

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЛУЧЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ

Соловьев В.Ю., Нугис В.Ю., Хамидулин Т.М., Краснюк В.И.

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

123182, г. Москва, ул. Живописная, 46

тел. (499)728-57-13, e-mail: ashteroid@post.ru, soloviev.fmbc@gmail.com

Резюме: Проанализированы данные гематологических анализов пострадавших в результате аварии на ЧАЭС 1986 г. Оценена корреляционная зависимость между дозой внешнего относительно равномерного облучения и известными гематологическими критериями: «концентрация лимфоцитов в периферической крови на 2-е, 3-е и 4-е сутки», а также их «среднее значение на 3-7 сутки» и «день 500 нейтрофилов». Для каждого исследуемого теста оценена его статистическая погрешность во всем дозовом диапазоне. В результате выполненного анализа сделано заключение, что наибольшую информационную ценность имеет тест «среднее число лимфоцитов на 3-7 сутки», а в более поздние сроки (8-21 сутки) «день 500 нейтрофилов».

Ключевые слова: *гранулоциты, лимфоциты, острая лучевая болезнь, ионизирующее излучение, поглощенная доза*

RESEARCH OF HAEMATOLOGICAL CRITERIA'S PROGNOSTIC VALUE IN RADIATION INJURIES SEVERITY ASSESSMENT

Soloviev V.Yu., Nugis V.Yu., Khamidulin T.M., Krasnjuk V.I.

Summary: Victims of Chernobyl radiation accident haematological analysis data was analyzed. Correlation between dose from external relatively uniform radiation and known haematological criteria: "peripheral blood lymphocyte concentration on 2nd, 3rd and 4th day", and also their "3-7 day average value" and "500 neutrophile day". For each criterion its statistical error was estimated on full dose range. The result of analysis shows that "3-7 day lymphocytes count average" has the most prognostic value, and later (after 8-21 days) - "500 neutrophile day" test.

Keywords: *granulocytes, lymphocytes, acute radiation sickness, ionizing radiation, absorbed dose*

Цель

Исследование прогностической ценности гематологических критериев оценки степени тяжести лучевого поражения.

Введение

Публикация информации о базе данных по острым лучевым поражениям человека ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России началась с сообщения [1], в котором рассматривалась структура базы данных, сведения о ее наполнении и технологии использования находящейся в ней информации для поддержки принятия решения при диагностике и лечении острых лучевых поражений. В клинической практике ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России используются несколько диагностических критериев для оценки степени тяжести лучевого поражения. Общая схема их практического использования изложена в работе [2]. Сведения о прогностической ценности диагностики по времени начала рвоты были проанализированы в работе [3], в которой рассмотрены варианты использования этого теста для условий кратковременного и протяженного во времени облучения. Получена зависимость времени начала рвоты от «средней за время облучения мощности дозы». Предложена полуэмпирическая модель, связывающая условия кратковременного и протяженного облучения. В настоящей работе этот критерий не рассматривается. Данная работа является продолжением серии публикаций с описанием научного обоснования отдельных алгоритмов, используемых в клинической практике при диагностике степени тяжести лучевого поражения по гематологическим критериям [4, 5].

Если рассмотреть проблему, связанную с оценкой диагностической ценности гематологических критериев, можно обратиться к общим закономерностям динамики концентрации форменных элементов периферической крови в зависимости от дозы относительно равномерного кратковременного облучения. Такие усредненные эмпирические дозовые зависимости для нейтрофилов, тромбоцитов и лимфоцитов периферической крови были получены А.Е.Барановым [2, 4] и уточнены в результате анализа когорты пострадавших при аварии на ЧАЭС 1986 г., рис. 1 и 2 [6].

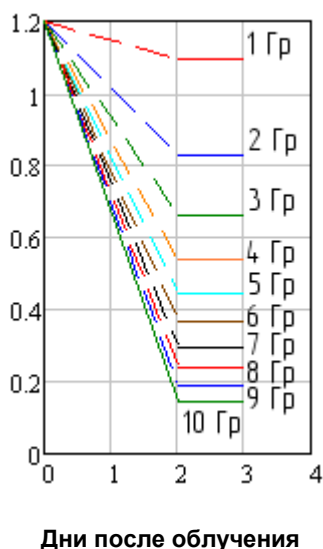


Рис. 1. Пострадиационная динамика концентрации лимфоцитов в периферической крови человека, $\cdot 10^9/\text{л}$; цифрами обозначены дозы в Гр (переработано из [5])

Лимфоциты периферической крови имеют наиболее раннюю динамику уменьшения концентрации после острого облучения и лимфоцитарный тест используется в клинической практике для оценки тяжести лучевого поражения, начиная со 2-3 дня, рис. 1 [5].

