

И.А. Галстян, А.Ю. Бушманов, Н.А. Метляева, В.Ю. Соловьев, Л.Ю. Мершин, М.В. Кончаловский,
В.Ю. Нугис, О.В. Щербатых, Л.А. Юнанова, А.А. Давтян, Е.Е. Обухова

ХРОНИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ ПОДОСТРОГО ТЕЧЕНИЯ ОТ ВНЕШНЕГО НЕРАВНОМЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ КОНТАКТЕ С ПОТЕРЯННЫМ ИСТОЧНИКОМ

Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва.

Контактное лицо: Ирина Алексеевна Галстян: igoalstyan@rambler.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Анализ особенностей клинического течения хронической лучевой болезни (ХЛБ) вследствие внешнего неравномерного хронического облучения при длительном бытовом контакте с потерянным источником ионизирующего излучения.

Материал и методы: Проведен клинический анализ 2 клинических наблюдений больных, у которых в результате внешнего неравномерного облучения вследствие случайного бытового контакта с потерянными источниками ионизирующего излучения развились ХЛБ подострого течения и хронический лучевой дерматит.

Результаты: Мальчик К.А. с возраста 1 год в течение 7 лет подвергался хроническому лучевому воздействию (в течение 1,5 лет – резко неравномерному) в суммарной дозе около 6,3 Гр по данным ЭПР эмали зуба, по данным ретроспективного восстановления дозы на красный костный мозг с помощью воксельного моделирования – 26 (19–37) Гр.

Ф.В.В., мужчина 38 лет, подвергался фракционированному облучению в течение 5 месяцев в суммарной дозе по данным цитогенетического исследования 7,9 Гр и при мощности дозы около 0,035 Гр/ч.

При обследовании в стационаре у больных диагностирована ХЛБ, в рамках костномозгового синдрома которой наблюдались глубокая тромбоцитопения, умеренные лейко- и нейтропения, умеренный анемический синдром. Последний не характерен для типичного течения ХЛБ и является критерием, указывающим на подострое течение заболевания. Кроме того, были обнаружены признаки хронического лучевого дерматита в проекции действия пучка ионизирующего излучения. После прекращения облучения у больных не наблюдалось восстановления кроветворной функции, и в периоде ближайших последствий у них развился миелодиспластический синдром (МДС) с дальнейшей трансформацией в острый лейкоз.

Выводы: 1. Случайный длительный бытовой или криминальный контакт с источником ионизирующего излучения может приводить к формированию ХЛБ с нетипичным подострым течением и формированием МДС и последующей трансформации в лейкоз в исходе заболевания или в периоде его последствий.

2. Можно предположить, что при внешнем неравномерном облучении, приводящем к развитию ХЛБ подострого течения и к хроническому лучевому поражению кожи, агранулоцитоз может отсутствовать.

3. Неблагоприятными прогностическими признаками в отношении развития МДС и лейкоза в исходе или в периоде последствий ХЛБ подострого течения при внешнем неравномерном облучении являются длительно сохраняющиеся после прекращения облучения глубокая тромбоцитопения и анемический синдром.

Ключевые слова: хроническая лучевая болезнь, подострое течение, неравномерное облучение, потерянный источник ионизирующего излучения, агранулоцитоз, анемический синдром, миелодиспластический синдром, острый лейкоз

Для цитирования: Галстян И.А., Бушманов А.Ю., Метляева Н.А., Соловьев В.Ю., Мершин Л.Ю., Кончаловский М.В., Нугис В.Ю., Щербатых О.В., Юнанова Л.А., Давтян А.А., Обухова Е.Е. Хроническая лучевая болезнь подострого течения от внешнего неравномерного облучения при контакте с потерянным источником // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т. 66. № 4. С. 62–69.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-4-62-69

Введение

Радиационные аварии с потерянными источниками ионизирующего излучения демонстрируют, что вследствие грубых нарушений эксплуатации, хранения, транспортировки или при неправильном захоронении они могут стать доступными лицам из населения, не имеющим представления о правилах обращения с ними или способными использовать их в криминальных целях.

В настоящее время в атомной промышленности отсутствуют условия для индукции хронических лучевых поражений. Их возникновение может быть возможным лишь при случайном неконтролируемом длительном контакте с мощным источником радиации. Если хроническому или фракционированному воздействию подвергается человек, постоянно находящийся в поле облучения в статичной позе, то в таком случае чаще всего возможно развитие сочетанных поражений: хронической лучевой болезни (ХЛБ) и хронического радиационного дерматита. При высокой мощности дозы возможно особое (нестандартное) течение ХЛБ с глубоким поражением всех ростков костномозгового кроветворения, с развитием в периоде основных клинических проявлений агранулоцитоза и анемического синдрома, а также в исходе или периоде отдаленных последствий –

миелодиспластического синдрома (МДС) с дальнейшей возможной трансформацией в лейкоз.

Ранее был проведен ретроспективный анализ особенностей подострого течения ХЛБ у небольшой группы работников первого атомного предприятия России, работавших в 1948–1955 гг. в особо неблагоприятных условиях производства [1]. Полученные критерии, на основании которых можно говорить о подостром течении ХЛБ, приведены в табл. 1.

Проведенное исследование показало, что при тяжелой форме костномозгового синдрома (КМС), возникшего в результате хронического гамма-облучения с высокой мощностью дозы и протекающего с развитием агранулоцитоза и анемическим синдромом, восстановление кроветворной функции костного мозга происходит с определенным ущербом, который в дальнейшем может реализоваться в виде МДС.

Развитие агранулоцитоза и анемического синдрома – признаки, отличающие подострое течение ХЛБ. Наличие агранулоцитоза и анемии у больных с ХЛБ указывает на очень глубокое поражение кроветворных клеток стволового пула. Сходные критерии подострого течения ХЛБ предлагались В.И. Краснокомом и соавт. [2].

