

УДК 616.8+616-001.28
© 2004

ОЦЕНКА КОСТНОМОЗГОВОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЧЕРЕЗ 40 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

В.С. Пестерникова, Н.Д. Окладникова
Россия, г. Озерск, Южно-Уральский институт биофизики

Представлено состояние костномозгового кроветворения у 374 больных хронической лучевой болезнью (ХЛБ), вызванной внешним гамма-облучением в суммарных дозах 1,0–9,0 Гр (более 0,5 Гр в год) через 40 лет после диагностики заболевания.

Умеренная гипоплазия костного мозга выявлена в 7,3 % случаев, умеренная парциальная (одноростковая) гипоплазия гранулоцитопоеза — в 4,3 % случаев. У части лиц отмечены компенсаторные реакции со стороны эритро- (13,3 %) и гранулоцитопоеза (17,9 %). Выявленные дефекты восстановления костномозгового кроветворения не имели клинических проявлений декомпенсации, и ни в одном случае не было показаний для проведения лечения.

Гематологический синдром является ведущим синдромом ХЛБ, вызванной внешним гамма-облучением. В периоде формирования заболевания в крови регистрировались цитопении: лейко- и тромбоцитопения [1, 2]. После вывода из условий контакта с источниками ионизирующего излучения происходило быстрое восстановление показателей крови с некоторым дефектом в системе гранулоцитопоеза [3]. Целью настоящей работы была оценка костномозгового кроветворения в позднем периоде, что необходимо для решения экспертных вопросов, и выяснения генеза изменений в периферической крови в позднем периоде ХЛБ.

диагностики ХЛБ больных переводили на работу в условия, исключающие воздействие ионизирующего излучения или уровни воздействия были минимальные. Ведущим фактором вредности у обследованных профессионалов было общее внешнее гамма-облучение, суммарные дозы которого составили по данным ИФК от 1,2 до 9,3 Гр максимальные годовые дозы 0,5 Гр—3,0 Гр. Характеристика уровней облучения и формирование дозы представлены в работе [4].

Для изучения зависимости доза—эффект выделены группы лиц с различными максимальными годовыми и суммарными дозами облучения (табл. 1).

Таблица 1

Уровни гамма-облучения обследованных больных ХЛБ

Группы	Максимальные годовые дозы облучения (Гр)	Суммарные дозы облучения (Гр)
I	0,5–1,0	<2,0
II	1,01–1,5	2,01–4,0
III	1,51–2,0	4,01–6,0
IV	>2,01	>6,01

ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 374 больных хронической лучевой болезнью, большую часть которых (63,4 %) составили мужчины. Возраст в период обследования у большинства (80 %) превысил 60 лет, стаж работы в контакте с источниками ионизирующего излучения составил 3–7 лет. После

Кроме внешнего гамма-облучения, часть больных имели контакт с аэрозолями Pu-239, поглощенная доза от которого на костный мозг в период обследования составила от 0,01 до 45,0 сГр.

Все обследованные профессионалы имели хронические соматические заболевания, вне обострения в периоде обследования. Ведущими среди них были заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата.

У больных оценивали состояние костномозгового кроветворения и параллельно — показатели периферической крови и дозы облучения. Костный мозг получали при пункции грудины, подсчитывали количество миелокариоцитов, мегакариоцитов, и миелограмму общепринятыми методами. В ряде случаев за период наблюдения костномозговое кроветворение у пациентов исследовалось 3 и более раз, что позволило проанализировать изменения морфологического состава костного мозга в динамике. В качестве контроля использовали литературные данные [5] и собственные исследования костного

мозга у 15 практически здоровых лиц, не имевших контакта с источниками ионизирующего излучения, показатели костного мозга которых не отличались от данных литературы. Полученные результаты обработаны статистически с применением критерия Стьюдента [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка состояния кроветворения проведена с учетом суммарных и годовых доз облучения. Так как анализ средних значений количества миелокариоцитов в выделенных дозовых группах не выявил существенных различий, было проанализировано распределение по группам случаев с содержанием миелокариоцитов на уровне нормы ($80-120 \cdot 10^9/\text{л}$) и ниже нормы. Случаи со сниженным числом ядросодержащих клеток костного мозга встречались в каждой из выделенных дозовых групп с частотой около 50 %, без существенных различий между группами (табл. 2). У лиц с содержанием миелокариоцитов на уровне нормы в 30—45 % случаев в различных группах миелограмма была нормаль-

