

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-9-572-579>

Коллектив авторов, 2021

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

«Подострое» течение хронической лучевой болезни

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, ул. Живописная, 46, Москва, Россия, 123098

Введение. Использование ионизирующего излучения в качестве производственного фактора в конце 1940-х — начале 1950-х гг. начиналось при отсутствии чётких представлений о допустимых дозах облучения для работающих, а также знания диагностических критериев и разработанных лечебных мероприятий при развивающейся хронической лучевой болезни (ХЛБ).

За прошедшее с этого момента время накоплен большой опыт по диагностике и лечению ХЛБ. В настоящее время на производстве отсутствуют условия для хронического облучения работников в дозах, превышающих допустимые. Однако, учитывая постоянное расширение сферы использования источников ионизирующего излучения, необходимо помнить о возможности развития ХЛБ вследствие длительного облучения при нарушениях их хранения или их потере.

Цель исследования — изучение особенностей формирования радиационного костномозгового синдрома (КМС) при хроническом воздействии на человека облучения в дозах, превышающих предельно допустимые, накопленных с различной мощностью.

Материалы и методы. Отобраны истории болезни 27 человек (24 мужчины и 3 женщины), перенесших радиационный КМС в результате хронического гамма-облучения на производстве. Критериями отбора были диагноз ХЛБ II–III степени тяжести при наличии агранулоцитоза или анемического синдрома в периоде формирования заболевания и особенно при развитии миелодиспластического синдрома (МДС) или апластической анемии в периоде последствий. Выявленные клинико-дозиметрические особенности ХЛБ у 27 больных, подвергавшихся хроническому облучению с мощностью дозы 0,0002–0,009 Гр/ч и суммарной дозой 1,7–9,6 Гр, накопленной за период 6–96 месяцев, сопоставлены с данными о 84 больных ХЛБ, подвергавшихся хроническому лучевому воздействию с меньшей мощностью дозы (менее 0,0003 Гр/час) и 26 больных, перенесших острую лучевую болезнь средней (II) степени тяжести вследствие облучения с мощностью дозы 0,14–3,7 Гр/ч, в суммарной дозе 2–4 Гр.

Результаты. Выделены критерии, на основании которых можно диагностировать нетипичное, подострое течение ХЛБ: мощность хронического облучения — не менее 0,001–0,009 Гр/ч при суммарной дозе 1,7–9,6 Гр, накопленной за период 6–96 месяцев, наличие агранулоцитоза в периоде формирования ХЛБ и анемического синдрома в периодах формирования и исходов ХЛБ. Эти признаки позволяют с вероятностью 60% прогнозировать развитие у больного в периоде последствий ХЛБ МДС.

Выводы. Проведенное ретроспективное исследование позволило установить, что при длительном облучении человека с мощностью дозы 0,001–0,009 Гр/ч (0,005–0,05 Гр/сут.) и более, при накоплении суммарной дозы 1,7–9,6 Гр и длительности контакта 6–96 месяцев в 60% наблюдений можно ожидать развитие ХЛБ со своеобразным подострым клиническим течением КМС. Основным фактором, определяющим эту особенность течения КМС болезни, является мощность дозы, превышающая 0,001 Гр/ч (2 Гр/год). При подостром течении ХЛБ ранний исход в МДС является по сути детерминированным. Развитие агранулоцитоза и анемического синдрома — признаки, отличающие подострое течение ХЛБ от клинической картины типичной ХЛБ.

Ключевые слова: хроническая лучевая болезнь; подострое течение; суммарная доза облучения; мощность дозы облучения; агранулоцитоз; анемический синдром; миелодиспластический синдром; острый лейкоз

Для цитирования: Галстян И.А., Метляева Н.А., Кончаловский М.В., Нугис В.Ю., Щербатых О.В., Юнанова Л.А., Торубаров Ф.С., Зверева З.Ф. «Подострое» течение хронической лучевой болезни. *Мед. труда и пром. экол.* 2021; 61(9): 572–579. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-9-572-579>

Для корреспонденции: Ирина Алексеевна Галстян, зав. лабораторией № 7, д-р мед. наук. E-mail: igoalstyan@rambler.ru

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 30.07.2021 / Дата принятия к печати: 08.10.2021 / Дата публикации: 20.10.2021

Irina A. Galstyan, Nelya A. Metlyayeva, Mikhail V. Konchalovsky, Vladimir Yu. Nugis, Olga V. Shcherbatykh, Lyubov A. Yunanova, Felix S. Torubarov, Zoya F. Zvereva

"Subacute" course of chronic radiation syndrome

A.I. Burnasyan Medical Biophysical Center, 46, Zhivopisnaya str., Moscow, Russia, 123182

Introduction. The use of ionizing radiation as a production factor in the late 1940s — early 1950s. began in the absence of a clear understanding of the permissible radiation doses for workers, as well as knowledge of diagnostic criteria and developed therapeutic measures for developing chronic radiation sickness (CRS).

Since then, a great deal of experience has been accumulated in the diagnosis and treatment of CRS. Currently, there are no conditions at the workplace for chronic exposure of workers in doses exceeding the permissible ones. However, taking into account the constant expansion of the scope of using sources of ionizing radiation, it is necessary to remember about the possibility of CRS development due to prolonged exposure in case of violation of their storage or their loss.

The study aimed to explore the formation of radiation bone marrow syndrome (RBS) due to chronic exposure in doses that exceed the maximum permissible, accumulated with different dose rates of radiation.

