

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

СОСТОЯНИЕ КОСТНОМОЗГОВОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОБЛУЧЕННЫХ С РАЗЛИЧНОЙ МОЩНОСТЬЮ ДОЗЫ

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

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

РЕФЕРАТ

Цель: Изучение состояния кроветворения по данным цитологического и гистологического исследований в разные периоды течения ХЛБ, вызванной профессиональным пролонгированным облучением с различной мощностью дозы, развившейся в горте бывших работников радиационно опасного предприятия, проходивших стационарное обследование в клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в период до 1995 г.

Материал и методы: Проведено изучение результатов цитологического и гистологического исследований костного мозга у бывших работников ПО «Маяк», подвергавшихся длительному производственному облучению с мощностью дозы 0,008–0,07 Гр/сут (15 чел), 0,003–0,007 Гр/сут (12 чел) и менее 0,001 Гр/сут (25 чел), в периоды формирования, исходов, ближайших, а также отдаленных последствий ХЛБ. На этапе изучения результатов гистологического исследования костного мозга в третью группу были добавлены результаты исследования еще 54 больных ХЛБ, облученных с мощностью дозы менее 0,001 Гр/сут.

Статистическая обработка материала произведена с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics.23 посредством критериев Краскала–Уоллиса и U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Полученные результаты рассматривались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты: При мощности дозы 0,008–0,07 Гр/сут в периоде формирования ХЛБ в миелограмме выявляются сужение гранулоцитарного и расширение красного ростков, ускорение созревания гранулоцитов при нормальных индексах созревания эритроцитов и лейко-эритробластическом соотношении. В периферической крови – агранулоцитоз. В периоде исходов и ближайших последствий – сужение гранулоцитарного, расширение эритроцитарного ростков, ускорение созревания нейтрофилов при остальных неизменных показателях миелограммы. В крови – агранулоцитоз, анемический синдром. В отдаленные сроки в случае восстановления кроветворной функции – сужение гранулоцитарного ростка при остальных показателях миелограммы, находящихся в пределах референсных величин. Однако при подобном течении ХЛБ у 60 % больных в периодах исходов и отдаленных последствий развились миелодиспластический синдром с трансформацией в острый лейкоз и апластическая анемия.

При мощности дозы облучения 0,003–0,007 Гр/сут в периоде формирования ХЛБ в миелограмме выявлялись расширение гранулоцитарного ростка при неизменных остальных показателях. В периоде исходов и ближайших последствий обнаружено ускорение созревания гранулоцитов и увеличение лейко-эритробластического отношения. В отдаленные сроки обнаружено сужение гранулоцитарного и расширение эритроцитарного ростков, легкое ускорение созревания гранулоцитов. В трепанате: полиморфноклеточный костный мозг – у 11 больных из 25, гипопластичный – у 9 из 25, признаки гиперплазии – у 5 из 25. В отдаленные сроки у 2 больных из этой группы развились онкогематологические заболевания.

При мощности облучения менее 0,001 Гр/сут в течение всех периодов ХЛБ в миелограммах больных отмечались нормальные величины гранулоцитарного и эритроцитарного ростков. В периоде формирования ХЛБ нормальная величина гранулоцитарного ростка достигалась за счет ускоренного созревания нейтрофилов. Лейко-эритробластическое отношение в периоде отдаленных последствий было значительно выше нормы (5,29 и 4,5 соответственно). В трепанате костного мозга: у 32 больных из 64 – полиморфноклеточный костный мозг, у 22 из 64 – гипопластичный костный мозг, у 7 из 64 – гиперплазия костного мозга.

Выводы: Закономерные изменения кроветворной ткани и периферической крови при ХЛБ могут служить диагностическими критериями, на основании которых можно предположить мощность дозы облучения, которому подвергся пациент, а также на их основании можно прогнозировать исход и отдаленные последствия ХЛБ, развившейся вследствие этого облучения.