Таблица 2

Характер изменений в костном мозге у больных ХЛБ в отдаленном периоде

Группы и количество обследованных	Содержание миелокариоцитов (% лиц) $10^9/\text{л}$		Гипоплазия костного мозга (%лиц) Из них синдром гипоплазии кроветворения (%)	Гипоплазия гранулоцитопоза (% лиц) Из них синдром гипоплазии гранулоцитопоза (%)	Компенсаторные реакции (% лиц)	
	<80·10 ⁹ /л	>80·10 ⁹ /л			Активация эритропоэза (%)	Повышение И.С.Н. (%)
I — 118	$\frac{45,0}{50,6 \pm 1,87}$	$\frac{55,0}{119,6 \pm 4,62}$	$\frac{33,0}{48,0}$	$\frac{14,4}{29,0}$	32,0	15,2
II — 168	$\frac{42,3}{54,0 \pm 1,46}$	$\frac{57,7}{126,5 \pm 8,80}$	$\frac{27,8}{15,0}$	$\frac{22,5}{21,0}$	39,0	17,0
III — 66	$\frac{42,4}{62,2 \pm 2,49}$	$\frac{57,6}{115,5 \pm 3,53}$	$\frac{22,7}{6,66}$	$\frac{24,2}{18,7}$	33,3	24,2
IV — 22	$\frac{59,0}{60,2 \pm 5,18}$	$\frac{41,0}{123,1 \pm 4,04}$	$\frac{32,0}{0}$	$\frac{22,3}{0}$	22,7	22,7

ной, эти случаи оценивались как вариант нормы. У остальных больных с нормальным содержанием клеточных элементов в костном мозге отмечены компенсаторные реакции: активация эритропоэза с уменьшением лейко-эритробластического отношения и увеличение содержания пролиферирующих гранулопоэтических клеточных элементов (табл. 2).

Снижение содержания клеточных элементов в костном мозге было обусловлено в одних случаях умеренной гипоплазией костного мозга (гранулопоэтического и эритропоэтического ростков кроветворения) или парциальной (одноростковой) гипоплазией гранулоцитопоэза. При гипоплазии костного мозга, как правило, не выявлялось каких-либо компенсаторных реакций, и миелограмма не отличалась от нормальной. Одноростковая гипоплазия характеризовалась снижением содержания гранулопоэтических элементов, при этом количество эритропоэтических клеточных элементов оставалось на уровне нормы, что приводило к изменению лейко-эритробластического отношения в сторону его снижения (табл. 2). В ряде случаев отмечено уменьшение зрелых гранулоцитов в костном мозге, по-видимому, вследствие ускоренного выхода этих элементов в периферическую кровь.

При общей гипоплазии костного мозга не было выявлено снижения содержания в крови эритроцитов, лишь в некоторых случаях отмечено уменьшение гранулоцитов в периферической крови, то есть синдром гипопластического состояния кроветворения диагностирован среди больных с гипоплазией костного мозга в 7,3 % случаев, а парциальная гипоплазия гранулоцитопоэза, сопровождающаяся нейтропенией — в 4,3 % случаев. Наибольшая частота умеренной гипоплазии костного мозга отмечена у больных I группы с суммарной дозой облучения менее 2 Гр. В этой же группе при первичном медицинском осмотре (перед поступлением на работу) выявлено наибольшее число больных со сниженным количеством лейкоцитов в крови и, вероятно, с умеренным дефектом кроветворения.

В то же время прослеживается отчетливая

тенденция к учащению гипоплазии гранулоцитопоэза с увеличением годовой дозы облучения. (14,4; 22,5; 24,2; 27,3 сГр). Только в группе лиц с суммарной дозой облучения 2,01—4,0 Гр отмечено достоверное увеличение частоты случаев гипоплазии костного мозга при нарастании мощности облучения. При максимальных годовых дозах менее 1,0; 1,01—2,0 и более 2,01 Гр частота гипоплазии составила 0; 16,0 и 32,0 % соответственно ($p < 0,05$).

У 100 больных ХЛБ проанализировано состояние костномозгового кроветворения в динамике (не менее 3 миелограмм в каждом случае). суммарные дозы внешнего гамма-облучения составляли: у 30 человек — менее 2,0 Гр, у 33 человек — 2,0—4,0 Гр и у 37 — более 4,01 Гр. «Носителями» Pu-239 были 81 человек, из них у 43 человек эквивалентная доза на скелет не превышала 10 Зв, у остальных 38 человек была выше 10 Зв.

Анализ результатов исследования костного мозга в динамике выявил в 44 % случаев стабильные показатели костномозгового кроветворения за весь период наблюдения, в 29 % — постепенное повышение содержания клеточных элементов к последнему сроку наблюдения и в 27 % — снижение содержания клеточных элементов в пунктате костного мозга. Наибольший интерес представляла группа лиц, у которых к последнему сроку наблюдения отмечено снижение миелокариоцитов до нормальных значений и ниже. У большинства больных этой группы после компенсаторной реакции костного мозга на облучение, которая выражалась в активации эритропоэза и, соответственно, в увеличении миелокариоцитов, происходила нормализация показателей костного мозга к последнему сроку наблюдения, а у части больных происходило формирование гипоплазии гранулоцитопоэза. Большинство больных с гипоплазией гранулоцитопоэза являются «носителями» Pu-239, эквивалентная доза на скелет у которых превышает 10 Зв.