Время жизни нейтрофилов в периферической крови около 7 ч [7] и их пострadiационная динамика достаточно адекватно, с некоторым запаздыванием, отражает процессы, происходящие с пулом стволовых кроветворных клеток. Начиная с доз 2-3 Гр их концентрация в периферической крови в период разгара острой лучевой болезни уменьшается на 2-3 порядка, рис. 2. В динамике имеются характерные точки, координаты которых во временной шкале коррелируют с дозой. Одной из таких характерных точек является широко используемый в клинической практике критерий «день 500 нейтрофилов» (снижение концентрации нейтрофилов в периферической крови до уровня $0.5 \cdot 10^9/\text{л}$ в период фазы второго опустошения) [2, 4, 6]. В то же время, с нашей точки зрения, допустимо расширить понятие «дня 500 нейтрофилов» до времени первого достижения данного уровня, включая фазу первого опустошения. Это обусловлено тем, что, как видно из рис. 2, начиная, по крайней мере, с дозы 7 Гр и выше в течение всей фазы второго опустошения уже с самого её начала количество нейтрофилов в среднем оказывается ниже указанной концентрации клеток в крови.

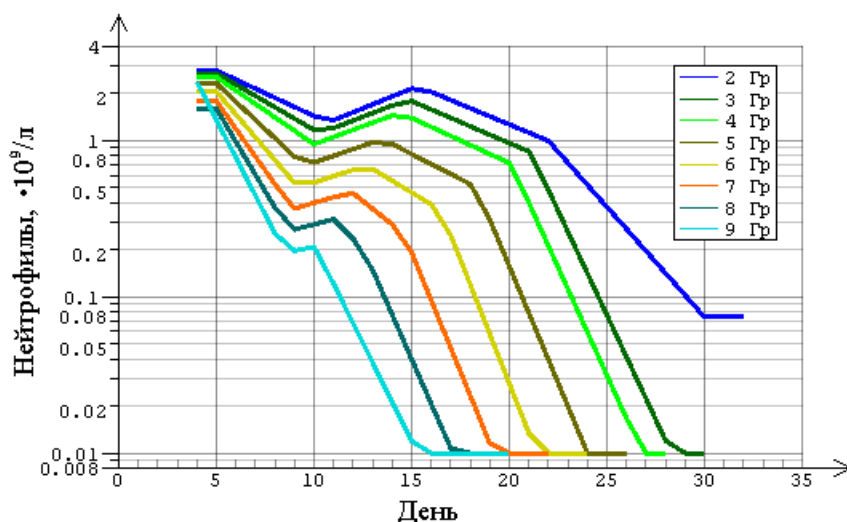


Рис. 2. Пострадиационная динамика концентрации нейтрофилов в периферической крови человека (эмпирические дозовые кривые); цифрами обозначены дозы в Гр

Для тромбоцитов периферической крови также имеет место отчетливо выраженная пострадиационная динамика, и на участках описывающей её кривой также можно выделить характеристические точки и/или участки, коррелирующие с дозой. Однако, при концентрации тромбоцитов в периферической крови менее $30 \cdot 10^9/\text{л}$ для предотвращения кровоточивости необходимо переливание тромбомассы, что выполнялось при лечении всех чернобыльских больных. Таким образом, измеренная концентрация тромбоцитов показывает уровень с учетом дополнительно введенной тромбомассы и в острый период концентрация тромбоцитов, которая могла быть без данной процедуры, не определялась. Однако, при относительно малых дозах, менее 1 Гр, на 25-45 сутки после облучения наблюдается снижение уровня тромбоцитов более отчетливо выраженное, чем для других форменных элементов периферической крови при таких уровнях доз. Поэтому, уровень концентрации тромбоцитов в указанный период может служить определенным критерием для уточнения диагноза: имела ли место у пострадавшего перенесенная острая лучевая болезнь легкой степени или все ограничилось т.н. доклинической формой. Этот критерий имеет практическое значение только для окончательной постановки диагноза и, соответственно, для последующей социальной реабилитации пострадавшего. Поэтому «тромбоцитарный тест» в настоящей работе не рассматривается отдельно.

