

УДК 616.8+616-001.28
© 2003

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СОСТАВА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЗА 40 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ

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

В работе представлены изменения показателей периферической крови за 40 лет наблюдения у 632 больных хронической лучевой болезнью (ХЛБ), вызванной внешним общим гамма-облучением в суммарных дозах от 1,5 до 9,0 Гр (более 0,5 Гр в год). Контролем для оценки изменений показателей крови служили данные исследования при первичном, проведенном перед поступлением на работу, медицинском осмотре.

В периоде формирования ХЛБ наблюдались выраженные цитопении (лейко- и тромбоцитопения) со снижением числа тромбоцитов и лейкоцитов до 50 % от исходных значений. В последующие годы отмечено восстановление показателей крови с некоторым дефектом восстановления лейкоцитов. Даже через 35–40 лет наблюдения частота случаев с лейкопенией существенно выше, чем при первичном медицинском осмотре (36 % и 20 % соответственно). Генез лейкопении у обследованных больных неоднозначен. У лиц с низкими исходными показателями морфологического состава периферической крови в течение всего периода наблюдения сохранялась умеренная лейкопения без корреляции с суммарными дозами. Лишь в 11 % случаев лейкопения была следствием снижения продукции гранулоцитов костным мозгом. За весь период наблюдения в этой группе больных ХЛБ не было выявлено радиационно-индуцированных анемий.

Система кроветворения, как одна из наиболее радиочувствительных систем, быстро реагирует изменением состава периферической крови при воздействии ионизирующего излучения. Ведущим синдромом ХЛБ, вызванной внешним гамма-облучением, был гематологический (цитопении в периферической крови). Глубина цитопении, ее стабильность, а также характер неврологических синдромов лежали в основе диагностики и оценки степени тяжести ХЛБ [1, 2]. Ранее было показано достаточно быстрое восстановление показателей периферической крови у больных ХЛБ после прекращения контакта с источниками ионизирующего излучения [2, 3]. Однако исследование состава

крови в поздние сроки ХЛБ позволило выявить у части больных лейкопению, характер которой возможно оценить, имея динамику показателей крови, включая данные первичного, перед поступлением на работу, медицинского осмотра. В настоящей работе сделана оценка показателей периферической крови у больных ХЛБ за 40 лет наблюдения, оценена частота, выраженность и стабильность лейкопении.

ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценку показателей крови на сорокалетний срок наблюдения проводили с ретроспективным

анализом всех данных за предшествующие годы наблюдения. Проанализированы показатели крови у 632 профессионалов, начавших трудовую деятельность в 50-е годы и подвергавшихся преимущественно внешнему гамма-облучению в дозах, существенно превышающих предел дозы. Контролем для индивидуальной оценки изменений показателей морфологического состава периферической крови служили данные первичного медосмотра. Для выделения лиц с показателями крови, выходящими за границы физиологической нормы, использовали литературные сведения о гематологической норме [4]. Основным фактором профессиональной вредности у обследованных работников было внешнее гамма-облучение [3]. Для изучения зависимости доза-эффект выделены группы лиц с различными максимальными годовыми и суммарными дозами облучения (таблица).

Таблица

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

Кроме внешнего гамма-облучения, часть больных имели контакт с аэрозолями плутония-239, поглощенная доза на костный мозг от которого составила от 0,01 до 45,0 сГр. Все обследованные профессионалы имели хронические соматические заболевания, вне обострения в периоде обследования. Ведущими были заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательно-

го аппарата. Исследование крови проводили в объеме развернутого анализа с использованием обычных рутинных методов. Для изучения динамики показателей крови использовали данные ежегодных медицинских осмотров персонала. Полученный фактический материал обработан статистически с применением критерия Стьюдента [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ показателей крови выявил, что перед поступлением на работу у большинства обследованных пациентов показатели периферической крови были на уровне нормы. При оценке показателей крови в динамике отмечено, что в период максимального радиационного воздействия у большинства больных имелось клинически незначимое, не выходящее за нижнюю границу нормы, снижение количества эритроцитов как у мужчин, так и у женщин. На этом уровне эритроциты продолжали оставаться до конца наблюдения. Даже при значительном уровне облучения (4,0–6,0 и более Гр) не было выявлено анемии без связи с соматическими заболеваниями. Наиболее низкие показатели тромбоцитов и лейкоцитов были отмечены у лиц I группы, максимальные годовые и суммарные дозы облучения которых не превышали 1,0 и 2,0 Гр соответственно. Оценка изменений числа тромбоцитов в динамике показала, что в периоде формирования ХЛБ у всех больных имелось статистически значимое снижение тромбоцитов, глубина которого была пропорциональна величине суммарной дозы облучения и достигала 50–60 % от исходного уровня (рис. 1А). После перевода на работу вне контакта с источниками ионизирующего излучения у лиц с суммарной дозой до 6,0 Гр количество тромбоцитов восстанавливалось, достигая исходные показатели к 5 году наблюдения, тогда как у лиц IV группы исходный уровень достигнут лишь к 10 году наблюдения. В последующем количество тромбоцитов продолжало увеличиваться, достигнув максимального значения к 25–30 годам наблюдения. К 35–40 годам наблюдения количество тромбоцитов снизилось,