Таблица 1

Основные клинические проявления КМС у больных ХЛБ с подострым и типичным течением, подвергшихся относительно равномерному облучению в производственных условиях
The main clinical manifestations of BMS in patients with CRS with a subacute and typical course exposed to relatively uniform irradiation in an industrial setting

№ пп	Группа больных	Количество больных (муж/жен)	Мощность дозы: Min-max M±m	Наличие агранулоцитоза/общее количество больных 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)
1	ХЛБ, подострое течение	15 (14/1)	1–9 мГр/ч 2±1 мГр/ч	10/15 (66 %)	9/15 (60 %)	9/15 (60 %)	1/15 (6,7 %)
2	ХЛБ, типичное течение	84 (60/24)	менее 0,3 мГр/сут 0,8±0,1 Гр/год	0/84 (0 %)	0/84 (0 %)	0/84 (0 %)	0/84 (0 %)

Проведенное исследование позволило установить, что при длительном относительно равномерном облучении человека с мощностью дозы 1–9 мГр/ч и более при накоплении суммарной дозы 1,7–9,6 Гр и длительности контакта более 6 и до 96 мес в 60 % наблюдений можно ожидать развитие ХЛБ со своеобразным подострым клиническим течением КМС. Основным фактором, определяющим эту особенность течения КМС, является мощность дозы, которая превышает 1 мГр/ч. При таком облучении ранний исход ХЛБ в МДС является по сути детерминированным.

Целью настоящей публикации является анализ особенностей клинического течения ХЛБ вследствие неравномерного хронического облучения при длительном бытовом контакте с потерянными источниками ионизирующего излучения.

Материал и методы

В клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна наблюдались 2 больных, у которых вследствие случайного длительного контакта с радиационными источниками были диагностированы хронические лучевые поражения с развитием МДС и острого лейкоза в отдаленном периоде. Приводятся клинические описания наблюдавшихся случаев.

Результаты и обсуждение

Клиническое наблюдение 1

Очень редкой, но наблюдавшейся и в других странах [3], является ситуация, когда потерянный источник ионизирующего излучения случайно попадает в железобетонные конструкции жилого дома, и жильцы дома подвергаются хроническому радиационному воздействию.

Семья К. из четырех человек – родители и два сына в возрасте 6 лет и 1 года – вселились в квартиру в железобетонном многоэтажном здании в сентябре 1982 г. Кровать старшего сына стояла около межквартирной стены в детской комнате. Младший сын К.А. большую часть времени проводил в манеже у противоположной стены комнаты. Через 1 год в 1983 г. в связи с плохим самочувствием старший сын был направлен на медицинское обследование, при котором были выявлены тромбоцитопения и анемия. В 1984 г. появились петехии на коже и носовые кровотечения. Диагностирована апластическая анемия. Через 4 года в 1986 г. на левой стопе были обнаружены кожные изменения и остеопороз костей, которые позднее после заболевания второго ребенка ретроспективно рассматривались как подозрительные на развитие лучевого дерматита стопы и остеопороз костей левой стопы. В феврале 1987 г. диагностирована остеосаркома левой пяточной кости. В мае 1987 г. маль-

чик умер. Так как подозрений на радиационный генез развившихся заболеваний в этот момент высказано не было, дозиметрическое обследование помещения не производилось.

13.11.1988 г. в семье родилась девочка. Она находилась с родителями в другой комнате и в детской бывала редко.

Младший сын около трех лет с 09.1982 г. по 1985 г. жил в детской комнате, затем еще 3 года с 1985 по 1988 гг. жил с родителями в другой комнате. С 05.1988 по 11.1989 опять жил в детской комнате и спал на том же месте, что раньше и старший брат. Появление картины ожога тыла правой стопы с переходом на латеральную лодыжку, аналогичной таковой у старшего ребенка, привело к подозрению о радиационном генезе выявленных изменений. При проведении дозиметрического контроля в межквартирной перегородке на глубине 1 см со стороны детской комнаты квартиры семьи К. на высоте 55 см от пола (на уровне кровати, на которой последовательно спали оба сына) был обнаружен закрытый источник ¹³⁷Cs ИГИ-Ц-4 с энергией гамма-квантов 0,662 МэВ. Источник был изъят 29.11.1989 г. Дозовые оценки были проведены сотрудниками Харьковского НИИ медицинской радиологии и отражены в справке, находящейся в архивной истории болезни К.А.

В справке подробно рассмотрены характеристики источника излучения и описана ситуация с облучением каждого члена семьи К., включая погибшего в 9-летнем возрасте ребенка. Оцененная в документе доза облучения тела для К.А. составляла 4280 бэр (42,8 Гр). Однако характер клинической картины поражения, исходя из нашего опыта, не согласуется с данной величиной дозы. Нами проведено дополнительное дозиметрическое исследование данного случая для ретроспективного восстановления дозы с использованием современных технологий расчета.

Согласно справке, источником излучения был промышленный источник на базе ¹³⁷Cs (энергия гамма-излучения 0,662 МэВ, период полураспада 30,17 лет). На 12.12.1989 г. его активность была 4,22×10¹⁰ Бк, а результатом измерения мощности дозы в открытой геометрии в 1 м от стало значение в 3,69 мГр/ч. Источник находился в межквартирной стене на глубине 1 см. Размер комнаты 3,4×3,05×2,6 м, стена – железобетонная панель толщиной 16 см, расстояние от источника до окна – 1,9 м (рис. 1).