Material and methods. We selected the medical records of 27 people (24 men and 3 women) who had RBS as a result of chronic professional gamma radiation exposure. The selection criteria were the diagnosis of grade II–III chronic radiation syndrome (CRS) in the presence of agranulocytosis or anemic syndrome in the period of the disease formation and, especially, in the development of myelodysplastic syndrome (MDS) or aplastic anemia in the period of the CRS consequences. Identified

clinical and dosimetric CRS features of 27 patients exposed to chronic irradiation with a dose rate of 0.0002–0.009 Gy/h and the summary dose of 1.7 and 9.6 Gy, accumulated over a period of 6 to 96 months were compared the characteristics of 84 patients CRS exposed a lower dose rates (less than 0.0003 Gy/h) and 26 patients with acute radiation syndrome moderate (II) severity as a result of irradiation the dose rates of 0.14–3.7 Gy/h, total dose of 2 to 4 Gy.

Results. The criteria of atypical subacute CRS course are identified: the rate of chronic radiation exposure — not less than 0.001–0.009 Gy/h with a summary dose of 1.7–9.6 Gy accumulated over a period of 6–96 months, the presence of agranulocytosis in the period of CRS formation and anemic syndrome in the periods of CRS formation and outcomes. These signs predict the development MDS in 60% of the patients in the period of the CRS consequences.

Conclusion. Retrospective study determined that long-term human exposure to a dose rate of 0.001–0.009 Gy/h (0.005–0.05 Gy/day) and more in the accumulation of a summary dose of 1.7 and 9.6 Gy and duration of contact 6–96 months in 60% of cases can be expected development CRS with a subacute clinical course RBS. The main factor determining this feature of the course of RBS is the dose rate exceeding 0.001 Gy/h (2 Gy/year). In the subacute course of CRS, the early outcome in MDS is essentially deterministic. The development of agranulocytosis and anemic syndrome are typical signs of the subacute course of CRS.

Keywords: chronic radiation syndrome; subacute course; summary dose of irradiation; radiation dose rate; agranulocytosis; anemic syndrome; myelodysplastic syndrome; acute leukemia

For citation: Galstyan I.A., Metlyaeva N.A., Konchalovsky M.V., Nugis V.Yu., Shcherbatykh O.V., Yunanova L.A., Torubarov F.S., Zvereva Z.F. "Subacute" course of chronic radiation syndrome. *Med. truda i prom. ekol.* 2021; 61(9): 572–579. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-9-572-579>

For correspondence: Irina A. Galstyan, Head of the Laboratory No. 7, Dr. of Sci. (Med.). E-mail: igoalstyan@rambler.ru

Information about the authors: Galstyan I.A. <https://orcid.org/0000-0002-7571-971X>

Metlyaeva N.A. <https://orcid.org/0000-0003-3863-8424>

Torubarov F.S. <https://orcid.org/0000-0001-6879-4108>

Konchalovsky M.V. <https://orcid.org/0000-0003-0812-4596>

Nugis V.Yu. <https://orcid.org/0000-0001-7396-0246>

Shcherbatykh O.V. <https://orcid.org/0000-0002-6071-8984>

Yunanova L.A. <https://orcid.org/0000-0001-6858-9219>

Zvereva Z.F. <https://orcid.org/0000-0001-7874-3945>

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 30.07.2021 / Accepted: 08.10.2021 / Published: 20.10.2021

Введение. Использование ионизирующего излучения в качестве производственного фактора в конце 1940-х — начале 1950-х гг. начиналось при отсутствии чётких представлений о допустимых дозах облучения для работающих, а также знания диагностических критериев и разработанных лечебных мероприятий при развивающейся хронической лучевой болезни (ХЛБ). За прошедшее с этого момента время накоплен большой опыт по диагностике и лечению ХЛБ [1, 2].

В настоящее время на производстве отсутствуют условия для хронического облучения работников в дозах, превышающих допустимые. Однако, учитывая постоянное расширение сферы использования источников ионизирующего излучения, необходимо помнить о возможности развития ХЛБ вследствие длительного облучения при нарушениях их хранения или их потере. Также реально могут стать длительные космические полёты к другим планетам (например, к Марсу), когда экипаж корабля может облучаться с большой мощностью дозы [9]. Все это заставляет возвращаться к архивным материалам и изучать особенности формирования радиационного костномозгового синдрома (КМС) при хроническом воздействии на человека облучения в дозах, превышающих предельно допустимые уровни, накопленных с различной мощностью.

Известно, что среди больных ХЛБ, работавших в первые годы становления атомной промышленности в нашей стране, можно выделить небольшую группу лиц, подвергшихся облучению в значительных суммарных дозах за относительно короткий период времени, у которых течение заболевания отличалось особой тяжестью в периоде формирования ХЛБ и развитием в ближайшие сроки после прекращения радиационного воздействия онкогематологических заболеваний [1, 4].

В качестве рабочей гипотезы при планировании исследования было принято, что течение КМС у этих больных,

подвергшихся фракционированному облучению с высокой мощностью дозы, наряду с признаками, характерными для «типичной» ХЛБ (постепенное уменьшение количества лейкоцитов, гранулоцитов и тромбоцитов в периферической крови по сравнению с исходными показателями, сужение кроветворных ростков с появлением признаков значительного омоложения их клеточного состава по данным миелограммы, нормализация показателей гемограммы и миелограммы при прекращении облучения), может иметь симптоматику, сходную с таковой при острой лучевой болезни (ОЛБ), когда развивается агранулоцитоз. Также дополнительным симптомом является развитие анемического синдрома.

Цель исследования — изучение особенностей формирования радиационного КМС при хроническом воздействии на человека облучения в дозах, превышающих предельно допустимые, накопленных с различной мощностью.

Материалы и методы. В архиве ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна были отобраны истории болезни 27 человек (24 мужчины и 3 женщины), перенёвших радиационный КМС в результате хронического гамма-облучения на производстве. Критериями отбора историй болезни были: диагноз ХЛБ II–III степени тяжести при наличии агранулоцитоза или анемического синдрома в периоде формирования заболевания и особенно при развитии миелодиспластического синдрома (МДС) или апластической анемии в периоде последствий ХЛБ.