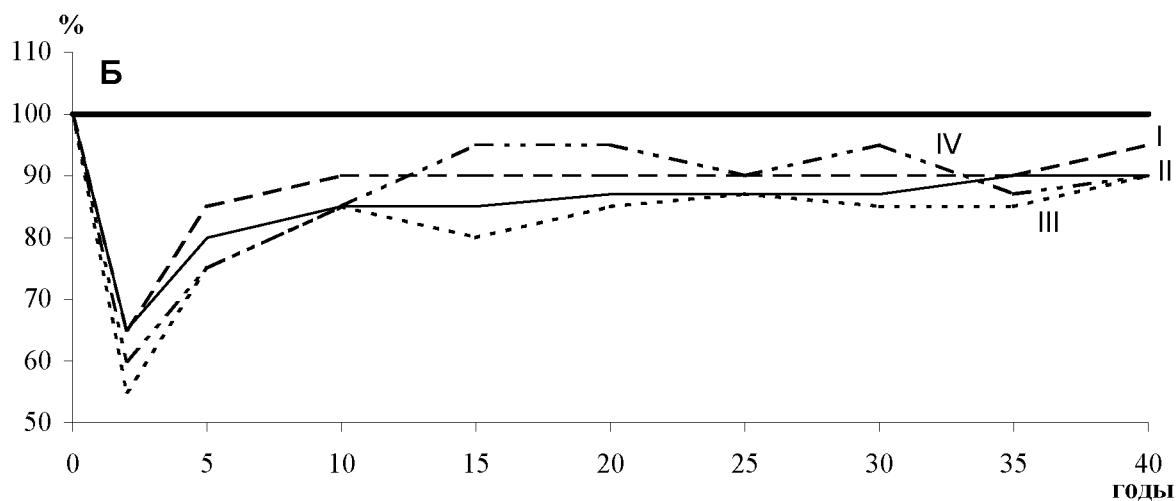
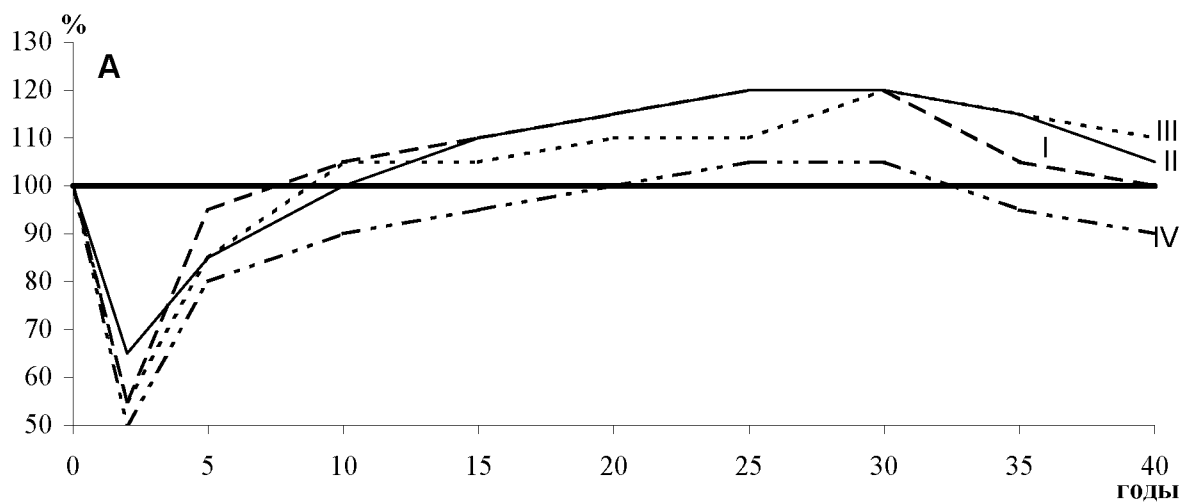
вернувшись к исходному уровню. При первичном медицинском осмотре частота случаев с умеренной тромбоцитопенией составила 16,0–28,0 % в различных группах, в периоде формирования ХЛБ – 83,0–99,0 %. К 25–30 годам наблюдения увеличивался процент случаев с тромбоцитозом и значительно уменьшалось число случаев с тромбоцитопенией, на период последнего обследования процент случаев с тромбоцитопенией составил 6,2–22,2 % в разных группах. Следует подчеркнуть, что в позднем периоде ХЛБ мы не наблюдали ни одного случая с количеством тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$. В отдаленном периоде показатели крови у лиц I группы также остаются ниже, чем у пациентов других групп.