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

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. Состояние костномозгового кроветворения у больных хронической лучевой болезнью, облученных с различной мощностью дозы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 5. С. 44–49. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-44-49

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

State of Bone Marrow Hematopoiesis in Chronic Radiation Disease Patients, Irradiated with Different Dose Rates

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

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

ABSTRACT

Purpose: to study the features of the state of the bone marrow according to cytological and histological studies at different periods of the course of CRD, caused by exposure to different dose rates, which developed as a result of professional prolonged exposure in a cohort of

former employees of a radiation hazardous enterprise who underwent inpatient examination at the clinic of the A.I. Burnazyan Federal Medical and Biomedical Center in the period up to 1995.

Material and methods: the study of the results of cytological and histological studies of the bone marrow was carried out in former workers of the Mayak Production Association who were exposed to long-term industrial exposure with a dose rate of 0.008–0.07 Gy / day (15 people), 0.003–0.007 Gy / day (12 people) and less than 0.001 Gy/day (25 people), during periods of formation, outcomes, immediate and long-term consequences of CRS. At the stage of studying the results of histological examination of the bone marrow, 54 more patients with CRS were added to the third group, irradiated with a dose rate of less than 0.001 Gy / day.

Statistical processing of the material was carried out using the IBM SPSS Statistics software package²³ using the Kruskal–Wallis test and the Mann–Whitney U-test for independent samples. The results obtained were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results: At a dose rate of 0.008–0.07 Gy / day during the formation period, the myelogram revealed narrowing of the granulocyte and expansion of the red germs, acceleration of maturation of granulocytes with a normal erythrocyte maturation index and leuko-erythroblast ratio. In peripheral blood – agranulocytosis. In the period of outcomes and immediate consequences – narrowing of the granulocytic, expansion of erythrocyte germs, acceleration of maturation of neutrophils with other myelogram parameters within normal limits. In the blood – agranulocytosis, anemic syndrome. In the long term, in the case of restoration of hematopoietic function, narrowing of the granulocytic germ with other myelogram parameters within the reference values. However, with a similar course of CRS in 60 % of patients in periods of outcomes and long-term consequences, the development of myelodysplastic syndrome with transformation into acute leukemia or aplastic anemia is possible.

At an irradiation dose rate of 0.003–0.007 Gy / day in the period of CRD formation, the myelogram revealed an expansion of the granulocytic germ, with other indicators within the normal range. In the period of outcomes and immediate consequences, an acceleration of maturation of granulocytes and an increase in the leuko-erythroblastic ratio were found. In the long term, a narrowing of the granulocytic and expansion of the erythrocyte sprouts, a slight acceleration of the maturation of granulocytes were found. Histological examination: polymorphocellular bone marrow – in 11 out of 25 patients, hypoplasia – in 9 out of 25, signs of hyperplasia – in 5 out of 25. In the long term, 2 patients from this group developed oncohematological diseases.

At an irradiation power of less than 0.001 Gy / day, during all periods of CRD, normal values of granulocytic and erythrocyte sprouts were noted in the myelograms of patients. In the period of CRD formation, the normal size of the granulocytic germ was achieved due to the accelerated maturation of neutrophils. The leuko-erythroblastic ratio in the period of long-term consequences was significantly higher than the norm (5.29 and 4.5, respectively). Histological examination: 32 out of 64 patients had polymorphocellular bone marrow, 22 out of 64 had hypoplastic bone marrow, 7 out of 64 had bone marrow hyperplasia.

Conclusion: regular changes in hematopoietic tissue and peripheral blood in CRD can serve as diagnostic criteria, based on which it is possible to assume the dose rate of radiation to which the patient was exposed, and also on their basis, it is possible to predict the outcome and long-term consequences of CRD that developed as a result of this exposure.

Keywords: occupational exposure, tissue reactions, radiation dose rate, chronic radiation disease, bone marrow syndrome, cytological examination of bone marrow, histological examination of bone marrow

For citation: Galstian IA, Bushmanov AY, Metlyaeva NA, Konchalovsky MV, Nugis VYu, Torubarov FS, Shcherbatykh OV, Zvereva ZF, Yunanova LA. State of Bone Marrow Hematopoiesis in Chronic Radiation Disease Patients, Irradiated with Different Dose Rates. Medical Radiology and Radiation Safety. 2023;68(5):44–49. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-5-44-49

Введение

Цитопенические состояния различной степени выраженности являются основными клиническими проявлениями радиационного костномозгового синдрома (КМС) в периоде формирования хронической лучевой болезни (ХЛБ). ХЛБ развивается при относительно равномерном, хроническом или фракционированном облучении в дозах, превышающих допустимые, и характеризуется формированием комплекса синдромов, выраженность которых определяется мощностью дозы облучения, суммарной дозой, радиочувствительностью органов и тканей, соотношением процессов повреждения и восстановления [1–3].