В то же время «лимфоцитарный» и/или «гранулоцитарный» тесты могут дать определенную информацию о полученной дозе относительно равномерного облучения тела в период времени, когда еще имеется принципиальная возможность оценки либо уточнения степени тяжести лучевого поражения и внесения коррекции в стратегию и тактику специализированного лечения. Эти тесты впервые предложены проф. А.Е.Барановым (наиболее концентрировано представлены в работах [2, 4, 5]) и предназначены для экспресс-диагностики при массовых радиационных поражениях, когда использование более информативных методов по каким-либо причинам невозможно или нецелесообразно.

До настоящего времени прогностическая ценность гематологических критериев в полном объеме не анализировалась. Исследованию данного вопроса посвящена настоящая работа.

Материал и методы

В базе данных по острым лучевым поражениям человека ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России содержится информация об ежедневных лабораторных анализах пострадавших при радиационных авариях [1]. Наиболее полные сведения имеются для

пострадавших при аварии на ЧАЭС, проходивших обработку и лечение в ГНЦ - Институте биофизики на базе клинической больницы № 6 в г. Москве.

В табл. 1 представлены конкретные данные лабораторных анализов для исследуемых диагностических критериев для чернобыльских пациентов. Доза облучения оценена по средней частоте дицентриков в культуре лимфоцитов периферической крови. Значение уровня лимфоцитов периферической крови в соответствии с выбранным критерием оценено с погрешностью, учитываемой при использовании метода счета числа клеток лейкоцитарного ряда. При оценке предполагалось, что распределение сосчитанного числа клеток подчиняется закону Пуассона со всеми вытекающими из этого зависимостями. Теоретические оценки и технология практического использования этого метода для дискретного числа одиночных событий для пуассоновского распределения, содержатся, в частности, в монографии [8].

Статистическая обработка данных производилась методом наименьших квадратов. В качестве результирующих зависимостей принимались экспоненциальная функция для лимфоцитов периферической крови и кусочно-непрерывная функция, состоящая из трех участков, для критерия «день 500 нейтрофилов». Для последнего критерия это оказалось необходимым вследствие того, что в соответствии с выше выбранным подходом к определению понятия «день 500 нейтрофилов» участок т.н. «абортного подъема» на кривой пострадиационной динамики концентрации нейтрофилов периферической крови сильно модифицирует регулярную зависимость оцениваемого параметра вследствие того, что пересечение динамических кривых уровня $0.5 \cdot 10^9/\text{л}$ происходит на различных спадающих участках т.н. «первичного» или «вторичного опустошения» [2].

Таблица 1

Данные лабораторных анализов пострадавших при аварии на ЧАЭС, соответствующих известным диагностическим критериям