ХЛБ II–III степени тяжести у всех больных основной группы была диагностирована через 1–6 лет после начала работы в условиях постоянно действующего гамма-облучения. Возраст в начале работы в условиях воздействия радиации составлял 19–42 (в среднем, 25,1±2,0) года. Большинство больных (15 человек) подвергалось хроническому радиационному воздействию в течение 1,5–3 лет. Длительный контакт в течение 4–8 лет был отмечен у

5 человек и относительно кратковременный — 7–12 месяцев — у остальных 7 работников. Из 27 человек у 23 имелись сведения, характеризующие состояние костномозгового кроветворения (гемограммы и миелограммы) в период формирования радиационного КМС. Из них у 9 больных, кроме того, были доступны данные о состоянии кроветворения в период восстановления и отдалённых последствий. Для 4 человек в наличии были только клинико-гематологические данные периода ранних и отдалённых последствий КМС ХЛБ.

Суммарные дозы за весь период работы для всех пациентов колебались от 1,7 до 9,6 Гр. Мощность дозы облучения составляла 0,009–0,02 Гр/сут., или 0,0004–0,009 Гр/ч. Мощность дозы дана в Гр/ч, т. к. в дальнейшем тексте в группе сопоставления 2 при однократном гамма-облучении с развитием ОЛБ мощность дозы приводится в этих же единицах для сравнения с хроническим лучевым воздействием.

Мощность дозы лучевого воздействия у отдельных больных ХЛБ различалась практически в 10 раз, поэтому в основной группе были выделены две подгруппы. Подгруппа 1: 15 пациентов, облучённых с мощностью дозы 0,001–0,009 Гр/ч (суммарная доза 1,72–9,6 Гр). Подгруппа 2: 12 человек, которые в течение производственной деятельности подвергались хроническому гамма-облучению с меньшей мощностью дозы — 0,0004–0,0009 Гр/ч (суммарная доза — 1,7–6,7 Гр).

В группу сопоставления 1 были отобраны 84 больных (60 мужчин и 24 женщины), перенёвших ХЛБ различной степени тяжести с «типичным» течением. Возраст в начале контакта с радиацией — 16–46 (26,4±0,7) лет. Средняя длительность работы в условиях облучения — 5,5±0,5 лет. Суммарная доза облучения по данным профмаршрутов — 0,4–10,5 (3,3±0,3) Гр, максимальная доза облучения, полученная в течение 1 года — 2,0±0,2 Гр, мощность дозы — 0,006–3,9 (0,8±0,1) Гр/год, или менее 0,0003 Гр/ч.

В группу сопоставления 2 были включены 26 больных, перенёвших ОЛБ II степени тяжести в результате аварии на ЧАЭС. Отбор больных с диагнозом ОЛБ II степени тяжести для группы сопоставления 2 объяснялся тем, что это минимальная степень тяжести костномозговой формы ОЛБ, при которой наблюдаются все основные закономерности радиационного КМС. Возраст пациентов — 33,4±1,99 года. Доза острого гамма-бета-облучения

— 2,0–4,0 Гр. Время пребывания в зоне облучения колебалось от 0,3 ч до 10 ч (со слов пострадавших), в среднем — 3,9±0,7 ч. Мощность дозы облучения колебалась от 0,4 до 10,3 Гр/ч.

Демографические и дозиметрические характеристики всех групп больных суммированы в **табл. 1**.

Статистическая обработка результатов исследования производилась при помощи программы *Excel*. Для оценки достоверности различий использовался критерий Вилкоксона. Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Средние групповые показатели представлены в виде $M \pm m$ (среднее ± ошибка среднего).

Результаты и обсуждение. Наиболее выраженные изменения в системе кроветворения больных ХЛБ были выявлены у пациентов с максимальными суммарными дозами (1,7–9,6 Гр) и мощностью дозы 0,001–0,009 Гр/ч (подгруппа 1 основной группы). Из 15 пациентов в этой подгруппе радиационный КМС тяжёлой степени сформировался у 10 человек. В периоде формирования ХЛБ у них развивалась глубокая нейтропения с агранулоцитозом до $0,2–0,6 \times 10^9/\text{л}$. Период нейтропении продолжался в течение 1,5–2 месяцев и после прекращения облучения сменялся временным улучшением показателей крови. Однако у 9 из них в более поздние сроки сформировался МДС с последующей трансформацией в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). Лейкоз развился через 3–4 года у 6 человек и ещё у 3 пациентов — через 6–14 лет после прекращения работы в условиях облучения. Самые ранние по времени возникновения (в 1954 г.) лейкозы развились у двух пациентов этой подгруппы, один из которых подвергался гамма-облучению с очень высокой мощностью дозы 0,007 Гр/ч в течение 6 месяцев в 1951 году. Второй работал более длительное время (в течение 30 месяцев в 1951–1953 гг.).

У одного больного из подгруппы 1, несмотря на прекращение работы во вредных условиях, восстановления кроветворной функции костного мозга не произошло, и он умер от панмиелофтиза (апластической анемии).