Для ХЛБ характерно сочетание не резко выраженных, медленно нарастающих изменений в органах и тканях с высокой физиологической репаративной способностью, с обычно сопровождающими их реакциями регуляторно-адаптивных систем. Считается, что тканевые реакции развиваются 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 [2, 4].

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

Период формирования ХЛБ характеризуется умеренной гипоплазией гранулоцитопоза и мегакарицитопоза чаще всего с сохранностью красного кровяного роста.

ка. Нередко при этом имеются признаки его раздражения и ускоренного созревания эритрокарицитов. При очень высокой мощности облучения у двух больных в исходе ХЛБ описано развитие апластической анемии [1–3].

В большинстве наблюдавшихся случаев ХЛБ исходом заболевания было полное восстановление гемопоэтической ткани, либо сохранение парциальной гипоплазии гемопоэза. Кроме того, при очень высокой мощности облучения и больших накопленных суммарных дозах у отдельных больных в исходе ХЛБ и в периоде отдаленных последствий наблюдалось развитие лейкозов [1–3].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей состояния костного мозга по данным цитологического и гистологического исследований в различные периоды течения ХЛБ, вызванной облучением с различной мощностью дозы.

Материал и методы

Для изучения особенностей течения КМС ХЛБ в зависимости от мощности дозы хронического облучения были сформированы 3 группы, состоявшие из бывших работников ПО «Маяк», подвергавшихся в производственных условиях внешнему радиационному воздействию с различным темпом накопления суммарной дозы, у которых был установлен диагноз ХЛБ и которым в условиях специализированного стационара проводились цитологическое и гистологическое исследования костного мозга.

У 15 больных (14 мужчин и 1 женщина) ХЛБ развивалась в результате облучения с мощностью дозы 0,008–0,07 Гр/сут (суммарная доза 1,72–9,6 Гр, длительность работы – 6–60 мес), возраст начала работы – в

среднем $25,8 \pm 3,1$ лет. У 9 из них в периодах исходов и отдаленных последствий заболевания развился миелодиспластический синдром с дальнейшей трансформацией в острый лейкоз. Апластическая анемия развилась у одного больного.

У 12 больных (10 мужчин и 2 женщины) ХЛБ развилась в результате облучения с мощностью дозы $0,003\text{--}0,007$ Гр/сут (суммарная доза – $1,2\text{--}6,7$ Гр, длительность работы – $12\text{--}96$ мес), возраст начала работы – в среднем $26,0 \pm 2,0$ лет. Миелодиспластический синдром в отдаленном периоде ХЛБ был диагностирован у одного больного. Апластическая анемия также была выявлена у одного больного.

У 17 больных (15 мужчин и 2 женщин) ХЛБ развилась в результате внешнего радиационного воздействия с мощностью дозы менее $0,001$ Гр/сут (суммарная доза – $0,04\text{--}1,83$ Гр, длительность работы $24\text{--}168$ мес), возраст начала работы – в среднем $23,55 \pm 1,07$ лет.

Для этих 44 больных проанализирована 51 миелограмма. У некоторых больных цитологическое исследование костного мозга проводилось повторно.

Миелограммы анализировались по трем основным периодам клинического течения ХЛБ: период формирования (I группа – 3 миелограммы, II – 3, III – 4), период исходов и ближайших последствий (I – 14, II – 3, III – 0), период отдаленных последствий (I – 5, II – 5, III – 14). Из анализа были исключены 32 миелограммы (10 больных) с признаками развивающегося онкогематологического заболевания. К этим признакам относились: количество бластных клеток более 3 %, количество миелобластов более 5 %, а также наличие явных признаков омоложения белого ростка при наличии анемии в периферической крови.