УКН*	Оцен ка дозы, Гр	Сте- пень ОЛБ	Концентрация лимфоцитов периферической крови, ·10 ⁹ /л				D500*
			2-й день	3-й день	4-й день	средняя за 3-6-й дни	
1023	15,2	4	0.17 (0.14 - 0.20)	0.03 (0.02 - 0.04)	0.08 (0.06 - 0.09)	0.05 (0.04 - 0.06)	6
1026	14,0	4	0.40 (0.33 - 0.49)	0.04 (0.03 - 0.05)	0.16 (0.13 - 0.20)	0.10 (0.08 - 0.12)	7
1020	13,8	4	0.16 (0.13 - 0.19)	0.16 (0.13 - 0.20)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.08 (0.07 - 0.10)	7
1004	13,2	4	0.30 (0.25 - 0.36)	0.04 (0.03 - 0.05)	0.22 (0.18 - 0.26)	0.12 (0.10 - 0.15)	9
1010	12,4	4	0.08 (0.07 - 0.10)	0.05 (0.04 - 0.06)	0.03 (0.02 - 0.03)	0.03 (0.02 - 0.04)	7
1014	12,2	4	0.25 (0.21 - 0.31)	0.09 (0.08 - 0.11)	0.11 (0.09 - 0.14)	0.11 (0.09 - 0.13)	9
1016	11,3	4	0.14 (0.11 - 0.16)	0.05 (0.04 - 0.06)	0.16 (0.13 - 0.20)	0.11 (0.09 - 0.14)	9
1009	10,7	4	0.22 (0.18 - 0.27)	0.09 (0.08 - 0.11)	0.08 (0.06 - 0.09)	0.12 (0.10 - 0.15)	7
1017	10,5	4	0.06 (0.05 - 0.08)	0.00 (0.00 - 0.00)	----		17
1012	10,4	4	0.09 (0.08 - 0.11)	0.18 (0.15 - 0.22)	0.15 (0.12 - 0.18)	0.14 (0.11 - 0.16)	7
1002	10,0	4	0.31 (0.26 - 0.38)	0.19 (0.16 - 0.23)	0.00 (0.00 - 0.00)	0.09 (0.07 - 0.11)	9
1029	9,8	4	0.36 (0.29 - 0.44)	0.30 (0.25 - 0.36)	0.18 (0.00 - 0.00)	0.22 (0.13 - 0.20)	9
1008	9,4	4	0.29 (0.24 - 0.36)	0.17 (0.14 - 0.20)	0.27 (0.22 - 0.32)	0.22 (0.18 - 0.27)	9
1027	9,3	3	0.36 (0.30 - 0.44)	0.19 (0.16 - 0.23)	0.34 (0.28 - 0.41)	0.24 (0.20 - 0.29)	9
1006	8,5	4	0.21 (0.17 - 0.26)	0.51 (0.42 - 0.62)	0.30 (0.24 - 0.36)	0.30 (0.25 - 0.36)	13
1031	7,7	3	0.40 (0.33 - 0.48)	0.25 (0.20 - 0.30)	0.26 (0.21 - 0.31)	0.35 (0.28 - 0.42)	9
1001	7,5	4	0.12 (0.10 - 0.14)	0.11 (0.09 - 0.14)	0.02 (0.02 - 0.03)	0.08 (0.06 - 0.09)	9
1028	7,3	4	0.38 (0.31 - 0.45)	0.16 (0.13 - 0.20)	0.38 (0.31 - 0.46)	0.26 (0.21 - 0.32)	9
1022	7,1	3	0.16 (0.13 - 0.20)	0.24 (0.20 - 0.29)	0.18 (0.15 - 0.22)	0.24 (0.19 - 0.29)	9
1062	7,0	3	----	0.59 (0.48 - 0.72)	----	0.45 (0.37 - 0.54)	10
1034	6,7	3		0.19 (0.15 - 0.22)	0.48 (0.39 - 0.57)	0.33 (0.27 - 0.40)	15
1094	6,6	3	0.68 (0.56 - 0.83)	----	0.44 (0.36 - 0.53)	0.47 (0.39 - 0.57)	17