Накопление дозы можно разделить на три этапа, характеризующиеся различными условиями облучения ночью и различной степенью неопределенности режима днём. На первом этапе, с сентября 1982 по 1985 гг., он спал в детской комнате на кровати, расположенной у противоположной от источника стены (рис. 1). На втором, с

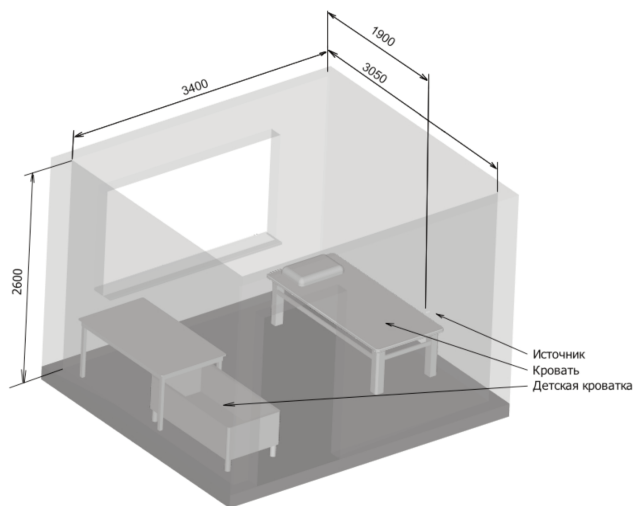


Рис. 1. Схема помещения с источником в стене
Fig 1. Scheme of a room with a source in the wall

1985 по май 1988 гг., он спал с родителями в другой комнате. На третьем, с мая 1988 по ноябрь 1989 гг., он спал на кровати у стены с источником. Все расчеты проводились с учетом изменения активности источника в течение рассматриваемого периода.

Период с сентября 1982 по 1985 гг. Расчет показывает, что мощность дозы в области кроватки варьирует в пределах $0,5 \pm 0,1$ мГр/ч. Если в кроватке ребенок находился как минимум 16 ч в сутки, вклад в суммарную годовую дозу оценивается величиной порядка 3 Гр. Наиболее вероятная оценка дополнительной дозы, получаемой им в оставшиеся 8 ч, оценивается величиной от 0,3 до 1,2 Гр.

Оценка облучения в период с 1985 по май 1988 гг. Верхняя граница оценки годовой дозы за этот период представляется величиной порядка 3,5 Гр. Наиболее правдоподобную оценку годовой дозы облучения ребенка можно получить на основании сравнения с годовой дозой облучения матери (1,7 Гр), оцененной в справке: эта величина составляет около 1 Гр.

Оценка условий облучения в период с мая 1988 по ноябрь 1989 гг. Из-за расположения кровати, на которой спал ребенок, в непосредственной близости к источнику, во время сна имело место крайне неравномерное облучение. Моделирование распределения дозы по телу и, в частности по красному костному мозгу (ККМ), было оценено с использованием воксельного фантома. Для моделирования применялся антропоморфный воксельный фантом ICRP [4] с уменьшением высоты (170 см) до роста ребенка (141 см). Для вычислений использовался код Geant4 10.7 [5–7] с пакетом физических моделей QBBC.

Было проведено три расчета методом Монте-Карло оценки распределения дозы, получаемой отдельными органами и тканями организма при различных положениях спящего на кровати ребенка возле источника (по 1 млрд историй на каждый). Сглаженные поверхности равной дозы для одной из геометрий облучения изображены на рис. 2.

Полученная в результате вычислений средняя годовая доза (Гр) на красный костный мозг (ККМ), получаемая за 8 ч сна, представлена на рис. 3.

Расчеты показали, что гистограмма доза-объем для ККМ для двух других поз не отличается существенно от приведенного на рис. 3. Величина усредненной по позе и по объему ККМ годовой мощности дозы, получаемой за время сна, равнялась $6,54 \pm 1,28$ Гр/год.

Дополнительная доза, как и в двух других периодах, могла появляться за счет облучения днём. Мы предпола-

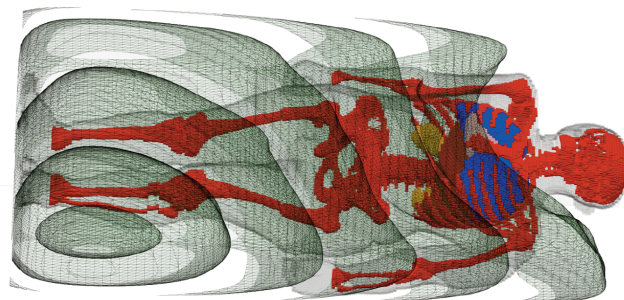


Рис. 2. Геометрия облучения – лёжа на спине, облучение слева. Среди органов и тканей отмечены цветом: красным – места расположения ККМ в скелете, синим – лёгкие, коричневым – печень, розовым – сердце, оранжевым – почки. Зелёные полупрозрачные поверхности – поверхности равной дозы, получаемой за 8 ч сна (Гр/год)
Fig. 2. Geometry of irradiation – lying on the back, irradiation on the left. The organs and tissues are marked with color: red – the location of the red bone marrow in the skeleton, blue – lungs, brown – liver, pink – heart, orange – kidneys. Green translucent surfaces – surfaces of equal dose received in 8 h of sleep (Gy/year)

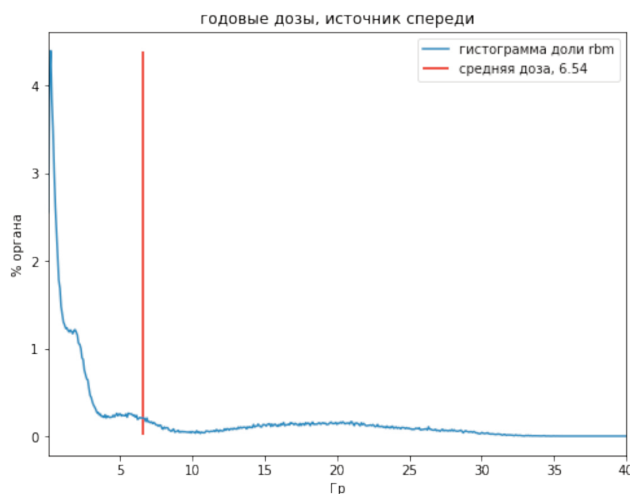


Рис. 3. Распределение ККМ по дозе (красной вертикальной чертой обозначено средневзвешенное значение)
Fig. 3. Distribution of red bone marrow by dose (the red vertical line indicates the weighted average value)

гаем, что с учетом учебы в школе и нахождения вне квартиры часть времени, она составляла величину около 1,5 (0,5–2,5) Гр.

Интегральная оценка дозы облучения ККМ равнялась 26 (19–37) Гр за 7 лет. К сожалению, неопределенность оценки дозы достаточно высокая, но это связано с отсутствием надежных исходных данных для её более точного определения.