Трепанобиопсия для исследования костного мозга стала использоваться в специализированной клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна только в конце 60-х годов XX века. Соответственно все рассмотренные результаты исследования относятся к периоду отдаленных последствий ХЛБ. Кроме трепанатов больных вышеуказанных трех групп были дополнительно проанализированы заключения трепанобиопсии в периоде отдаленных последствий ХЛБ 54 больных, облучавшихся при работе на производстве с мощностью дозы менее $0,001$ Гр/сут, среди них 37 мужчин и 17 женщин.

Анализу был подвергнут 91 трепанобиоптат (I группа – 2, II – 25, III – 10 + 54 дополнительных), полученный при обследовании больных в периоде отдаленных последствий ХЛБ. У отдельных больных трепанобиопсии костного мозга проводились повторно.

Статистическая обработка материала произведена с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics.23 посредством критериев Краскала–Уоллиса и U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Полученные результаты рассматривались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Состояние костномозгового кроветворения больных ХЛБ, подвергавшихся облучению с различной мощностью дозы, по данным цитологического исследования

На первом этапе исследования был проведен анализ миелограмм (табл. 1).

В периоде формирования основных клинических проявлений ХЛБ статистически значимые различия между показателями миелограмм первой и второй групп больных не выявлены. Однако обращает на себя внима-

ние значительное сужение вследствие повреждающего действия радиации нейтрофильного и соответствующее расширение красного ростка у больных первой группы (31,97 % и 44 % соответственно). Во второй группе эти показатели остаются в пределах нормы (58,27 %, 25,47 % соответственно). Отмечается ускорение созревания нейтрофилов у больных этих двух групп (индекс созревания нейтрофилов (ИСН) – 1,3 и 1,5 соответственно). Это ускорение позволяет компенсировать гибель клеток-предшественников гранулоцитов в костном мозге больных второй группы, но оказывается недостаточным для полной компенсации утраты клеток нейтрофильного ряда больных первой группы.

Во втором периоде выявляется статистически достоверное различие в величине гранулоцитарного ростка (39,84 % и 62,07 %), ускорение созревания нейтрофилов (ИСН 1,01 и 0,94) у больных первой и второй групп. Соответственно ущерб, нанесенный кроветворной системе пациентов из первой группы настолько велик, что ускоренное созревания нейтрофилов не позволяет его компенсировать вскоре после прекращения облучения. У больных, облученных с меньшей мощностью дозы, ускорение созревания приводит к полной компенсации радиационной гибели клеток гранулоцитарного ряда, о чем говорит и увеличение лейко-эритробластического отношения (ЛЭО) до 4,9 при верхней границе нормы – 4,5 во второй группе. Величина красного ростка, индекс созревания эритроцитов (ИСЭ) – в пределах нормы.

В периоде отдаленных последствий обнаружено сужение белого ростка в первой и второй группах (34,86 %, 41,66 %). Костномозговые индексы – в пределах нормальных величин. По-видимому, уменьшение количества клеток гранулоцитарного ряда в этом периоде обусловлено сокращением объема кроветворной ткани вследствие развития постлучевой гипоплазии и фиброза костного мозга, что подтверждается данными исследования трепанобиоптатов.

При мощности дозы облучения менее $0,001$ Гр/сут (менее $0,25$ Гр/год) в течение обоих периодов ХЛБ в миелограммах больных отмечались нормальные величины гранулоцитарного и эритроцитарного ростков. В периоде формирования ХЛБ нормальная величина гранулоцитарного ростка достигалась за счет ускоренного созревания нейтрофилов, на что указывает ИСН, выходящий за верхний предел референсных величин. При этом ЛЭО в периоде отдаленных последствий ХЛБ в этой группе больных было значительно выше нормы (5,29 и 4,5 соответственно). Это означает, что хотя формально величина кроветворных ростков находилась в допустимых пределах, на самом деле величина гранулоцитарного ростка стремилась к верхней границе нормы, а величина эритроцитарного – к нижней границе. ИСЭ находился в пределах референсных величин.