1030	6,4	3	0.19 (0.15 - 0.23)	----	0.26 (0.21 - 0.31)	0.39 (0.32 - 0.47)	9
1011	6,3	3	0.08 (0.07 - 0.10)	0.25 (0.20 - 0.30)	0.25 (0.20 - 0.30)	0.25 (0.20 - 0.30)	16
1013	6,3	3	0.11 (0.09 - 0.13)	0.34 (0.28 - 0.41)	0.29 (0.24 - 0.35)	0.24 (0.19 - 0.29)	10
1042	6,3	3	0.36 (0.29 - 0.43)	0.57 (0.47 - 0.69)	0.56 (0.46 - 0.68)	0.45 (0.36 - 0.54)	15
1060	6,1	3	0.43 (0.35 - 0.52)	0.23 (0.19 - 0.28)	0.65 (0.53 - 0.79)	0.58 (0.48 - 0.70)	19
1059	5,8	2	0.54 (0.44 - 0.65)	----	0.35 (0.28 - 0.42)	0.42 (0.34 - 0.51)	11
1099	5,6	2		----	1.01 (0.83 - 1.23)	0.97 (0.79 - 1.17)	18
1007	5,5	3	0.33 (0.27 - 0.39)	0.20 (0.16 - 0.24)	0.28 (0.23 - 0.34)	0.35 (0.28 - 0.42)	14
1071	5,4	3	0.13 (0.10 - 0.15)	0.49 (0.40 - 0.59)	0.25 (0.21 - 0.30)	0.53 (0.44 - 0.65)	12
1055	5,3	2	0.52 (0.43 - 0.63)	----	1.16 (0.95 - 1.40)	0.81 (0.66 - 0.98)	19
1005	5,2	3	0.16 (0.13 - 0.20)	0.31 (0.26 - 0.38)	0.16 (0.13 - 0.20)	0.24 (0.19 - 0.29)	12
1033	4,9	2	0.64 (0.52 - 0.77)	0.37 (0.30 - 0.45)	0.33 (0.00 - 0.00)	0.39 (0.23 - 0.34)	19
1021	4,7	3	0.16 (0.13 - 0.20)	0.23 (0.19 - 0.28)	0.45 (0.00 - 0.00)	0.34 (0.09 - 0.14)	22
1043	4,7	2	0.28 (0.23 - 0.34)	0.43 (0.35 - 0.52)	0.81 (0.66 - 0.98)	0.58 (0.47 - 0.70)	18
1019	4,6	3	0.22 (0.18 - 0.26)	0.12 (0.10 - 0.15)	0.39 (0.32 - 0.47)	0.26 (0.21 - 0.31)	20
1068	4,6	3	0.29 (0.24 - 0.35)	0.75 (0.62 - 0.91)	0.65 (0.53 - 0.79)	0.62 (0.50 - 0.75)	19
1061	4,4	2	0.51 (0.42 - 0.62)	----	0.79 (0.65 - 0.96)	0.58 (0.47 - 0.70)	23
1052	4,3	3	0.44 (0.00 - 0.00)	0.37 (0.30 - 0.44)	0.32 (0.27 - 0.39)	0.35 (0.29 - 0.42)	16
1039	4,3	2	0.85 (0.70 - 1.03)	----	0.57 (0.47 - 0.69)	0.57 (0.47 - 0.69)	22
1123	4,3	2			----		17
1032	4,2	2	0.75 (0.62 - 0.91)	0.83 (0.68 - 1.00)	0.66 (0.54 - 0.79)	0.59 (0.48 - 0.71)	9
1129	4,0	2	----	0.69 (0.57 - 0.84)	0.80 (0.65 - 0.97)	0.69 (0.56 - 0.83)	20
1035	4,0	2	0.53 (0.44 - 0.64)	----	0.94 (0.77 - 1.13)	0.87 (0.72 - 1.06)	23
1131	3,7	1	----	0.52 (0.42 - 0.63)	0.81 (0.66 - 0.98)	0.77 (0.63 - 0.93)	27
1096	3,7	2	0.34 (0.28 - 0.41)	0.67 (0.55 - 0.81)	0.26 (0.21 - 0.31)	0.47 (0.39 - 0.57)	24
1044	3,7	1	0.61 (0.50 - 0.74)	1.02 (0.83 - 1.23)	0.76 (0.62 - 0.92)	0.83 (0.68 - 1.00)	29

