдаться преходящие неглубокие цитопении.

При длительном облучении с мощностью дозы менее 0,001 Гр/сут течение заболевания относительно благоприятное с практически полным восстановлением кроветворения в отдаленном периоде.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. М.: Медицина, 1971. 384 с.
- Барабанова А.В., Баранов А.Е., Бушманов А.Ю., Гуськова А.К. Радиационные поражения человека. М.: Слово. 2007. С. 85–102.
- Окладникова Н.Д. Хроническая лучевая болезнь человека, вызванная внешним или преимущественно внешним гамма-облучением // Радиационная медицина. М.: ИздАТ. 2001. Т.2. С. 253–274.
- Аклеев А.В. Хронический лучевой синдром у жителей прибрежных сел реки Теча. Челябинск: Книга. 2012. 464 с.
- Байсоголов Г.Д. Некоторые вопросы патогенеза изменений в системе крови в различные периоды хронической лучевой болезни // Радиация и риск. 2000. № Спец. выпуск. С. 34–42.
- Куршаков Н.А., Кириллов С.А. Хроническая лучевая болезнь как следствие внешнего облучения Т. 2 // Избранные материалы радиационной медицины. М., 2016. С. 215–230.
- Вялова Н.А., Суворова Л.А., Гаврилова К.П., Шалагинов В.А. и др. Результаты изучения зависимости гематологических изменений в отдаленном периоде хронической лучевой болезни при внешнем гамма-облучении и инкорпорации плутония – 239. Т. 1 // Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины». М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2016. С. 388–397.
- Гуськова А.К., Аклеев А.В., Кошурникова Н.А. Первые шаги в будущее вместе: атомная промышленность и медицина на Южном Урале. М., 2009. 183 с.
- Байсоголов Г.Д., Доценко В.Н., Юрков Н.Н. и др. Поздние проявления хронической лучевой болезни у человека // Радиация и риск. 1997. № 9. С. 107–110.
- Пестерникова В.С. Состояние кроветворения у больных хронической лучевой болезнью через 25–30 лет после диагностики заболевания. Т. 2 // Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины». М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2016. С. 436–444.
- Егоров А.П. Бочкарев В.В. Кроветворение и ионизирующая радиация. М.: Медгиз, 1954. 259 с.
- Соколов В.В., Грибова И.А. Гематологические показатели здорового человека. М.: Медицина, 1972. 104 с.

REFERENCES

1. Guskova A.K., Baysogolov G.D. *Luchevaya Bolezn Cheloveka* = Human Radiation Sickness. Moscow, Meditsina Publ., 1971. 384 p. (In Russ.).
2. Barabanova A.V., Baranov A.E., Bushmanov A.Yu., Guskova A.K. *Radiatsionnye Porazheniya Cheloveka* = Human Radiation Damage. Moscow, Slovo Publ., 2007. P. 85-102 (In Russ.).
3. Okladnikova N.D. Chronic Human Radiation Sickness Caused by External or Mainly External Gamma Radiation. *Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. Moscow Publ., 2001. V.2. P. 253-274 (In Russ.).
4. Akleyev A.V. *Khronicheskiy Luchevoy Sindrom u Zhiteley Pri-brezhnykh Sel Reki Techa* = Chronic Radiation Syndrome in Residents of Coastal Villages of the Techa River. Chelyabinsk, Kniga Publ., 2012. 464 p. (In Russ.).
5. Baysogolov G.D. Some Questions of the Pathogenesis of Changes in the Blood System During Various Periods of Chronic Radiation Sickness. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 2000;Special issue:34-42 (In Russ.).
6. Kurshakov N.A., Kirillov S.A. Chronic Radiation Sickness as a Consequence of External Irradiation. V.2. *Izbrannye Materialy Radiatsionnoy Meditsiny* = Selected Materials of Radiation Medicine. Moscow Publ., 2016. P. 215-230 (In Russ.).
7. Vyalova N.A., Suvorova L.A., Gavrilova K.P., Shalaginov V.A., et al. The Results of the Study of the Dependence of Hematological Changes in the Long-Term Period of Chronic Radiation Sickness on the Dose of External Gamma Irradiation and Incorporation of Plutonium – 239. V. 1. *Izbrannyye Materialy Byulletenya radiatsionnoy Meditsiny* = Selected Materials of the Bulletin of Radiation Medicine. Moscow, A.I. Burnazyana FMBC Publ., 2016. P. 388-397 (In Russ.).
8. Guskova A.K., Akleyev A.V., Kosurnikova N.A. *Pervyye Shagi v Budushcheye Vmeste: Atomnaya Promyshlennost I meditsina na Yuzhnom Urale* = The First Steps into the Future Together: Nuclear Industry and Medicine in the Southern Urals. Moscow Publ., 2009. 183 p. (In Russ.).
9. Baysogolov G.D., Doshchenko V.N., Yurkov N.N., et al. Late Manifestations of Chronic Radiation Sickness in Humans. *Radiatsiya i Risk* = Radiation and Risk. 1997;9:107-110 (In Russ.).
10. Pesternikova V.S. The State of Hematopoiesis in Patients with Chronic Radiation Sickness 25-30 Years after the Diagnosis of the Disease. *Izbrannye Materialy Byulletenya radiatsionnoy Meditsiny* = Selected Materials of the Bulletin of Radiation Medicine. Moscow, A.I. Burnazyana FMBC Publ., 2016. P. 436-444 (In Russ.).
11. Egorov A.P. Bochkarev V.V. *Krovetvoreniye i Ioniziruyushchaya Radiatsiya* = Hematopoiesis and Ionizing Radiation. Moscow, Medgiz Publ., 1954. 259 p. (In Russ.).
12. Sokolov V.V., Gribova I.A. *Gematologicheskiye Pokazateli Zdorovogo Cheloveka* = Hematological Indicators of a Healthy Person. Moscow, Meditsina Publ., 1972. 104 p. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.02.2022. Принята к публикации: 27.03.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.02.2022. Accepted for publication: 27.03.2023.