Четыре человека выздоровели после перенесённого КМС. Средняя степень его тяжести (II) была у трёх и лёгкая (I) — у одного. Ещё у одного из выздоровевших больных в периоде формирования ХЛБ наблюдался не глубокий агранулоцитоз ($0,8–1,0 \times 10^9/\text{л}$). В раннем периоде (5 лет) после перенесённой ХЛБ и в отдалённые сроки (10

Таблица 1 / Table 1

Демографические и дозиметрические характеристики больных 3 групп
Demographic and dosimetric characteristics of patients in 3 groups

Группа больных	Ко-во больных (муж./жен.)	Возраст в начале облучения Min-max $M \pm m$ (лет)	Суммарная до- за (Гр) Min-max $M \pm m$	Длительность ра- боты Min-max $M \pm m$	Мощность дозы Min-max $M \pm m$
Основная	27 (24/3)	19–35 25,3±6,3	1,7–9,6 4,5±0,8	6–96 мес. 34,2±8,1 мес.	0,0004–0,009 Гр/ч 0,001±0,0003 Гр/ч
Подгруппа 1	15 (14/1)	19–35 25,8±3,1	1,7–9,6 5,1±1,1	6–60 мес. 28,6±8,7 мес.	0,001–0,009 Гр/ч 0,002±0,001 Гр/ч
Подгруппа 2	12 (10/2)	21–33 26,0±2,0	1,2–6,7 3,6±1,1	12–96 мес. 41,2±13,8 мес.	0,0004–0,0009 Гр/ч 0,0006±0,0001 Гр/ч
Группа сопостав- ления 1	84 (60/24)	16–46 26,4±0,7	0,4–10,5 3,3±0,3	1,2–8,4 года 5,5±0,5 года	0,8±0,1 Гр/год (менее 0,0003 Гр/ч)
Группа сопостав- ления 2	26 (26/0)	33,4±2,0	1,0–5,8 3,1±0,4	0,3–10 ч.	0,4–10,7 Гр/ч

и более лет) у всех этих 5 пациентов отмечалось неполное восстановление кроветворной функции костного мозга. В ранние сроки сохранялись лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, а в более отдалённые сроки отмечались нестойкие, преходящие лейкопения и нейтропения, а также постоянная тромбоцитопения.

Среди 12 человек в подгруппе 2, подвергшихся облучению с меньшей мощностью дозы (0,0004–0,0009 Гр/ч), суммарные дозы у большинства (7 человек) были менее значительными (1,2–1,7 Гр), и только у трёх они составляли 5,3 Гр, 5,6 Гр и 6,5 Гр. Умеренный агранулоцитоз, менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$, развивался у трёх пациентов, облучавшихся с мощностью дозы 0,0003, 0,0005 и 0,0008 Гр/ч и накопивших суммарную дозу 1,7, 1,9 и 3,5 Гр. У одного больного (мощность дозы 0,0005 Гр/ч) он был продолжительным и глубоким — $0,2\text{--}0,02 \times 10^9/\text{л}$ и завершился смертью пациента от панмиелофтиза. У двух других (мощность дозы 0,0008 и 0,0009 Гр/ч), КМС II–III степени тяжести завершился неполным восстановлением гемопоэтической функции костного мозга. Среди остальных 9 человек в исходе радиационного КМС наблюдалось полное или частичное восстановление показателей периферической крови. Однако у одного из них в 1981 г. развивался МДС (гипопластический вариант болезни).

Из 27 больных ХЛБ основной группы у 10 человек в различные сроки после прекращения облучения развивался МДС с дальнейшей трансформацией в ОМЛ. МДС развивался у 6 человек через 2–3 года после прекращения контакта с радиационным фактором и у 4 — в более отдалённые сроки (через 6–25 лет).

При максимальной мощности дозы гамма-излучения 0,001–0,009 Гр/ч из 15 наблюдаемых больных, перенёсших ХЛБ, 10 умерли в результате нарушения процессов костномозгового кроветворения, в то время как при меньшей мощности дозы (0,0004–0,0009 Гр/ч) из 12 человек по этой причине погибли только двое пациентов.

У 8 из 10 облучавшихся с максимальной мощностью дозы КМС тяжёлой степени протекал с развитием агранулоцитоза. У 6 из этих больных МДС возник в ранние сроки после прекращения облучения — через 2–3 года. У трёх других пациентов ОМЛ развивался в отдалённые сроки ХЛБ, после неполного восстановления гемопоэтической функции костного мозга и развития МДС (1960, 1965, 1968 гг.). Только у одного из этих трёх человек перенесённый КМС был средней (II) степени тяжести без развития агранулоцитоза.

Среди больных, облучавшихся с меньшей мощностью дозы (0,0004–0,0009 Гр/ч) МДС проявился только у одного больного спустя 25 лет после прекращения контакта с радиационным фактором. У этого больного радиационный КМС протекал без агранулоцитоза. Агранулоцитоз среди этих больных выявлялся только у 3 из 12 человек. У 2 из них мощность дозы была максимальной для этой подгруппы — 0,0005 и 0,0008 Гр/ч, то есть приближалась к мощности дозы в подгруппе 1. У одного из этих 3 больных в исходе ХЛБ развилась апластическая анемия (панмиелофтиз). У двух других развившийся радиационный КМС был II–III степени тяжести, агранулоцитоз протекал в течение 1 месяца, был относительно неглубоким ($0,6\text{--}0,8 \times 10^9/\text{л}$) 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 ис-

ход КМС у них. В отдалённом периоде у этих пациентов отмечались тромбоцитопения, нестойкая лейкопения и нейтропения.

В обеих подгруппах у пациентов, имевших МДС в исходе, длительность облучения не оказывала существенного влияния на сроки развития заболевания.

Контакт с радиационным фактором был самым коротким у больного А.С. — 6 месяцев в 1951 г., мощность дозы — 0,007 Гр/ч. Особенностью данного наблюдения была выраженная лейкопения $2,4\text{--}3,7 \times 10^9/\text{л}$, за счёт лимфоцитопении ($0,4\text{--}0,8 \times 10^9/\text{л}$), которая развивалась в апреле–июне 1952 г., период агранулоцитоза был коротким (май–июнь 1953 г.), а количество нейтрофилов снижалось только до $0,8\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$. В 1952 г., помимо лейкопении, нейтропении и лимфоцитопении, развивалась тромбоцитопения и анемия. В 1953 г. в костном мозге появились признаки развития МДС: нарушение процесса деления клеток, диссоциация между созреванием ядра и цитоплазмы в форменных элементах эритроидного и гранулоцитарного ростков. В периферической крови развивалась панцитопения. В 1954 г. больной умер от ОМЛ.