1056	3,6	2	0.41 (0.34 - 0.50)	----	0.64 (0.52 - 0.77)	0.57 (0.47 - 0.69)	25
1072	3,6	3	0.45 (0.37 - 0.54)	0.78 (0.63 - 0.94)	0.64 (0.53 - 0.78)	0.67 (0.54 - 0.81)	20
1054	3,6	2	0.46 (0.37 - 0.55)	----	1.09 (0.89 - 1.31)	0.68 (0.55 - 0.82)	25
1073	3,5	2		----	----	----	27
1085	3,3	2	0.30 (0.25 - 0.36)	0.61 (0.50 - 0.74)	0.67 (0.55 - 0.81)	0.55 (0.45 - 0.67)	26
1050	3,3	2	0.90 (0.73 - 1.09)	0.53 (0.43 - 0.64)	0.45 (0.37 - 0.54)	0.40 (0.33 - 0.49)	26
1047	3,2	3	0.74 (0.61 - 0.90)	0.52 (0.42 - 0.63)	0.72 (0.59 - 0.87)	0.53 (0.44 - 0.65)	20
1101	3,2	2	0.84 (0.69 - 1.02)	----	0.96 (0.79 - 1.16)	1.01 (0.83 - 1.23)	25
1041	3,1	2	0.34 (0.28 - 0.42)	0.79 (0.65 - 0.96)	0.52 (0.43 - 0.63)	0.66 (0.54 - 0.79)	25
1065	3,1	2	1.01 (0.82 - 1.22)	----	0.54 (0.44 - 0.66)	0.78 (0.64 - 0.94)	23
1058	3,0	2	0.44 (0.36 - 0.53)	----	0.74 (0.61 - 0.90)	0.57 (0.47 - 0.69)	26
1057	3,0	2	0.52 (0.42 - 0.62)	----	0.50 (0.40 - 0.60)	0.57 (0.47 - 0.69)	23
1037	2,8	2	0.57 (0.46 - 0.68)	----	0.76 (0.62 - 0.92)	0.74 (0.61 - 0.90)	23
1053	2,8	2	0.59 (0.49 - 0.72)	0.56 (0.46 - 0.68)	1.34 (1.10 - 1.63)	0.81 (0.66 - 0.98)	27
1018	2,7	2	0.23 (0.00 - 0.00)	0.26 (0.21 - 0.31)	0.42 (0.34 - 0.51)	0.34 (0.28 - 0.41)	23
1092	2,7	2	0.72 (0.59 - 0.87)	----	0.64 (0.52 - 0.77)	0.63 (0.52 - 0.76)	25
1100	2,6	1	0.48 (0.39 - 0.58)	----	0.96 (0.78 - 1.16)	0.94 (0.77 - 1.13)	28
1067	2,6	2	0.75 (0.61 - 0.91)	----	0.35 (0.29 - 0.42)	0.39 (0.14 - 0.21)	27
1024	2,3	4	0.37 (0.30 - 0.44)	0.33 (0.27 - 0.40)	0.29 (0.23 - 0.34)	0.31 (0.25 - 0.37)	19
1106	2,3	2	0.69 (0.56 - 0.83)	----	0.81 (0.66 - 0.98)	0.66 (0.54 - 0.80)	23
1108	2,3	2	0.76 (0.62 - 0.91)	----	0.70 (0.57 - 0.84)	0.67 (0.55 - 0.81)	23
1095	2,2	2	0.92 (0.75 - 1.12)	----	0.57 (0.47 - 0.69)	0.58 (0.48 - 0.71)	24
1049	2,1	2	0.23 (0.19 - 0.28)	0.87 (0.71 - 1.05)	0.46 (0.38 - 0.56)	0.55 (0.45 - 0.66)	23
1098	2,0	1	0.63 (0.52 - 0.76)	----	0.87 (0.71 - 1.06)	0.96 (0.79 - 1.16)	32
1048	2,0	1	0.92 (0.76 - 1.12)	----	0.85 (0.70 - 1.03)		32
1103	1,9	1	0.82 (0.00 - 0.00)	----	0.57 (0.47 - 0.69)	0.84 (0.69 - 1.01)	34
1083	1,9	1	0.99 (0.81 - 1.20)	----	0.76 (0.62 - 0.91)	0.76 (0.62 - 0.91)	
1051	1,8	2	0.94 (0.77 - 1.14)	0.58 (0.47 - 0.70)	0.49 (0.40 - 0.60)	0.51 (0.42 - 0.62)	31
1040	1,7	1	0.61 (0.50 - 0.74)	0.97 (0.79 - 1.17)	0.96 (0.79 - 1.16)	0.89 (0.72 - 1.07)	
1089	1,7	2	0.85 (0.69 - 1.02)	----			26
1105	1,5	2	0.56 (0.46 - 0.67)	----	0.86 (0.71 - 1.05)	0.79 (0.65 - 0.96)	31
1075	1,4	2		----	----	----	26
1070	1,2	2	0.55 (0.45 - 0.66)	----	0.62 (0.51 - 0.76)	0.52 (0.43 - 0.63)	19
1091	1,2	1	0.61 (0.50 - 0.74)	----			30
1090	1,2	1	0.74 (0.61 - 0.90)	----	0.64 (0.53 - 0.78)	0.63 (0.51 - 0.76)	33
1046	1,2	1	0.82 (0.67 - 0.99)	0.61 (0.50 - 0.74)	----	0.68 (0.56 - 0.82)	
1063	1,1	1	0.51 (0.42 - 0.62)	----	0.48 (0.40 - 0.59)	0.48 (0.40 - 0.59)	
1084	1,1	1	1.06 (0.87 - 1.28)	----			28
1066	1,0	2	0.88 (0.72 - 1.07)	----	0.82 (0.67 - 0.99)	0.76 (0.62 - 0.92)	35