Мальчик был обследован в Республиканском специализированном диспансере Украины. В выписке отмечено, что К.А. заболел в сентябре 1989 г., когда появились шелушение и язвы на правой стопе и голени, обширные экстравазаты на различных участках тела. В анализах крови тромбоцитопения ($68,0 \times 10^9/\text{л}$), лейкопения ($3,1 \times 10^9/\text{л}$) и небольшая анемия (эритроциты – $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb – 116 г/л).

При обследовании в апреле 1990 г. в клинике ФМБЦ им. А.И. Бурназяна у пострадавшего были выявлены тромбоцитопения до $(40–60) \times 10^9/\text{л}$ и лучевой ожог 3×3 см в области тыла латеральной лодыжки правой ноги, что ещё раз свидетельствовало о неравномерном характере облучения. Доза по ЭПР эмали зуба – 6,3 Гр ($\pm 15\%$).

У К.А. был установлен диагноз ХЛБ II степени тяжести и местного лучевого поражения стопы тяжелой степени. Была произведена кожная пластика с хорошим результатом.

В мае 1990 г., несмотря на прекращение облучения, у ребенка сохранялась тромбоцитопения до $50,0 \times 10^9/\text{л}$, отмечались преходящие лейко- ($3,6 \times 10^9/\text{л}$) и нейтропения ($1,5-1,6 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов, анемия ($3,6 \times 10^{12}/\text{л}$), которые сохранялись и в дальнейшем.

В августе 1991 г. у мальчика диагностирован МДС – рефрактерная анемия с избытком бластов с дальнейшей трансформацией в острый миелобластный лейкоз (ОММЛ). Таким образом, гемобластоз был констатирован спустя 21 мес после окончания облучения. Проводимое лечение оказалось неэффективным, и ребенок умер.

Наряду с клиническими анализами периферической крови было осуществлено цитогенетическое исследование культур лимфоцитов периферической крови у всех членов данной семьи, живых на момент поступления в клинику ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Кровь была взята в период с 22.02 по 09.04.1990 г. Для подсчёта aberrаций хромосом использовали классический метод окраски. Полученные результаты представлены в табл. 2. С помощью точного критерия Фишера было показано, что частота дицентриков существенно превышала контрольный уровень, приведенный в работе [8] для лаборатории 7, т.е. той же лаборатории, в которой обследовались и члены семьи К. (для всех анализов уровень значимости не превышал 0,00375). В настоящее время понятно, что для ретроспективной оценки дозы и при хроническом радиационном воздействии для цитогенетической индикации дозы следует использовать FISH-окрашивание хромосом, позволяющее учитывать транслокации, относящиеся к так называемому стабильному типу aberrаций хромосом, имеющему тенденцию сохраняться с течением времени [9]. Однако в период описываемого обследования данная технология во всём мире только начала развиваться, а в нашей клинике просто отсутствовала. Поэтому для расчёта средней дозы на всё тело в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ [9] была использована линейная часть линейно-квадратичного уравнения доза–эффект для дицентриков, полученного после острого облучения крови здоровых доноров *in vitro*. В настоящей статье для этого была применена зависимость, позаимствованная из Медицинской технологии № ФС-2017/015-У [10]:

$$Y = 0,001 + 0,015 \times D + 0,063 \times D^2,$$

где Y – частота дицентриков на одну клетку, D – доза облучения (Гр).

Расчёт доз хронического облучения дан в последнем столбце табл. 2. На самом деле оценки доз могут быть и выше, т.к. не произведена коррекция частоты дицентриков на их элиминацию с течением времени после облучения. Однако в рекомендациях МАГАТЭ [9] отмечается, что имеющаяся выраженная вариабельность между отдельными людьми не позволяет произвести реалистичскую корректировку на основании только временных

параметров, хотя и предлагается экспоненциальная модель скорости исчезновения дицентриков с полупериодом около трёх лет. При этом и данная концепция может быть не точна, т.к. при изучении элиминации aberrаций хромосом у лиц, пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС (дозы острого облучения от 0,2 до 9,8 Гр), была обнаружена зависимость скорости элиминации дицентриков от величины первоначально полученной дозы, а лучше всего эмпирическим данным соответствовало не простое экспоненциальное уравнение, а более сложная зависимость, так что понятие времени «полужизни» aberrаций, декларируемое в рекомендациях МАГАТЭ [9], оказалось лишённым универсального смысла [11].

Это наблюдение демонстрирует случайный и трудно выявляемый длительный контакт лиц из населения с источником ионизирующего излучения. Семь лет семья подвергалась практически постоянному облучению. Воздействие на членов одной семьи различалось по мощности, степени равномерности, длительности всего периода облучения и продолжительности ежедневной фракции. Наименьшему облучению подвергся отец детей, так как он значительную часть дня находился вне дома и жил в другой комнате, на большем расстоянии от источника. Он подвергался относительно равномерному облучению в течение 7 лет. Диагноз ХЛБ у него установлен не был. Мать детей, домохозяйка, находилась преимущественно дома, часто бывала в детской комнате недалеко от источника излучения. Подверглась относительно равномерному облучению также в течение 7 лет. У нее после обследования был установлен диагноз ХЛБ I степени. Облучение младшей девочки было относительно равномерным в течение наиболее короткого времени (в течение 1 года). У нее также был установлен диагноз ХЛБ I степени. Мальчики подверглись резко неравномерному облучению преимущественно нижних конечностей, находясь в кровати на минимальном расстоянии от источника ионизирующего излучения. При этом надо отметить, что, если старший брат все 5 лет жизни в этой квартире спал около стены с источником излучения, то его суммарная доза обусловлена неравномерным облучением. У младшего К.А. значительная часть суммарной дозы обусловлена относительно равномерным воздействием. В течение 5,5 лет он либо находился у других стен детской комнаты (в манеже, в своей кроватке), либо жил с родителями в другой комнате. И только 1,5 года он спал на кровати у стены с источником. В течение этих 1,5 лет он подвергался резко неравномерному облучению с мощностью дозы на уровне кровати на расстоянии 1 м от стены 5 мГр/ч. В целом, у К.А. облучение было хроническим. Он облучался ежедневно, практически в течение всего дня с небольшими перерывами, когда он выходил на улицу, а в последние годы на занятия в школу.