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

Состояние костномозгового кроветворения больных ХЛБ, подвергавшихся облучению с различной мощностью дозы, по данным гистологического исследования

В группе больных ХЛБ, облученных с мощностью дозы $0,008\text{--}0,07$ Гр/сут, заключения по исследованиям трепанобиоптатов представлены только для 2 больных. В 1975 г. у больного, облучавшегося с мощностью дозы $0,009$ Гр/сут, обнаружен полиморфноклеточный костный мозг, у другого при мощности дозы $0,01$ Гр/сут в

Таблица 1

Основные показатели миелограммы, характеризующие состояние красного и гранулоцитарного ростков в различные периоды ХЛБ, развившейся при облучении с различной мощностью дозы

The main indicators of the myelogram, characterizing the state of red and granulocytic germs in different periods of CRD, which developed during irradiation with different dose rates

Период ХЛБ	Показатель миелограммы	Мощность дозы облучения (Гр/сут)			Референсный интервал
		0,008-0,07	0,003-0,007	<0,001	
Формирование	Все нейтрофилы	31,97±8,61	58,27±2,98	60,20±3,41	52,7-68,9
	Все эритрокарициты	44,00±17,46	25,47±2,45	21,25±1,65	14,5-26,5
	ИСН	1,33±0,59	1,50±0,26	1,06±0,03**	0,5-0,9
	ИСЭ	0,80±0,05	0,83±0,01	0,74±0,06**	0,7-0,9
	ЛЭО	2,07±1,22	2,90±0,38	3,56±0,29	2,1-4,5
Исходы и ближайшие последствия	Все нейтрофилы	39,84±4,40*	62,07±3,58*	–	52,7-68,9
	Все эритрокарициты	25,41±3,28	16,74±2,21	–	14,5-26,5
	ИСН	1,01±0,14	0,94±0,05	–	0,5-0,9
	ИСЭ	0,74±0,04	0,88±0,02	–	0,7-0,9
	ЛЭО	3,49±0,70	4,90±0,75	–	2,1-4,5
Отдаленные последствия	Все нейтрофилы	34,86±6,26	41,66±10,20	57,93±2,12	52,7-68,9
	Все эритрокарициты	23,38±3,58	31,64±8,11	17,16±1,76	14,5-26,5
	ИСН	0,81±0,34	0,98±0,12	0,66±0,09**	0,5-0,9
	ИСЭ	0,86±0,04	0,85±0,02	0,90±0,01**	0,7-0,9
	ЛЭО	3,32±0,64	2,94±1,01	5,29±0,61	2,1-4,5

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; ИСН – индекс созревания нейтрофилов; ИСЭ – индекс созревания эритрокарицитов; ЛЭО – лейко-эритро-бластическое отношение

1973 г. также выявлен полиморфноклеточный костный мозг, а в 1975 г. – очаговая гипоплазия костного мозга.

Среди 25 больных, облученных с мощностью дозы 0,001–0,008 Гр/сут, у 11 чел обнаружен полиморфноклеточный костный мозг, соответствующий физиологической норме. У 9 больных выявлена гипоплазия костного мозга, у 5 обнаружены признаки гиперплазии костного мозга. У 12 чел из 25 выявлены признаки дисплазии или атрофии костной ткани (рис. 1).

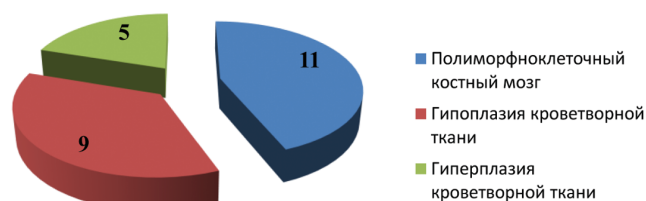


Рис. 1. Состояние кроветворной ткани в отдаленном периоде ХЛБ, развившейся от облучения с мощностью дозы 0,001–0,007 Гр/сут

Fig. 1. The state of hematopoietic tissue in the long-term period of CRS, developed from irradiation with a dose rate of 0,001–0,007 Gy / day

В группе из 10 чел, подвергшихся облучению с мощностью дозы менее 0,001 Гр/сут, в период с 1967 по 1981 гг. у 4 чел гистологическая картина костного мозга соответствует физиологической норме, у 5 обнаружен гипопластический костный мозг, у 1 – гиперпластический костный мозг. У 3 чел из 10 обнаружены признаки остеобластической перестройки.