В периоде формирования ХЛБ количество лейкоцитов уменьшалось до 58–65 % от исходного уровня. После прекращения контакта с источниками ионизирующего излучения происходило восстановление числа лейкоцитов. Так, к пятому году наблюдения их уровень достиг 80–85 % от исходного, а к 20–25 годам – 88–95 % (рис. 1Б). На последний срок количество лейкоцитов несколько снизилось, но средние значения их на группу находятся в пределах физиологической нормы. Интересно отметить, что максимальный подъем лейкоцитов, также как и тромбоцитов регистрировался на период 25–30 лет наблюдения. В процессе наблюдения менялась и частота случаев с лейкопенией. В периоде формирования ХЛБ частота случаев с лейкопенией достигала 98 %, у большей части лиц лейкопения была стойкой и выраженной. В последующем частота случаев с лейкопенией существенно снижалась и к последнему сроку наблюдения 38,4–16,6 % лиц в различных группах имели число лейкоцитов менее $4,5 \cdot 10^9/\text{л}$, а 9,7–3,3 % менее $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$, при этом наибольшее число случаев с лейкопенией выявлялось у лиц с суммарной дозой облучения менее 2,0 Гр. Этот факт, по-видимому, можно объяснить тем, что людей с генетически обусловленными низкими показателями крови (нижняя граница нормы) после первичного медицинского осмотра не допускали работать на наиболее опасные участки и дозы облучения этих людей были

ниже, чем у остальных больных ХЛБ. Даже при исключении из анализа этой группы больных, не получено зависимости частоты и выраженности лейкопении от дозы облучения через 40 лет наблюдения. Уменьшение числа лейкоцитов в большей части случаев происходило вследствие снижения содержания нейтрофилов. Лишь у больных с высокой годовой и суммарной дозой отмечено снижение числа лимфоцитов наряду с уменьшением содержания нейтрофилов в периоде формирования ХЛБ. В последующие годы количество лимфоцитов у больных ХЛБ находилось на уровне значений, полученных при первичном медицинском осмотре.