По данным исследования ЭПР эмали зуба суммарная доза составила 6,3 Гр. Данных о состоянии показателей крови ребенка в период формирования ХЛБ мы не имеем.

Таблица 2

Результаты цитогенетических анализов культур лимфоцитов периферической крови членов семьи К. (клинический случай 1) и оценки дозы у них
Results of cytogenetic analyzes of peripheral blood lymphocyte cultures of the family K. members (case 1) and their dose assessments

Член семьи К.	Число проанализированных метафаз	Процент aberrантных клеток	Частота aberrаций хромосом на 100 клеток				Оценка дозы по частоте дицентриков, Гр
			дицентрики	центрические кольца	парные фрагменты	атипичные хромосомы	
Сын (К.А.)	100	11,0	9,0	1,0	5,0	0	5,9
Дочь	100	7,0	2,0	0	4,0	1,0	1,3
Отец	100	7,0	2,0	0	4,0	1,0	1,3
Мать	165	9,7	3,0	0,6	6,1	0	1,9

В ФМБЦ им. А.И. Бурназяна К.А. наблюдался уже после прекращения контакта с источником ионизирующего излучения, то есть в периоды исхода и отдаленных последствий ХЛБ. В это время агранулоцитоз у мальчика выявлен не был. У него сохранялись глубокая тромбоцитопения и умеренный преходящий анемический синдром. В периоде последствий у ребенка был выявлен МДС с дальнейшей трансформацией в ОММЛ. Таким образом, у К.А. суммарная доза, мощность дозы облучения и клинические особенности заболевания соответствовали критериям, представленным в табл. 1, и течение ХЛБ у мальчика может рассматриваться как подострое.

Клиническое наблюдение 2

7.07.1995 г. при плановом исследовании радиационной обстановки методом пешей гамма-съемки в кармане на двери грузового автомобиля со стороны места водителя был обнаружен источник ионизирующего излучения ^{137}Cs активностью 1,3 Ки (48,1 ГБк) [12]. Мощность излучения на поверхности источника составляла более 2 Гр/час. Мощность дозы на левой стороне сидения водителя Ф.В.В., 38 лет, оценена как 50 мГр/ч, в центре – 35 мГр/ч. Принадлежность источника и то, как он оказался в грузовике, установить не удалось. Согласно данным опроса пострадавшего предполагалось, что источник ионизирующего излучения находился в двери машины около пяти месяцев. Положение пострадавшего во время облучения и его длительность связаны с пребыванием на месте водителя. Ориентировочно оно составляло 5–8 ч в день 5–6 дней в неделю регулярно на протяжении 6 мес. В обычную 5–6-дневную рабочую неделю средняя суточная доза для всего тела достигала около 100 мГр.

Водитель машины Ф.В.В. для обследования поступил в клинический отдел ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. Средняя оценка дозы для всего тела по частотам дицентриков в культурах лимфоцитов периферической крови с коррекцией на фактор времени и с учётом хронического характера радиационного воздействия равнялась $7,9 \pm 1,3$ Гр [13]. Оценка средней дозы по частотам FISH-регистрируемых транслокаций (одноцветный вариант метода) составила 10 Гр [13]. Однако на момент опубликования цитируемой работы не имелось кривой доза–эффект (частота транслокаций) для использованных ДНК-зондов к парам хромосом 2, 3 и 8. Поэтому при расчёте дозы было использовано уравнение дозовой зависимости для частоты дицентриков при хроническом облучении, исходя из теоретического предположения об одинаковости дозовых зависимостей для дицентриков и геномной частоты транслокаций. Недавно была опубликована наша работа, посвящённая построению после острого облучения крови здоровых доноров *in vitro* кривых доза–эффект с помощью трёхцветного FISH-метода, которая включала применение ДНК зондов к парам хромосом 2, 3 и 8 [14]. Если проигнорировать обмены между FISH-окрашенными хромосомами, то произойдет симуляция одноцветного FISH-окрашивания, как при обследовании пациента Ф.В.В. В этом случае линейно-квадратичная дозовая зависимость для частот транслокаций будет иметь следующий вид:

$$Y = 0,238 + 0,819 \times D + 2,139 \times D^2,$$

где Y – частота FISH-регистрируемых транслокаций на 100 клеток, D – доза облучения (Гр).

При расчёте дозы облучения для хронического радиационного воздействия с использованием только линейной части данного уравнения оценка средней дозы на все тело составит 11,9 Гр, что с учётом всех сделанных допущений близко к оценке 10 Гр, полученной в работе [13].

Доза на область головы путем исследования ЭПР эмали зуба – $7,7 \pm 0,5$ Гр. Учитывая явную неравномерность лучевого воздействия, приблизительные дозы для других частей тела были рассчитаны исходя из расстояния от источника и предполагая, что водитель находился в сидячем положении. Доза на латеральную поверхность левого бедра, где при осмотре был обнаружен участок эпиляции 20×15 см, оценивалась как 65 Гр. На левой ягодице также выявлена область пигментации и эпиляции 10×15 см. Расчетным способом доза облучения области грудины была оценена как 10 Гр.

При поступлении в стационар в начале июля 1995 г. больной сообщил, что в течение двух месяцев замечал усталость после физической нагрузки, одышку при быстрой ходьбе и «шум» в голове. Он также заметил участок эпиляции на боковых поверхностях левого бедра и ягодицы. В крови в повторных анализах выявлялись стабильная анемия ($2,7\text{--}3,2 \times 10^{12}/\text{л}$), нейтропения ($1,5\text{--}2,0 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения ($0,9\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($50,0\text{--}70,0 \times 10^9/\text{л}$). Исследование эякулята выявило полную аспермию. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня общего билирубина за счет непрямой фракции при нормальных показателях печеночных ферментов и отсутствии маркеров вирусных гепатитов (вероятно, синдром Жильбера).