*Обозначения: УКН – уникальный клинический номер (код) пациента, D500 – день 500 нейтрофилов

Результаты и обсуждение

На рис. 3-5 представлены результаты анализа для исследуемых гематологических тестов. На всех рисунках в единообразном виде в координатах «значение параметра – доза облучения» представлены фактические данные по всем пациентам из рассматриваемой когорты в соответствии с данными табл. 1. Для каждого гематологического теста оценены границы неопределенности результата с 66%-й доверительной вероятностью с использованием распределения Стьюдента (пунктирные границы на графике).

Из рассмотренного набора лимфоцитарных тестов наименьшую дисперсию и соответственно наибольшую информационную ценность имеет тест «среднее значение концентрации лимфоцитов за 3-6 дни после облучения». Окончательные результаты анализа представлены в табл. 2.

Диагностический критерий D500 («день 500 нейтрофилов») имеет меньшую погрешность по сравнению с лимфоцитарным тестом, однако его прогностическая ценность, как отмечено в работе [5] имеет, в основном, ретроспективный характер. Значения оценки дозы по данному критерию приведены в табл. 3.

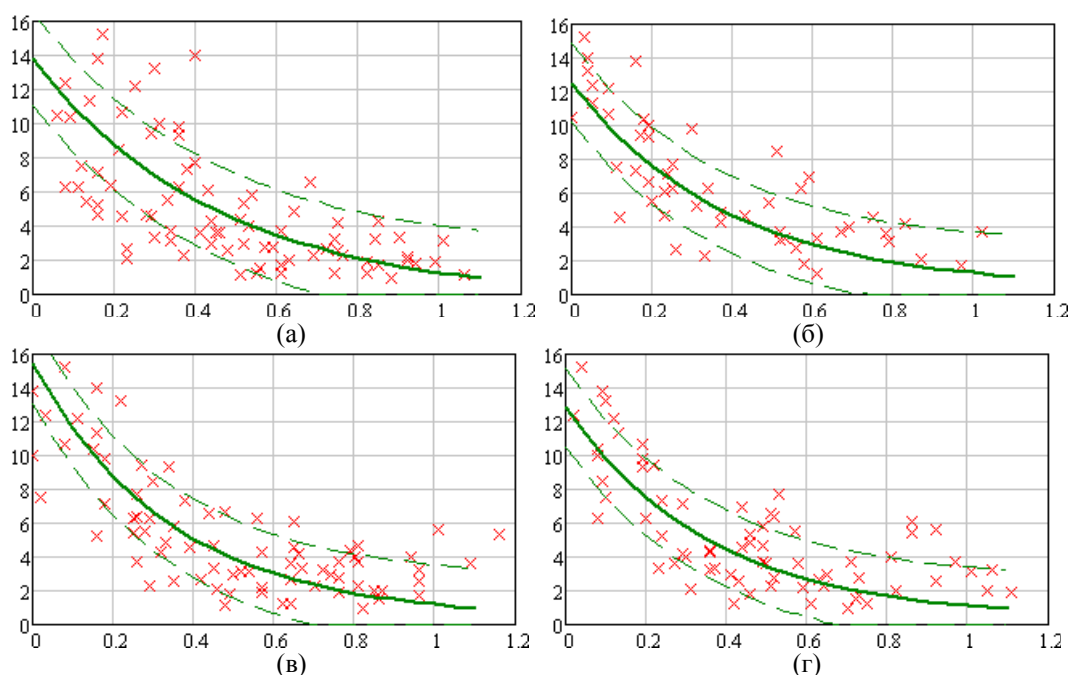


Рис. 3. Результаты анализа для лимфоцитарного теста 2-й (а), 3-й (б), 4-й (в) и 6-й (г) дни после облучения. Обозначения: $\times$ – фактические данные, — усредненное значение соответствующего теста. Ось абсцисс – уровень лимфоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$; ось ординат – доза, Гр.