Таким образом, длительное облучение с высокой мощностью дозы привело к развитию КМС тяжёлой степени, протекавшего с агранулоцитозом и нередко с анемическим синдромом, которые не типичны для обычного течения ХЛБ и свидетельствуют о тяжёлом поражении стволового и коммитированного пула кроветворных клеток. В дальнейшем у этих больных появлялись признаки формирования МДС, который в различные сроки после прекращения облучения претерпевал трансформацию в острый лейкоз.

Двое больных (по одному в каждой подгруппе) умерли от необратимого поражения костного мозга с исходом в панмиелофтиз (апластическую анемию). У этих двух больных восстановления кроветворной функции после прекращения облучения не наблюдалось. Мощность дозы гамма-облучения у одного из них составляла 0,001 Гр/ч (суммарная доза 1,7 Гр, срок контакта 9 мес.) и 0,0005 Гр/ч (суммарная доза — 1,8 Гр, срок контакта — 18 мес.). Предположительно в этих наблюдениях могло иметь место занижение реальной дозы лучевого воздействия.

У 10 больных, у которых развивался МДС, после прекращения облучения имелись признаки восстановления гемопоэтической функции костного мозга, однако, оно происходило с некоторым ущербом. Так, по-видимому, могли сохраняться клетки с повреждениями хромосом, способные в дальнейшем обусловить развитие МДС.

Анемический синдром в обеих подгруппах наблюдался приблизительно с той же частотой, что и агранулоцитоз (*табл. 2*). 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 3 изучаемых групп представлены в *табл. 2*.

Необходимо отметить, что в связи с малым количеством исследований миелограмм больных основной группы (10 из 27) и проведением этих исследований в различные периоды ХЛБ (у двоих в период формирования и у 8 через 1–5 лет после прекращения облучения), анализ результатов затруднён. Достоверных различий не выявлено. Однако, высокий ИСН, выявленный у двух больных в

Таблица 2 / Table 2

Основные клинические симптомы и синдромы при различных вариантах течения лучевой болезни у больных 3 изучаемых групп**The main clinical symptoms and syndromes in different variants of the course of radiation sickness in patients of 3 studied groups**

Группа больных	К-во больных (муж./жен.)	Мощность дозы Min-max M±m	Наличие агранулоцитоза / общее кол-во б-х в группе (% от общего количества больных)	Наличие анемического синдрома (% от общего количества больных)	Развитие онкогематологического заболевания в отдаленные сроки (% от общего количества больных)	Развитие в исходе периода формирования ХЛБ панмиелофтиза (апластической анемии) (% от общего количества больных)
Основная	27 (24/3)	0,0004–0,009 Гр/ч 0,001±0,0003 Гр/ч	13/27 (48%)	13/27 (48%)	10/27 (37%)	2/27 (7,4%)
Подгруппа 1	15 (14/1)	0,001–0,009 Гр/ч 0,002±0,001 Гр/ч	10/15 (66%)	9/15 (60%)	9/15 (60%)	1/15 (6,7%)
Подгруппа 2	12 (10/2)	0,0004–0,0009 Гр/ч 0,0006±0,0001 Гр/ч	3/12 (25%)	4/12 (33%)	1/12 (8%)	1/12 (8%)
Группа сопоставления 1	84 (60/24)	0,8±0,1 Гр/год (менее 0,0003 Гр/ч)	0/84 (0%)	0/84 (0%)	0/84 (0%)	0/84 (0%)
Группа сопоставления 2	26 (26/0)	0,4–10,7 Гр/ч	26/26 (100%)	1/26 (4,9%)	2/26 (9,8%)	0/26 (0%)

Таблица 3 / Table 3

Показатели миелограммы (M±m) больных ХЛБ основной группы (подгруппа 1 и подгруппа 2) в различные периоды заболевания с учётом исхода заболевания**Indicators of myelogram (M±m) in patients with CRS of the main group (subgroup 1 and subgroup 2) in different periods of the disease, taking into account the outcome of the disease**

Показатель	Подгруппа 1		Подгруппа 2		Основная группа в целом	
Сроки исследования	Период формирования ХЛБ	Период последствий (1–5 лет)	Период формирования ХЛБ	Период последствий (3–5 лет)	Период формирования ХЛБ	Период последствий (1–5 лет)
Количество наблюдений	1	4	1	4	2	8
Клеточность костного мозга (10 ⁹ /л)	38,0	121,9±67,0	151,0	41,6±18,7	38,0–151,0	76,0±44,5
Величина гранулоцитарного ростка (%)	45,6	46,9±11,9	57,7	49,1±5,6	45,6–57,7	45,3±7,9
Величина красного ростка (%)	30,2	34,3±10,7	30,2	15,8±2,6	30,2	23,3±7,6
ИСН*	1,3	0,8±0,2	1,9	0,8±0,1	1,3–1,9	0,8±0,1
ИСЭ**	0,9	0,8±0,1	1,2	0,7±0,1	0,9–1,2	0,7±0,1
Исход заболевания	Острый лейкоз	3 — острый лейкоз (2 — в ближайшие сроки, 1 — в отдалённые сроки)	Восстановление кроветворения	Восстановление кроветворения	1 — острый лейкоз	3 — острый лейкоз (2 — в ближайшие сроки, 1 — в отдалённые сроки)

Примечания: * — индекс созревания нейтрофилов; ** — индекс созревания эритроцитов (красного ростка).

Notes: * — neutrophil maturation index; ** — erythrocyte maturation index (red sprout).

период формирования ХЛБ, свидетельствует о значительном омоложении клеточного состава костного мозга. Более низкие показатели в периоде отдалённых последствий, как в отдельных подгруппах, так и в основной группе в целом демонстрируют нормализацию процесса выработки кроветворных клеток после прекращения облучения. Эта тенденция соответствует изменениям соотношения зрелых и незрелых клеточных элементов гранулоцитарного ростка у больных ХЛБ и в группе сопоставления 1 по

данным цитологического исследования костного мозга, которые представлены ниже в **таблице 4**.