13.07.1995 г., т.е. через несколько дней после последней поездки на машине и пребывания в поле действия ионизирующего излучения, было произведено исследование костного мозга в трех местах (грудина и передние ости подвздошных костей справа и слева) для того, чтобы морфологически и цитогенетически оценить неравномерность облучения. Обнаружено снижение клеточности костного мозга во всех костях, при этом наибольшая степень (5 % миелопоэтической ткани) отмечена в левой подвздошной кости. В морфологическом составе костного мозга (подсчет на 500 клеток) отмечена некоторая редукция нейтрофильного ростка как за счет пролиферирующих форм (промиелоциты, миелоциты), так и за счет сокращения числа сегментоядерных нейтрофилов, в большей степени в грудице. Результаты цитогенетического анализа культур лимфоцитов костного мозга, взятого из разных точек, представлены в табл. 3. С помощью u -критерия, как и ожидалось, было продемонстрировано отсутствие отличий распределений клеток по числу содержащихся в них дицентриков от теоретического распределения Пуассона. Также использование точного критерия Фишера показало, что хотя частота клеток с дицентриками в культуре лимфоцитов костного мозга из передней ости подвздошной кости слева и была численно выше, чем при взятии материала из двух других точек, это различие можно рассматривать лишь в виде тенденции: уровни значимости равнялись 0,172 и 0,082 при сравнении с культурами лимфоцитов из грудины и передней ости подвздошной кости справа соответственно. Скорее всего, данная неопределённость обусловлена статистически недостаточным числом метафаз, которые удалось проанализировать.

В последующие 6 мес сохранялась умеренная стабильная панцитопения (эритроциты – около $3,0 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $50,0\text{--}70,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $1,8\text{--}2,0 \times 10^9/\text{л}$). Сохранялись полная аспермия и изменения кожи левого бедра и ягодицы. Начиная с 7-го мес после прекращения облучения, отмечено значительное ухудшение показателей периферической крови при нормальной и повышенной клеточности костного мозга с гиперплазией красного ростка и признаками миелодисплазии (многоядерные нормобласты, обилие митозов с незавершенными телофазами и кариомерами в красном ряду, слоистая цитоплазма, усиление зернистости, гигантизм клеток в нейтрофильном

Таблица 3

Результаты цитогенетических анализов культур лимфоцитов костного мозга пациента Ф.В.В. (клинический случай 2)
 Results of cytogenetic analyzes of bone marrow lymphocyte cultures of patient F.V.V. (case 2)

Точка пункции костного мозга	Число проанализированных метафаз	Процент aberrантных клеток	Частота aberrаций хромосом на 100 клеток				Количество клеток с числом дицентриков			и-критерий
			дицентрики	центрические кольца	парные фрагменты	атипичные хромосомы	0	1	2	
Грудина	35	22,9	14,3	2,9	8,6	2,9	30	5	0	-0,51
Передняя ость подвздошной кости слева	121	27,3	19,8	2,5	14,0	0,8	99	20	2	-0,19
Передняя ость подвздошной кости справа	200	26,5	15,5	2,5	11,0	1,5	171	27	2	-0,21

ростке, дегенеративные мегакариоциты и гигантские тромбоциты. В большей степени эти изменения были отмечены в грудине – наименее облученном месте. Был заподозрен переход лучевой аплазии в МДС типа рефрактерной анемии по FAB классификации [15]. При этом цитогенетическое исследование костного мозга не выявило хромосомных нарушений, характерных для МДС.

Через 1 год после окончания облучения в августе 1996 г. цитогенетическое исследование выявило патологический клон с моносомией по 7 хромосоме. В сентябре 1996 г. был установлен диагноз МДС с трансформацией в ОММЛ.

Ф.В.В. подвергся менее длительному облучению, чем К.А., но с большей мощностью дозы 035 мГр/ч. Характер облучения, хотя оно, как и в первом случае, было неравномерным, отличался от облучения К.А. В отличие от ребенка, Ф.В.В. подвергся фракционированному облучению (по 58 часов в течение 5 будних дней). В выходные дни он не облучался. Суммарная доза на все тело по данным исследования ЭПР эмали зуба – 7,9 Гр. Так же как и мальчик, Ф.В.В. поступил в клинику ФМБЦ им. А.И. Бурназяна после прекращения контакта с источником ионизирующего излучения, то есть в периоде исхода и наблюдался в периоде последствий ХЛБ. Клинические данные о периоде формирования ХЛБ II степени тяжести отсутствуют. При поступлении в стационар у больного выявлены нейтропения (агранулоцитоза не было), тромбоцитопения, стойкий анемический синдром. Позднее у больного сформировался МДС с дальнейшей трансформацией в ОММЛ.

Соответственно по дозиметрическим характеристикам (мощность дозы, суммарная доза) и клиническим проявлениям периода исхода и последствий ХЛБ для заболевания Ф.В.В. также характерно подострое течение.

Следует отметить, что оба наблюдения, несмотря на разные условия и продолжительность облучения, очень близки, что и определяет общность клинической картины исходов. В обоих случаях имело место продолжительное фракционированное резко неравномерное, но при этом тотальное воздействие с близким уровнем суммарной дозы.

Анализ клинических особенностей течения ХЛБ у К.А. и Ф.В.В. показал отсутствие агранулоцитоза при

лучевой аплазии у этих больных. В клинический отдел ФМБЦ им. А.И. Бурназяна эти больные поступили после прекращения облучения. Можно предполагать, что за короткий период между прекращением контакта с источником и поступлением в стационар произошло восстановление гранулоцитарного ростка кроветворения. Однако родители К.А. неоднократно обращались в медицинские учреждения в связи с плохим самочувствием сына, но ни из медицинских документов, ни с их слов неизвестно о выявлении агранулоцитоза или близких к этому состоянию показателей нейтрофилов.