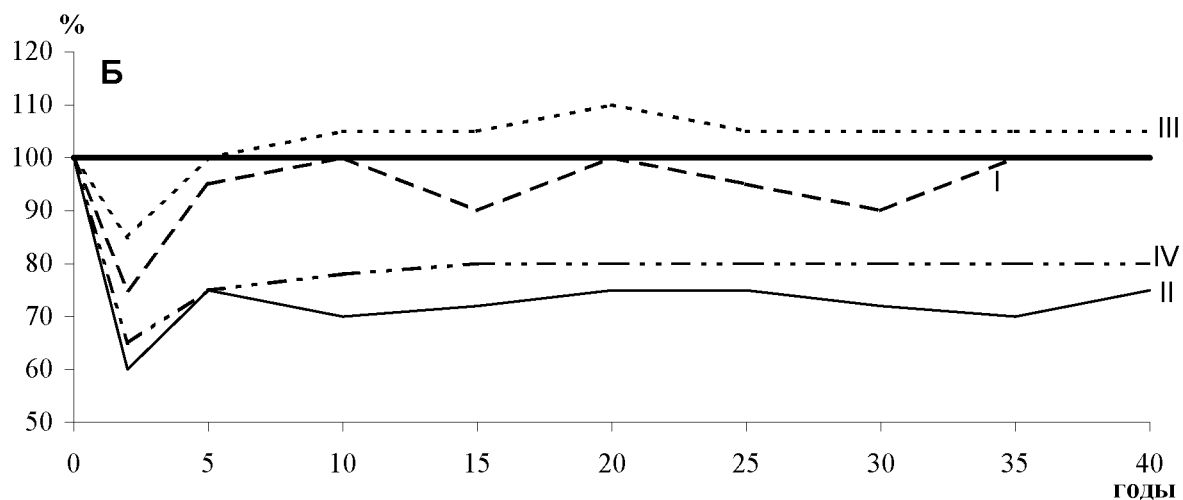
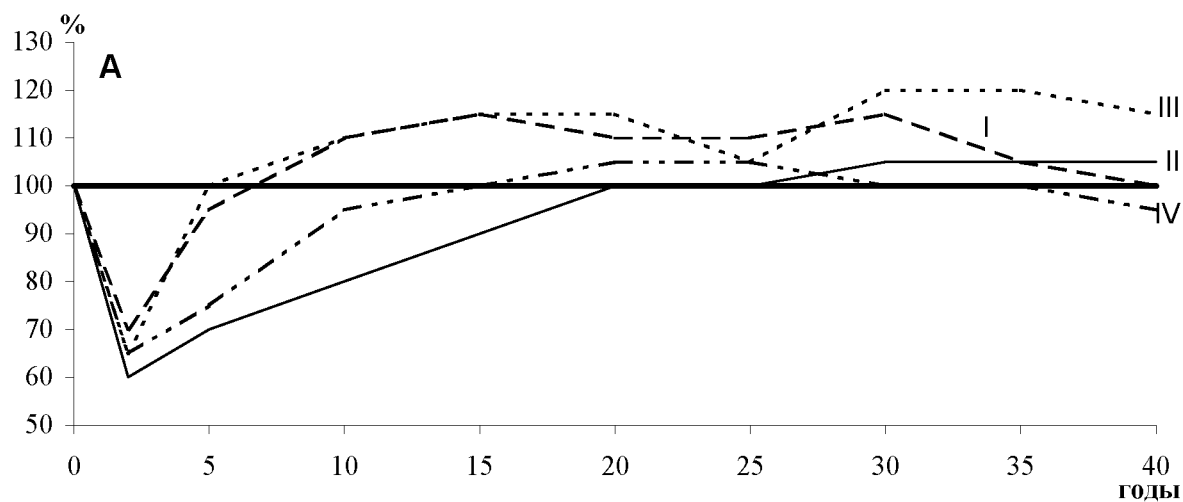
Поскольку не выявлено зависимости частоты и выраженности лейкопении от дозы облучения через 40 лет наблюдения, для уточнения характера лейкопении в позднем периоде ХЛБ все больные с лейкопенией разделены на группы: больные со стойкой лейкопенией – подгруппа I (53 человека) и нестойкой лейкопенией – подгруппа II (64 человека). Суммарные дозы внешнего гамма-облучения у этих больных составили 1,2–4,7 Гр, содержание плутония-239, как правило, не превышало ПГП. Проведен также анализ показателей крови у больных, имевших при первичном медосмотре лейкопению и пациентов, имевших исходно нормальный уровень лейкоцитов. Независимо от стабильности лейкопении получен однонаправленный ход кривых, характеризующих динамику тромбоцитов и лейкоцитов (рис. 2). После снижения количества лейкоцитов и тромбоцитов в периоде формирования ХЛБ восстановление до исходного уровня наблюдалось лишь у лиц с низкими исходными данными. Из представленных результатов следует, что дефект восстановления лейкоцитов имеет место лишь у больных с нормальным исходным количеством лейкоцитов, у лиц с низкими исходными данными отмечено восстановление показателей крови до уровня первичного медицинского осмотра.

Итак, ретроспективный анализ динамики показателей крови у больных ХЛБ за 40 лет наблюдения показал, что, несмотря на значительный уровень облучения, эритроциты продолжали оставаться на уровне физиологической нор-



I группа	–	максимальная годовая доза	–	0,5–1,0 Гр,	суммарная	–	< 2,0 Гр
II группа	–	максимальная годовая доза	–	1,01–1,5 Гр,	суммарная	–	2,01–4,0 Гр
III группа	–	максимальная годовая доза	–	1,51–2,0 Гр,	суммарная	–	4,01–6,0 Гр
IV группа	–	максимальная годовая доза	–	> 2,01 Гр,	суммарная	–	> 6,0 Гр