Достоверные различия между величинами показателей костномозгового кроветворения в год установления диагноза ХЛБ и спустя 2 года после прекращения облучения не выявлены. Однако, в этот период также обращают на себя внимание низкая клеточность пунктата при наличии признаков омоложения гранулоцитарного (ИСН — 1,2±0,2) и красного (ИСЭ — 0,7±0,06) ростков.

Таблица 4 / Table 4

Динамика основных показателей миелограммы ($M \pm m$) больных ХЛБ с типичным течением из группы сопоставления 1 в различные сроки наблюдения

Dynamics of the main indicators of myelogram ($M \pm m$) in patients with CRS with a typical course from comparison group 1 at different periods of observation

Показатель	Сроки исследования миелограммы		
	Период установления диагноза ХЛБ	Через 2 г после прекращения облучения	Через 4 г после прекращения облучения
Количество наблюдений	11	4	5
Клеточность костного мозга ($\times 10^9/\text{л}$)	$86,1 \pm 21,0$	$90,3 \pm 36,9$	$122,5 \pm 3,7$
Величина гранулоцитарного ростка (%)	$45,0 \pm 4,9$	$39,2 \pm 5,9$	$57,5 \pm 1,7$
Величина красного ростка (%)	$34,1 \pm 6,4$	$35,3 \pm 10,5$	$20,7 \pm 2,3$
ИСН	$1,2 \pm 0,24$	$1,2 \pm 0,5^*$	$0,6 \pm 0,01^*$
ИСЭ	$0,7 \pm 0,06$	$0,8 \pm 0,004^{**}$	$0,9 \pm 0,02^{**}$

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Note: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Учитывая специфику формирования изменений в костном мозге при хроническом воздействии радиации, эти признаки могут свидетельствовать о значительном усилении пролиферативной активности кроветворных клеток с замедлением их созревания. Более низкий ИСН, обнаруженный через 4 и более лет после прекращения радиационного воздействия, величина которого

достоверно отличается от таковой в год установления диагноза ($p < 0,05$), и более высокий ИСЭ, величина которого также достоверно отличается от таковой в год установления диагноза ($p < 0,01$), свидетельствуют, по-видимому, о наступившей нормализации кинетических процессов костномозгового кроветворения у больных, облучавшихся с мощностью дозы менее $0,0003 \text{ Гр/час}$.

Можно предположить, что в том случае, если по каким-то причинам эта нормализация не наступает, то у больного уже формируется МДС.

Исследования трепанобиоптатов костного мозга в клинике ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России стали производиться после 1965 г., т. е. спустя 7–34 года после вывода больных из условий производственного облучения, в периоде отдаленных последствий ХЛБ. Соответственно, у больных, умерших от острого лейкоза и абластической анемии в ближайшие сроки после прекращения облучения, это исследование не проводилось. Трепанобиопсия костного мозга была проведена в 1973–1975 гг. только у 2 больных из основной группы (подгруппа 1 и подгруппа 2). У больного из подгруппы 1 (суммарная доза облучения — $5,6 \text{ Гр}$, мощность дозы облучения — $0,001 \text{ Гр/ч}$) костный мозг был полиморфноклеточным с нормальным соотношением кроветворной и жировой ткани (50%:50%), костные балки были тонкими, пластинчатой структуры. У больного из подгруппы 2 (суммарная доза облучения — $1,65 \text{ Гр}$, мощность дозы облучения — $0,0008 \text{ Гр/ч}$) выявлена микроочаговая гипоплазия костного мозга.

Для больных ХЛБ, включённых в группу сопоставления 1 (мощность дозы облучения — менее $0,0003 \text{ Гр/ч}$), проанализировано 14 заключений исследований трепанобиоптатов костного мозга (рисунк).

Микроочаговая гипоплазия костного мозга выявлена у 3 больных через 22–25 лет после прекращения работы в условиях радиационного воздействия. У двух из них был

установлен диагноз отдалённых последствий ХЛБ I степени, у одного — степень ХЛБ не указана. Суммарные дозы облучения составляли $2,5$ – $5,6 \text{ Гр}$. У одного из этих больных трепанобиопсия была проведена 2 раза.

У 5 больных ХЛБ в сроки от 18 до 39 лет после вывода из условий производственного облучения выявлено нормальное соотношение жировой и гемопоэтической ткани. У 4 больных установлен диагноз ХЛБ I степени, у 1 больного — ХЛБ II степени. Суммарные дозы облучения варьировали от $0,3$ до $5,4 \text{ Гр}$. У 2 больных в трепанобиоптате отмечено наличие очагового фиброза, у 1 — усиленная пролиферация ретикулярных клеток и у 1 больной — диспластические изменения костной ткани.

Гиперплазия гемопоэтической ткани выявлена у 5 больных через 12–25 лет после прекращения производственного облучения. У 4 больных она сочеталась с дисплазией костной ткани, у 1 — с очаговым фиброзом. У всех больных установлен диагноз ХЛБ I степени. Суммарные дозы облучения $0,4$ – $4,1 \text{ Гр}$.

У 1 больной с диагнозом ХЛБ I степени и суммарной дозой $6,6 \text{ Гр}$ спустя 14 лет после вывода из условий облучения выявлено неравномерное распределение гемопоэтической ткани.



Рисунок. Состояние кроветворной ткани костного мозга в отдалённом периоде ХЛБ (группа сопоставления 1) по данным гистологического исследования
Figure. The state of the hematopoietic tissue of the bone marrow in the long-term period of CRS (comparison group 1) according to the data of histological examination

Проведённое исследование показало, что при тяжёлой форме КМС, развившейся в результате хронического гамма-облучения с высокой мощностью дозы, протекающей с развитием агранулоцитоза и в ряде случаев с анемическим синдромом, восстановление кроветворной функции костного мозга происходит с определенным ущербом, который может приводить к развитию МДС.