Ф.В.В. поступил в клинику через 3 дня после прекращения облучения, у него также агранулоцитоз или близкие к этому состоянию показатели нейтрофилов отмечены не были. Известно, что неравномерность облучения при острой лучевой болезни приводит к уменьшению глубины нейтропении, частоты агранулоцитоза и более быстрому восстановлению гранулоцитарного ростка [16]. Вполне возможно, что у данных пострадавших агранулоцитоз был в период экспозиции и непродолжительный. Этот вопрос при подостром течении ХЛБ ранее не изучался, но можно предположить существование сходной закономерности при лучевой аплазии в рамках ХЛБ.

Выводы

Случайный длительный бытовой или криминальный контакт с источником ионизирующего излучения может приводить к формированию ХЛБ с нетипичным подострым течением, в исходе которого часто развивается МДС или острый лейкоз.

На основании клинических наблюдений можно предположить, что при неравномерном облучении, приводящем к развитию ХЛБ и хронического лучевого поражения кожи, агранулоцитоз при подостром течении ХЛБ может или отсутствовать, или быть крайне непродолжительным.

Неблагоприятными прогностическими признаками в отношении развития МДС и лейкоза в исходе или в периоде последствий ХЛБ подострого течения при неравномерном облучении являются длительно сохраняющиеся после прекращения облучения глубокая тромбоцитопения и анемический синдром.

Subacute Course of Chronic Radiation Syndrome Caused External Non-Uniform Radiation Exposure of Lost Source

I.A. Galstyan, A.Yu. Bushmanov, N.A. Metlyayeva, V.Yu. Soloviev, L.Yu. Mershin, M.V. Konchalovsky, V.Yu. Nugis, O.V. Shcherbatykh, L.A. Yunanova, F.S. Torubarov, A.A. Davtian, E.E. Obuhova

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

Contact person: Irina Alekseevna Galstyan: igoalstyan@rambler.ru

ABSTRACT

Purpose: To analyze the features of the clinical course of chronic radiation syndrome (CRS) due to external non-uniform chronic exposure to prolonged household contact with a lost source of ionizing radiation.

Material and methods: Analysis of 2 clinical observations of patients who developed subacute course of CRS and chronic radiation dermatitis due to external non-uniform exposure of the lost sources of ionizing radiation are presented.

Results: Boy A. K. from the age of 1 year for 7 years was external radiation exposed (for 1.5 years non-uniform exposure) to the total dose according to EPR tooth enamel about 6.3 Gy, according to the data of retrospective dose recovery on red bone marrow using voxel modeling – 26 (19–37) Gy.

F. V. V., male, 38 years, was external non-uniform radiation exposed for 5 months, the total dose according to cytogenetic studies of 7.9 Gy (dose rate about 0.035 Gy/h).

During the examination in the hospital, the patients were diagnosed with CRS. Within the framework of the bone marrow syndrome, deep thrombocytopenia, moderate leuko- and neutropenia, and moderate anemic syndrome were observed. The latter is not typical for the typical course of CRS and is a criterion indicating a subacute course of the disease. In addition, signs of chronic radiation dermatitis were found in the projection of the action of the ionizing radiation beam. After stopping the radiation exposure, the patients did not recover their hematopoietic function, and in the period of immediate consequences, they developed myelodysplastic syndrome (MDS) with further transformation into acute leukemia.

Conclusion: 1. Accidental prolonged household or criminal contact with a source of ionizing radiation can lead to the formation of CRS with an atypical subacute course and the formation of MDS with transformation to acute leukemia in the outcome of the disease or in the period of its consequences.

2. It can be assumed that with external non-uniform radiation exposure, leading to the development of CRS and chronic radiation damage to the skin, agranulocytosis in the subacute course of CRS may be absent.

3. Adverse prognostic signs for the development of MDS and leukemia in the outcome or in the period of the consequences of subacute CRS with non-uniform exposure are long-lasting deep thrombocytopenia and anemic syndrome after the end of radiation exposure.

Keywords: *chronic radiation syndrome, subacute course, non-uniform radiation exposure, lost radiation source, agranulocytosis, anemic syndrome, myelodysplastic syndrome, acute leukemia*

For citation: Galstyan IA, Bushmanov AY, Metlyayeva NA, Soloviev VYu, Mershin LY, Konchalovsky MV, Nugis VYu, Shcherbatykh OV, Yunanova LA, Torubarov FS, Davtian AA, Obuhova EE. Subacute Course of Chronic Radiation Syndrome Caused External Non-Uniform Radiation Exposure of Lost Source. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2021;66(4):62-69.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-4-62-69