В дополнительной группе из 54 больных ХЛБ, облучавшихся с мощностью дозы менее 0,001 Гр/сут нормальный полиморфноклеточный костный мозг обнаружен у 28 (51,8 %) чел (17 мужчин, 11 женщин), у 17 (31,5 %) чел (16 мужчин, 1 женщина) описан костный мозг с наклонностью к гипоплазии. У 5 пациентов из них выявлена микроочаговая гипоплазия. У 6 (11,1 %) человек обнаружена наклонность к гиперплазии костного мозга (2 мужчин, 4 женщины). У 17 (31,5 %) чел обнаружены признаки перестройки костной ткани. У 3 пациентов исследование было проведено с техни-

ческими погрешностями, заключение по препарату дать невозможно.

Суммарно среди 64 больных полиморфноклеточный костный мозг обнаружен у 32 (4+28) чел, гипопластический – у 22 (5+17) чел и костный мозг с наклонностью к гиперплазии – у 7 (1+6) чел (рис. 2).

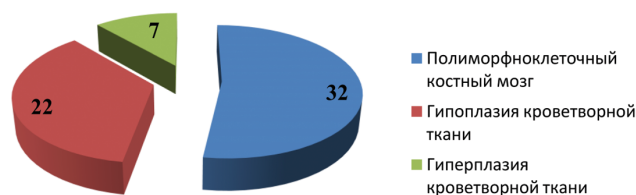


Рис. 2. Состояние кроветворной ткани в отдаленном периоде ХЛБ, развившейся от облучения с мощностью дозы менее 0,001 Гр/сут

Fig. 2. The state of hematopoietic tissue in the long-term period of CRS, developed from irradiation with a dose rate of less than 0,001 Gy / day

Обсуждение

Анализ течения КМС при ХЛБ, вызванной у бывших работников ПО «Маяк» хроническим лучевым воздействием различной мощности, позволил выявить следующие клинические особенности (табл. 2). В эту таблицу внесены также данные об изменениях показателей периферической крови, обнаруженные у больных ХЛБ, описанные нами в более ранней статье [5].

В случае подтверждения диагноза ХЛБ клинические особенности течения КМС могут позволить ориентировочно определить мощность дозы облучения и прогнозировать течение последующих периодов заболевания и его последствий.

При облучении человека с мощностью дозы 0,008–0,07 Гр/сут (более 2 Гр/год), можно ожидать развития ХЛБ со своеобразным клиническим течением КМС, проявляющимся агранулоцитозом и анемическим синдромом в периодах формирования и исходов ХЛБ, а также отсутствием восстановления кроветворной функции после прекращения облучения. В периоде формирования ХЛБ при цитологическом исследовании костного мозга выявляется сужение гранулоцитарного и расши-

Таблица 2

Особенности клинических проявлений КМС ХЛБ, вызванной хроническим облучением с различной мощностью дозы

Features of clinical manifestations of BMS CRS caused by chronic irradiation with different dose rates

Период клинического течения ХЛБ	Мощность дозы хронического облучения (Гр/сут)		
	0,008–0,07	0,001–0,008	Менее 0,001
Период формирования	В миелограмме выявляется сужение гранулоцитарного и расширение красного ростков, ускорение созревания гранулоцитов (увеличение ИСН) при нормальных ИСЭ и ЛЭО. В периферической крови: тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения вплоть до агранулоцитоза	Расширение гранулоцитарного ростка при остальных показателях миелограммы в пределах нормы. Умеренная стойкая или преходящая лейко- и нейтропения, не достигающая степени агранулоцитоза, преходящая тромбоцитопения	Расширение гранулоцитарного ростка при остальных показателях миелограммы в пределах нормы. Преходящие умеренные нейтро- и тромбоцитопения
Период исходов и ближайших последствий	Сужение гранулоцитарного, расширение эритроцитарного ростков, ускорение созревания нейтрофилов (увеличение ИСН) при остальных показателях миелограммы в пределах нормы. В периферической крови – тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения вплоть до агранулоцитоза. Анемический синдром. При наличии подобных радиационно индуцированных изменений в 60 % случаев можно прогнозировать развитие миелодиспластического синдрома с трансформацией в острый лейкоз или апластической анемии	Легкое увеличение ИСН и ЛЭО при остальных показателях миелограммы в пределах нормы. Умеренные, чаще преходящие лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения в периферической крови. Прогноз благоприятный, выздоровление. В редких случаях – развитие миелодиспластического синдрома с трансформацией в острый лейкоз или апластической анемии	В миелограмме – увеличение ЛЭО при остальных показателях в пределах нормы. Неглубокие, чаще преходящие тромбоцито- и нейтропения в периферической крови. Прогноз благоприятный, выздоровление
Период отдаленных последствий	Сужение гранулоцитарного ростка при остальных показателях миелограммы в пределах референсных величин. Преходящие умеренные тромбоцито-, лейко- и нейтропении	Сужение гранулоцитарного и расширение эритроцитарного ростков, легкое ускорение созревания гранулоцитов (увеличение ИСН). Остальные показатели миелограммы в пределах нормы. В трепанате – полиморфноклеточный или гипопластичный костный мозг; реже – признаки гиперплазии	Легкое увеличение ЛЭО при остальных показателях миелограммы – в пределах референсных величин. Показатели периферической крови – в пределах нормы. Могут наблюдаться легкие, преходящие лейко-, нейтро- и тромбоцитопении. В трепанате – полиморфноклеточный костный мозг или его очаговая гипоплазия