Развитие агранулоцитоза и анемического синдрома — признаки, отличающие течение ХЛБ в этой группе больных от клинической картины типичной ХЛБ. Агранулоцитоз — обязательное проявление цитопенического синдрома при ОЛБ средней и более высокой степени тяжести. Наличие агранулоцитоза у больных с ХЛБ указывает на очень глубокое поражение костномозгового кроветворения и сближает эту группу пациентов с больными ОЛБ. В связи с этим уместно рассматривать появление агранулоцитоза у больных ХЛБ как признак особого «подострого» течения заболевания. Наличие анемического синдрома при ХЛБ также указывает на очень глубокое поражение кроветворных клеток стволового пула и формально является таким же признаком, сближающим клинические проявления этого заболевания с определёнными формами ОЛБ. Однако необходимо подчеркнуть, что генез анемии при ХЛБ и ОЛБ различен. Как уже было отмечено, появление анемии при ХЛБ указывает на очень глубокое поражение красного кроветворного ростка. Тогда как при ОЛБ анемия развивается вследствие тяжёлого геморрагического синдрома или при наличии обширных ожоговых поверхностей.

Результаты анализа многолетней динамики показателей периферической крови от момента начала радиационного воздействия до развития острого лейкоза позволяют высказать некоторые предположения о патогенезе развития заболевания.

Известно, что лейкозогенный эффект радиации складывается из двух составляющих:

- непосредственное повреждение хромосомного аппарата клетки,
 - изменения всей структуры кроветворных органов, вызванные облучением и создающие условия для лейкозной трансформации клеток костного мозга [5].
1. с низкой радиорезистентностью, которые погибали от гипопластической анемии;
 2. с высокой радиорезистентностью, у которых развивались миелопролиферативные заболевания;
 3. с высокой радиорезистентностью, у которых миелопролиферативные заболевания выявлены не были.

Эти исследования демонстрируют, что миелолейкоз развивался у собак, облучавшихся в относительно невысоких дозах (мощность дозы — 0,5–1 мГр/сут, наибольший выход лейкозов — при 0,75 мГр/сут.), то есть, когда сохраняется способность кроветворной ткани к восстановлению. Иными словами, авторы работы подчёркивают, что миелолейкоз возникал у тех животных, у которых после развития цитопенического синдрома появлялись признаки восстановления кроветворной ткани, о чем судили по нормализации (или по приближению к нормальным величинам) показателей периферической крови. При отсутствии восстановления животные погибают от апластической анемии. Сходные результаты получены в экспериментальных работах Н.А. Запольской и др. [3].

По нашим представлениям именно этот механизм возможен в случаях «ранних» радиационных лейкозов, то есть лейкозов, развивавшихся в течение 5 лет после начала облучения в дозах, превышавших предельно допустимые.

Другой механизм, наблюдавшийся, как мы предполагаем, у больных второй группы («поздние» лейкозы), заключается в том, что массивное радиационное воздействие у части кроветворных клеток усиливает наблюдающееся и в нормальных условиях состояние индуцированной геномной нестабильности. После прекращения радиационного воздействия наблюдается полное восстановление кроветворения. Однако утрата способности контроля постоянства генома у потомков облучённых клеток может облегчить возможность последующих мутационных изменений. В этих случаях любой фактор может выступать в роли промотора, способствующего возникновению и развитию злокачественного клона клеток [5]. Роль промоторов при этом механизме патогенеза могут исполнять любые другие факторы внешней среды (химические, вирусные, генетические и др.).

Таким образом, собственно индуцирующее действие радиации в развитии миелопролиферативного заболевания заключается в возникновении дефекта генетического аппарата (стабильная абберрация, точковая мутация) клетки при сохранении её способности к пролиферации, позволяющей в дальнейшем дать начало патологическому клону. Лейкозогенный эффект может реализовываться во время бурной разбалансированной пролиферации со значительным омоложением клеток гемопоэтической ткани в восстановительном периоде лучевой гипоплазии костного мозга, развивающейся при высокой мощности дозы (0,001 Гр/ч и выше). С течением времени после прекращения контакта с радиацией вклад облучения в патогенез лейкоза уменьшается и, таким образом, он сводится только к индукции поломок наследственного материала, собственно, в период воздействия. В роли промоторов лейкозогенного эффекта, определяющих вероятность развития заболевания, начинают выступать другие факторы нерадиационной природы.

В заключение хотелось бы отметить, что важным итогом этого сопоставления является констатация того, что ранние исходы ХЛБ с МДС через 3–5 лет представляют собой едва ли не детерминированный эффект протрагированного облучения с определенной мощностью. Это подгруппа 1, где средняя мощность дозы была 0,002 Гр/ч, а «выход» МДС составил 67% с учётом того, что в данном случае аплазия вероятнее всего также и миелодисплазия. По-видимому, столь ранний онкогенный эффект может быть обусловлен множественными хромосомными повреждениями. Они касаются не только возникновения лейкозного клона, но и клеточного иммунитета, системы сторожевых белков генома и контроля апоптоза (белок P53 и др.). Именно этим можно объяснить столь быстрое возникновение онкогематологического заболевания, когда многие ступени онкогенеза оказываются сжатыми по времени.

Совсем другая картина с онкогенными исходами в подгруппе 2 и в группе сопоставления 1. Здесь только поздний МДС и частота его заметно ниже — 8–10%. Определяет эту разницу мощность дозы продолжительного облучения, которая меньше 0,001 Гр/ч. При ОЛБ с высокой мощностью дозы наблюдаются только поздние лейкозы. При этом само облучение вызывает формирование лишь начальных звеньев онкогенеза, скорее всего, в виде ста-

бильной аберрации в клетке, которая может привести к возникновению лейкозного клона. Однако данный процесс стохастический и имеет лишь долю вероятности как при классическом онкогенезе.