Рис. 1. Тромбоциты (А) и лейкоциты (Б) у работников с различными дозами внешнего гамма-облучения (% от исходного уровня)



- I — больные со стойкой лейкопенией с низкими исходными показателями
- II — больные со стойкой лейкопенией с нормальными исходными показателями
- III — больные с нестойкой лейкопенией с низкими исходными показателями
- IV — больные с нестойкой лейкопенией с нормальными исходными показателями

Рис. 2. Тромбоциты (А) и лейкоциты (Б) у больных ХЛБ с лейкопенией

мы. Литературные данные также свидетельствуют, что при дозах многократно превышающих ПД, эритропоэз страдает мало (1,2). По-видимому, компенсация этого жизненно важного ростка кроветворения происходит на различных уровнях дифференцировки эритроидных клеточных элементов. Большое значение может иметь изменение направленности дифференцировки стволовых кроветворных клеток преимущественно в направлении эритропоэтинчувствительных [3, 7, 8]. Отмеченная у части больных ХЛБ в отдаленном периоде заболевания активация эритропоэза в костном мозге, при отсутствии анемии, по-видимому, направлена на увеличение продукции эритроцитов и является одним из проявлений компенсаторных процессов в этом ростке кроветворения. В литературе имеются указания, что восстановление нормального кроветворения начинается с активации эритропоэза со значительным увеличением в костном мозге эритропоэтических элементов и, соответственно, изменением соотношения лейко/эритро в сторону снижения [9]. Остается открытым вопрос о том, как долго может сохраняться компенсаторная реакция в эритроидном ростке кроветворения.

В отдаленном периоде ХЛБ к исходному уровню возвращается количество тромбоцитов, которое после резкого снижения в периоде формирования ХЛБ постепенно восстанавливалось и на 20–25-летний срок наблюдения, даже превышало исходный уровень. Дальнейшая динамика (снижение содержания тромбоцитов к последнему сроку наблюдения), по-видимому, обусловлена возрастным спадом активности гемопоэза [5].

Анализ ежегодных показателей лейкоцитов периферической крови за последние 10 лет, позволяющий оценивать стабильность лейкопении, показал, что из всего обследованного контингента больных лейкопения сохранялась в 18,5 % случаев (стойкая – 8,3 %, нестойкая – 10,2 %). На последний период наблюдения наибольшее число лиц с лейкопенией остается в первой группе (суммарная доза внешнего гамма-облучения менее 2,0 Гр, максимальная годовая – не менее 0,5 Гр). В этой группе при

входном медицинском осмотре была наибольшая частота случаев с лейкопенией. Можно предполагать, что у этих лиц имеется генетически обусловленный дефект в кроветворении [10, 11], если принять во внимание, что у больных с низкими исходными показателями выявлено восстановление числа лейкоцитов до исходного, не достигая нижней границы физиологической нормы.

Итак, через 40 лет наблюдения за больными ХЛБ отмечено в периферической крови восстановление показателей тромбоцитов. В отдаленном периоде выявлено снижение уровня лейкоцитов в 18,5 % случаев, не выявлено дозовой зависимости частоты и выраженности лейкопении. Стойкая или нестойкая лейкопения в течение всего периода наблюдения сохранялась у лиц с низкими исходными показателями лейкоцитов. Ни в одном случае не было выявлено радиационно индуцированного уменьшения эритроцитов в крови.

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: Дисс. 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. Белоусова О.И., Федотова М.И. Пролиферативная активность кроветворных тканей в условиях экспериментального хронического гам-

ма-облучения // Радиобиология—радиотерапия. — 1971. — Т. XII. — № 2. — С. 229—235.

8. Муксинова К.Н., Лузанов В.М. Особенности трансформации родоначальных клеток крови при длительном фракционированном облучении // Вопросы радиобиологии и биологического действия цитостатических препаратов. — Томск, 1970. — С. 59—69.

9. Ярустовская Л.Э. Функциональное состоя-

ние организма и регенерация кроветворения у доноров костного мозга // Гематология и трансфизиология. — 1984. — № 9. — С. 23—27.

10. Алмазов В.А., Афанасьев Б.В., Зарицкий А.Ю., Шишков А.П. Лейкопении. — Л.: Медицина, 1981. — С. 119—134.

11. Гаврилов О.К., Файнштейн Ф.Э., Турбина Н.С. Депрессия кроветворения. — М.: Медицина, 1987. — С. 115—130.