рение красного ростков, ускорение созревания гранулоцитов (увеличение ИСН) при нормальных ИСЭ и ЛЭО.

В том случае, если после прекращения облучения в периоде восстановления ХЛБ наряду с присутствием в костном мозге признаков регенерации сохраняются агранулоцитоз и анемия, следует думать о большой вероятности (60 %) развития у больного апластической анемии или миелодиспластического синдрома (МДС) с возможной последующей трансформацией в острый лейкоз.

Неэффективный гемопоэз в виде увеличения частоты деления клеток с нарушением их созревания и функциональной неполноценностью клеточных элементов становится основой патогенеза миелодисплазии [6]. Главной ее характеристикой является резистентная к лечению цитопения с повышенным содержанием бластных клеток в костном мозге. Признак нарушения регенерации костного мозга при формировании радиационного КМС – развитие агранулоцитоза в периоде формирования ХЛБ. В этом случае радиационный КМС протекает с появлением в костном мозге типичных нарушений дифференцировки клеток всех ростков кроветворения и увеличением частоты митотического деления клеточных элементов, что, является признаками дисплазии. Нарушения, прежде всего появляются в эритроидном ростке:

- в костном мозге выявляются эритробласты с нагруженными железом митохондриями, которые имеют вид перенуклеарных гранул, сидеробласты, резко увеличивается количество митозов;
- отмечается мегалобластное созревание клеток, напоминающее таковое при дефиците B_{12} и фолатов;
- в гранулоцитарном ростке определяется омоложение цитологического состава, отмечается диссоциация

между созреванием ядра и цитоплазмы, резко снижается количество зрелых гранулоцитов, что приводит к развитию агранулоцитоза.

Дальнейшее течение заболевания демонстрирует постепенное увеличение бластных клеточных элементов с высокой вероятностью трансформации в острый лейкоз.

Предполагается, что опухоль возникает после повреждения или истощения пула стволовых кроветворных клеток. При развитии МДС костный мозг частично или полностью замещается потомками неопластической стволовой клетки, которая сохраняет способность к дифференциации [7].

В случае глубокого поражения пула стволовых кроветворных клеток и развития агранулоцитоза восстановление кроветворной функции костного мозга возможно только в тех случаях, когда контакт с гамма-облучением был коротким и не превышал 12 мес [6].

При полном отсутствии признаков восстановления кроветворной функции в течение длительного времени после прекращения лучевого воздействия у пациента развивается апластическая анемия.

При выявлении у длительно облучавшегося пациента умеренной стойкой или преходящей нейтропении, не достигающей степени агранулоцитоза, преходящей тромбоцитопении, при показателях эритроцитов в пределах нормы, сужении гранулоцитарного и нормальной величине красного ростка, нормальных величинах костномозговых индексов, полиморфноклеточном костном мозге или его очаговой гипоплазии можно думать о развитии ХЛБ от внешнего облучения с мощностью дозы 0,001–0,008 Гр/сут. Прогноз при этой форме заболевания благоприятный.