Выводы:

1. Проведённое ретроспективное исследование позволило установить, что при длительном облучении человека с мощностью дозы 0,001–0,009 Гр/ч (0,005–0,05 Гр/сут.) и более, при накоплении суммарной дозы 1,7–9,6 Гр и длительности контакта 6–96 месяцев в 60%

наблюдений можно ожидать развитие ХЛБ со своеобразным подострым клиническим течением КМС. Основным фактором, определяющим эту особенность течения КМС болезни, является мощность дозы, которая превышает 0,001 Гр/ч (2 Гр/год).

2. При подостром течении ХЛБ ранний исход в МДС является по сути детерминированным.

3. Развитие агранулоцитоза и анемического синдрома — признаки, отличающие подострое течение ХЛБ от клинической картины типичной ХЛБ.

Список литературы

1. Гуськова А.К., Хроническая лучевая болезнь от равномерного облучения. В: *Радиационные поражения человека*. Под ред. А.Ю. Бушманова, В.Д. Ревы. М.: Слово; 2007: 85–101.
2. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. *Лучевая болезнь человека*. М.: Медицина; 1971.
3. Запольская Н.А., Федорова А.В., Лаврентьев Л.Н. Влияние длительного хронического внешнего гамма-облучения на организм животного. М.: Атомиздат; 1976.
4. Кузнецова И.С., Кошурникова Н.А. Смертность от лейкоза среди персонала ПО «МАЯК». *Вопросы радиационной безопасности*. 2002; 1: 46–9.
5. Мазурик В.К. Радиационно-химические, молекулярные и биохимические основы биологического действия излучений. В сб.: *Радиационная медицина*. Под ред. Л.А. Ильина. М.: ИздАТ. 2004; 1: 122–88.
6. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2020; 65 (2): 208–26.
7. Ольшанская Ю.В., Михайлова Е.А., Домрачева Е.В. и соавт. нальные хромосомные перестройки у больных апластической анемией в начале заболевания и при трансформации. *Терапевтический архив*. 2006; 78 (7): 31–7.
8. Петоян И.М., Семенов В.Г. Радиационный канцерогенез. В сб.: *Радиационная медицина*. М.: ИздАТ. 2004; 1: 788–836.
9. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Межпланетные и орбитальные космические полеты. *Радиационный риск для космонавтов. Радиобиологическое обоснование*. М.: Экономика; 2009.
10. Seed T.M., Carnes B.A., Tolle D.V., Fritz T.E. Blood responses under chronic low daily dose gamma irradiation: I. Differential preclinical responses of irradiated male dogs in progression to either aplastic anemia or myeloproliferative disease. *Leuk. Res.* 1989; 13(2): 1069–84.
11. Seed T.M., Chubb G.T., Tolle D.V. Sequential changes in bone marrow architecture during continuous low dose gamma irradiation. *Scan Electron Microsc.* 1981; 4: 61–72.
12. Seed T.M., Cullen S.M., Kaspar L.V. et al. Hemopathologic consequences of protracted gamma irradiation: alterations in granulocyte reserves and granulocyte mobilization. *Blood*. 1980; 56(1): 42–51.

References

1. Guskova A.K. Chronic radiation sickness from uniform irradiation. In: *Radiation damage to humans*. Ed. A.Y. Bushmanov, V.D. Reva. M.: Slovo; 2007: 85–101.
2. Guskova A.K., Baysogolov G.D. *Human radiation sickness*. M.: Meditsina; 1971.
3. Zapol'skaya N.A., Fedorova A.V., Lavrent'ev L.N. *The effect of long-term chronic external gamma irradiation on the animal's body*. M.: Atomizdat; 1976.
4. Kuznetsova I.S., Koshurnikova N.A. Mortality rate from leukemia among the staff of the PA "MAYAK". *Voprosy radiatsionnoj bezopasnosti*. 2002; 1: 46–9.
5. Mazurik V.K. Radiation-chemical, molecular and biochemical bases of the biological action of radiation. In: *Radiation Medicine*. Ed. L.A. Ilyin. Moscow: Izdat. 2004; 1: 122–88.
6. Mikhailova E.A., Fidarova Z.T., Troitskaya V.V. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of aplastic anemia (revision 2019). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2020; 65(2): 208–26.
7. Olshanskaya Yu.V., Mikhailova E.A., Domracheva E.V. et al. Clonal chromosomal rearrangements in patients with aplastic anemia at the onset of the disease and during transformation. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2006; 78(7): 31–7.
8. Petoyan I.M., Semenov V.G. Radiation carcinogenesis. In collection: *Radiation Medicine*. Moscow: Izdat. 2004; 1: 788–836.
9. Shafirkin A.V., Grigoriev Yu.G. *Interplanetary and orbital space flights. Radiation risk for astronauts. Radiobiological substantiation*. M.: Economics; 2009.
10. Seed T.M., Carnes B.A., Tolle D.V., Fritz T.E. Blood responses under chronic low daily dose gamma irradiation: I. Differential preclinical responses of irradiated male dogs in progression to either aplastic anemia or myeloproliferative disease. *Leuk. Res.* 1989; 13(2): 1069–84.
11. Seed T.M., Chubb G.T., Tolle D.V. Sequential changes in bone marrow architecture during continuous low dose gamma irradiation. *Scan Electron Microsc.* 1981; 4: 61–72.
12. Seed T.M., Cullen S.M., Kaspar L.V. et al. Hemopathologic consequences of protracted gamma irradiation: alterations in granulocyte reserves and granulocyte mobilization. *Blood*. 1980; 56(1): 42–51.