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Галстян И.А., Метляева М.А., Кончаловский М.В., Нугис В.Ю., Щербатых О.В., Юнанова Л.А. и др. «Подострое» течение хронической лучевой болезни. Медицинская радиология и радиационная безопасность. Принята в печать.
2. Краснюк В.И., Кончаловский М.В., Устюгова А.А. Клинические особенности подострого течения лучевой болезни. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т.10. №4. С. 858–862.
3. Hwang S-L, Guo H-R, Hsieh W-A, Hwang J-S, Lee S-D, Tang J-L, et al. Cancer risks in a population with prolonged low dose-rate gamma-radiation exposure in radiocontaminated buildings, 1983-2002. *Int J Radiat Biol*. 2006;82(12):849-58. DOI: 10.1080/09553000601085980.
4. ICRP Publication. 110. Adult Reference Computational Phantoms. SAGE Publications Ltd. May 2010: 166. |
5. Agostinelli S. et al. Geant4 – A Simulation Toolkit, *Nucl. Instrum. Meth. A* 2003;506:250-303.
6. Allison J. et al. Geant4 – Developments and Applications, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 2006;53:270-278.
7. Agostinelli S. et al. Geant4 – A Simulation Toolkit, *Nucl. Instrum. Meth. A* 2003;506:250-303.
8. Севаньяев А.В., Хвостунов И.К., Снигирёва Г.П., Новицкая Н.Н., Антошина М.М., Фесенко Э.В. и др. Сравнительный анализ результатов цитогенетических обследований контрольных групп лиц в различных отечественных лабораториях // Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53. № 1. С.5–24.
9. Cytogenetic dosimetry: Applications in preparedness for and response to radiation emergencies. Vienna: IAEA, 2011. 229 p.
10. Снигирева Г.П., Богомазова А.Н., Новицкая Н.Н., Хазинс Е.Д., Рубанович А.В. Биологическая индикация радиационного воздействия на организм человека с использованием цитогенетических методов. *Медицинская технология №ФС-2007/015-У. М.*, 2007. 29 с.
11. Нугис В.Ю., Дудочкина Н.Е. Закономерности элиминации аберраций хромосом у людей после острого облучения по данным культивирования лимфоцитов периферической крови в отдаленные сроки // Радиационная биология. Радиоэкология. 2006. Т. 46. № 1. С.5–16.
12. Baranov AE, Guskova AK, Davtian AA, Sevan'kaev AV, Lloid DC, Edwards AA, et al. Protracted overexposure to a ¹³⁷Cs source: II. Clinical sequelae. *Radiation Protection Dosimetry*. 1999. Т. 81. № 2. С. 91–100.
13. Sevan'kaev AV, Lloid DC, Edwards AA, Mikhailova GF, Nugis VYu, Domracheva EV, et al. Protracted overexposure to a ¹³⁷Cs source: I. Dose Reconstruction. *Radiation Protection Dosimetry*. 1999. Т. 81. № 2. С.85–90.
14. Нугис В.Ю., Снигирёва Г.П., Ломоносова Е.Е., Козлова М.Г., Никитина В.А. Трёхцветный FISH-метод: кривые доза-эффект для транслокаций в культурах лимфоцитов периферической крови после гамма-облучения *in vitro* // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020. Т.65. №5. С.12–20.
15. Миелодиспластический синдром. Клинические рекомендации. 2020. 94 с.
16. Селидовкин ГД, Барабанова АВ. Острая лучевая болезнь от общего облучения. *Радиационная медицина под ред. Л.А. Ильина. ИздАТ*. 2001. Т. 2. С. 62–89.

REFERENCES

- Galstyan IA, Metlyayeva NA, Konchalovsky MV, Nugis VYu, Shcherbatykh OV, Yunanova LA, et al. "Subacute" course of chronic radiation syndrome. Medical Radiology and Radiation Safety. Accepted for publication. (In Russian)].
- Krasnyuk VI, Konchalovsky MV, Ustyugova AA. Clinical features of subacute course of radiation disease. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2014;10(4):858-862. (In Russian)].
- Hwang S-L, Guo H-R, Hsieh W-A, Hwang J-S, Lee S-D, Tang J-L, et al. Cancer risks in a population with prolonged low dose-rate gamma-radiation exposure in radiocontaminated buildings, 1983-2002. Int J Radiat Biol. 2006;82(12):849-58. DOI: 10.1080/09553000601085980.
- ICRP Publication. 110. Adult Reference Computational Phantoms. SAGE Publications Ltd. May 2010: 166.
- S. Agostinelli et al. Geant4 – A Simulation Toolkit, Nucl. Instrum. Meth. A 2003;506: 250-303.
- J. Allison et al. Geant4 – Developments and Applications, IEEE Trans. Nucl. Sci. 2006;53:270-278.
- S. Agostinelli et al. Geant4 – A Simulation Toolkit, Nucl. Instrum. Meth. A 2003;506: 250-303.
- Sevan`kaev AV, Khvostunov IK, Snigiryova GP, Novitskaya NN, Antoschina MM, Fesenko EV, et al. Comparative analysis of cytogenetic examination of control groups of subjects carried out in different russian laboratories. Radiatsion biology, radioecology. 2013;53(1):5-24. (In Russian).
- Cytogenetic dosimetry: Applications in preparedness for and response to radiation emergencies. Vienna: IAEA, 2011. 229 p.
- Snigiryova GP, Bogomazova AN, Novitskaya NN, Hazins ED, Rubanovich AV. Biological indication of radiation exposure to the human body using cytogenetic methods. Medical Technology No.FS-2007/015-U. Moscow, 2007. 29 p. (In Russian)]
- Nugis VYu, Dudochkina NEu. The regularities of chromosome aberrations elimination in lymphocyte cultures of the peripheral blood of people in late times after acute irradiation. Radiatsion biology, radioecology. 2006;46(1):5-16. (In Russian)].
- Baranov AE, Guskova AK, Davtian AA, Sevan`kaev AV, Lloid DC, Edwards AA, et al. Protracted overexposure to a ¹³⁷Cs source: II. Clinical sequelae. Radiation Protection Dosimetry. 1999;81(2):91-100.
- Sevan`kaev AV, Lloid DC, Edwards AA, Mikhailova GF, Nugis VYu, Domracheva EV, et al. Protracted overexposure to a ¹³⁷Cs source: I. Dose Reconstruction. Radiation Protection Dosimetry. 1999;81(2):85-90.
- Nugis VYu, Snigiryova GP, Lomonosova EE, Kozlova MG, Nikitina VA. Three-color FISH method: dose-effect curves for translocations in peripheral blood lymphocyte cultures after gamma-irradiation *in vitro*. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(5):12-20. (In Russian).
- Myelodysplastic syndrome. Clinical Recommendations. 2020; 94 p. (In Russian)].
- Selidovkin GD, Barabanova AV. Acute radiation syndrome caused general radiation Exposure. In: Radiation Medicine. Ed.: Iljin LA. Izdat, 2001;2:62-89 (In Russian)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 16.02.2021. **Принята к публикации:** 20.04.2021.

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: 16.02.2021. **Accepted for publication:** 20.04.2021.

Информированное согласие:

Больной К.А. умер в 1993 г. Больной Ф.В.В. умер в 1997 г. Получить информированное согласие от их родственников на публикацию не представляется возможным, так как по адресам, указанным в историях болезни они в настоящее время не проживают.

К.А. с родителями проживал на территории Украины, в Донбассе, являлся иностранцем.

Informed consent:

Patient K.A. died in 1993. Patient F.V. died in 1997. It is not possible to obtain informed consent from their relatives for publication, since they do not currently live at the addresses indicated in the medical records.

K.A. lived with his parents on the territory of Ukraine, in the Donbass, was a foreigner.