При выявлении у хронически облучавшегося пациента при нормальных показателях лейкоцитов в пери-

ферической крови и несколько увеличенном индексе созревания нейтрофилов в неизменной миелограмме переходящих неглубоких нейтро- и тромбоцитопении, очаговой гипоплазии в трепанате можно предположить развитие ХЛБ при минимальной мощности облучения (менее 0,001 Гр/сут) с благоприятным прогнозом.

Таким образом, закономерные изменения кроветворной ткани и периферической крови при ХЛБ могут служить диагностическими критериями, на основании которых можно предположить мощность дозы облучения, которому подвергся пациент, а также на их основании можно прогнозировать исход и отдаленные последствия ХЛБ, развившейся вследствие этого облучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. М.: Медицина, 1971. 384 с.
2. Гуськова А.К. Хроническая лучевая болезнь от равномерного облучения // Радиационные поражения человека / Под ред. Барабановой А.В., Баранова А.Е., Бушманова А.Ю., Гуськовой А.К. М.: Слово, 2007. С. 85-102.
3. Окладникова Н.Д. Хроническая лучевая болезнь человека, вызванная внешним или преимущественно внешним гамма-облучением. Т. 2. // Радиационная медицина. М.: ИздАТ. 2001, С. 253-274.
4. Аклев А.В. Хронический лучевой синдром у жителей прибрежных сел реки Теча. Челябинск: Книга. 2012. 464 с.
5. 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. В печати.
6. Миелодиспластический синдром: Клинические рекомендации. 2020, 94 с. Электронный ресурс: https://docviewer.yandex.ru/view/131721953/?page=1&* (Дата обращения 9.07.2020).
7. Суворова Л.А., Вялова Н.А., Барабанова А.В., Груздев Г.П. Пострадиационное восстановление костного мозга человека и морфодинамика пула недифференцированных клеток // Тер. Арх. 1981. Т.53, № 9. С. 218-239.

REFERENCES

1. Guskova A.K., Baysogolov G.D. *Luchevaya Bolezn Cheloveka* = Radiation Sickness of Man. Moscow, Meditsina Publ., 1971. 384 p. (In Russ.).
2. Guskova A.K. Chronic Radiation Sickness from Uniform Irradiation. *Radiatsionnyye Porazheniya Cheloveka* = Human Radiation Damage. Ed. Barabanova A.V., Baranov A.E., Bushmanov A.Yu., Guskova A.K. Moscow, Slovo Publ., 2007. P. 85-102 (In Russ.).
3. Okladnikova N.D. Chronic Human Radiation Syndrome Caused by External or Predominantly External Gamma Radiation. V.2. *Radiatsionnaya Meditsina* = Radiation Medicine. Moscow, IzdAT Publ., 2001. P. 253-274 (In Russ.).
4. Akleev A.V. *Khronicheskiy Luchevoy Sindrom u Zhiteley Pribrezhnykh Sel Reki Techa* = Chronic Radiation Syndrome in Residents of Coastal Villages of the Techa River. Chelyabinsk, Kniga Publ., 2012. 464 p. (In Russ.).
5. Galstyan I.A., Bushmanov A.Yu., Metlyaeva N.A., Konchalovskiy M.V., Nugis V.Yu., Torubarov F.S., Shcherbatykh O.V., Zvereva Z.F., Yunanova L.A. *Dinamika Pokazateley Perifericheskoy Krovi v Razlichnyye Periody Tcheniya Khronicheskoy Luchevoy Bolezni, Vyzvannoy Radiatsionnym Vozdeystviem s Razlichnoy Moshchnostyu Dozy* = Dynamics of Peripheral Blood Parameters in Different Periods of Chronic Radiation Syndrome Caused by Radiation Exposure with Different Dose Rates. In print. (In Russ.).
6. Myelodysplastic Syndrome. Clinical Recommendations. 2020, 94 p. URL: https://docviewer.yandex.ru/view/131721953/?page=1&*. (Date of Access: 9.07.2020) (In Russ.).
7. Suvorova L.A., Vyalova N.A., Barabanova A.V., Gruzdev G.P. Radiation Restoration of Human Bone Marrow and Morphodynamics of the Pool of Undifferentiated Cells. *Ter. Arch.* 1981;53;9:218-239. (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: 20.04.2023. **Принята к публикации:** 27.05.2023.

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: 20.04.2023. **Accepted for publication:** 27.05.2023.