Таким образом, приведенные результаты свидетельствуют об отсутствии у ряда больных полного восстановления кроветворения в позднем периоде ХЛБ. Частота выявления уме-

ренной гипоплазии костного мозга не имеет дозовой зависимости и, по-видимому, является проявлением генетического дефекта в системе кроветворения, который реализуется отсутствием полноценного восстановления кроветворения после облучения. Небольшие изменения в миелограмме, выявленные у части этих лиц, имеют адаптивный характер, что нередко выявляется при лейкопениях нерадиационного генеза [7, 8].

В основе остаточного поражения гранулоцитопоза вероятно лежит уменьшение пула стволовых клеток, что убедительно подтверждено экспериментальными исследованиями [9, 10]. Показано также [11], что при снижении притока из отдела родоначальных клеточных элементов в результате гибели клеток при облучении, компенсация гемопоэза осуществляется путем дополнительных делений пролиферирующих клеток, что обеспечивается модификацией метаболизма нуклеиновых кислот: Изменение соотношения скорости синтеза РНК и ДНК, отражает снижение скорости дифференцировки по отношению к скорости пролиферации, что дает возможность клетке проделать дополнительный митоз [12].

Компенсаторные механизмы в костном мозге прослеживаются и на других уровнях, однако, наибольшая выраженность компенсации прослеживается в эритропоэтическом ростке, наиболее важном ростке кроветворения.

Следует подчеркнуть, что лишь у небольшой части больных уменьшение гранулопоэтических элементов в костном мозге сопровождается снижением уровня клеточных элементов в периферической крови (7,3 % — при гипоплазии костного мозга и 4,3 % — при гипоплазии гранулоцитопоза). Напротив, лейкопению без уменьшения клеточных элементов костного мозга, по-видимому, можно расценивать как лейкопению перераспределительного генеза. Известно, что клиника гипоплазии при отсутствии радиационного воздействия во многом определяется выраженностью анемии [7, 8]. У обследованных больных ХЛБ снижение эритроцитов и гемоглобина не выявлено, заместительная терапия не была показана.

Итак, в позднем периоде ХЛБ, вызванной

преимущественно внешним гамма-облучением, выявляются дефекты восстановления гемопоэза: умеренная гипоплазия костного мозга и парциальная (одноростковая) гипоплазия гранулоцитопоза, а также регистрируются компенсаторные реакции, направленные в первую очередь на компенсацию эритропоэза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека. — М.: Медицина, 1971. — 382 с.
2. Байсоголов Г.Д. Клиническая картина ХЛБ в различные периоды ее течения. — М. — 1961. — 335 с.
3. Никипелов Б.В., Лызлов А.Ф., Кошурникова Н.А. Опыт первого предприятия атомной промышленности (уровни облучения и здоровье персонала) // Природа. — 1990. — № 5. — С. 30—38.
4. Шалагинов В.А. Состояние системы крови у больных ХЛБ через 15—20 лет после прекращения внешнего общего гамма-облучения: Дис... канд. мед. наук. — М., 1972.
5. Соколов В.В., Грибова И.А. Гематологические показатели здорового человека. — М.: Медицина, 1972. — 104 с.
6. Плохинский Н.А. Биометрия. — М.: Изд-во МГУ, 1970. — 376 с.
7. Алмазов В.А., Афанасьев Б.В., Зарицкий А.Ю., Шишков А.П. Лейкопении. — Л.: Медицина, 1981. — С. 119—134.
8. Гаврилов О.К., Файнштейн Ф.Э., Турбина Н.С. Депрессия кроветворения. — М.: Медицина, 1987. — С. 115—130.
9. Белоусова О.И., Федотова М.И. Пролиферативная активность кроветворных тканей в условиях экспериментального хронического гамма-облучения // Радиобиология-радиотерапия. — 1971. — т. XII. — № 2. — С. 229—235.
10. Муксинова К.Н., Лузанов В.М. Особенности трансформации родоначальных клеток крови при длительном фракционированном облучении / В кн. «Вопросы радиобиологии и биологического действия цитостатических препаратов». — Томск, 1970. — С. 59—69.

11. Мушкачева Г.С., Кисельгоф Е.И. Особенности биосинтеза нуклеиновых кислот при активации пролиферации эритроидных клеток, вызванном длительным гамма-облучением. // Радиобиология. — 1983. — Т. 23, вып. 3. — С. 363—366.
12. Кисельгоф Е.И. Исследование обмена нуклеиновых кислот в тканях крыс при длительном фракционированном гамма-облучении: Дис... канд. мед. наук. — М., 1984. — 217 с.