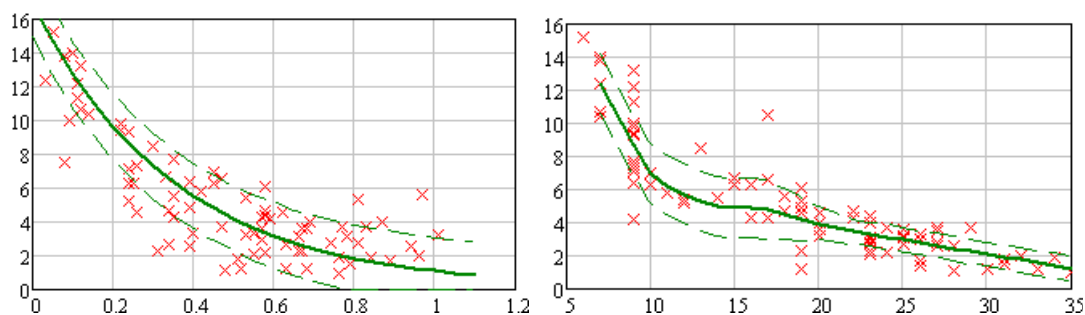


Рис. 4. Результаты анализа для лимфоцитарного теста «среднее значение за 3-6-й дни». Обозначения: $\times$ – фактические данные, — усредненное значение теста. Ось абсцисс – уровень лимфоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$; ось ординат – доза, Гр.

Рис. 5. Результаты анализа для теста «день 500 нейтрофилов». Обозначения: $\times$ – фактические данные, — усредненное значение теста. Ось абсцисс – дни после облучения; ось ординат – доза, Гр.

Таблица 2

Оценка степени тяжести лучевого поражения (дозы) по лимфоцитарному тесту

Уровень лимфо- цитов, ·10 ⁹ /л	Оценка дозы (Гр) с 66%-м ДИ на критериальное время				
	2-й день	3-й день	4-й день	3-6-й дни, среднее	4-8-й дни, среднее
0.05	12.3 (9.6 - 13.0)	11.0 (8.7 - 13.3)	13.4 (11.1 - 15.8)	14.7 (12.7 - 16.6)	14.7 (12.7 - 16.6)
0.10	11.0 (8.3 - 12.0)	9.7 (7.4 - 12.0)	11.6 (9.3 - 14.0)	12.8 (10.8 - 14.7)	12.8 (10.8 - 14.7)
0.15	9.8 (7.1 - 11.1)	8.6 (6.3 - 10.9)	10.1 (7.8 - 12.5)	11.1 (9.1 - 13.0)	11.1 (9.1 - 13.0)
0.20	8.8 (6.1 - 10.3)	7.6 (5.3 - 9.9)	8.8 (6.5 - 11.1)	9.6 (7.7 - 11.6)	9.6 (7.7 - 11.6)
0.25	7.8 (5.1 - 9.7)	6.7 (4.5 - 9.0)	7.6 (5.3 - 10.0)	8.4 (6.5 - 10.3)	8.4 (6.4 - 10.3)
0.30	7.0 (4.3 - 9.0)	6.0 (3.7 - 8.2)	6.7 (4.3 - 9.0)	7.3 (5.4 - 9.2)	7.3 (5.4 - 9.2)
0.40	5.5 (2.9 - 7.9)	4.7 (2.4 - 7.0)	5.1 (2.8 - 7.4)	5.5 (3.6 - 7.5)	5.5 (3.6 - 7.5)
0.50	4.4 (1.7 - 7.0)	3.7 (1.4 - 6.0)	3.9 (1.6 - 6.2)	4.2 (2.3 - 6.1)	4.2 (2.3 - 6.1)
0.60	3.5 (0.8 - 6.3)	2.9 (0.7 - 5.2)	3.0 (0.7 - 5.3)	3.2 (1.3 - 5.1)	3.2 (1.3 - 5.1)
0.70	2.7 (0.0 - 5.6)	2.4 (0.1 - 4.7)	2.3 (0.0 - 4.7)	2.4 (0.5 - 4.4)	2.4 (0.5 - 4.4)
0.80	2.1 (0.0 - 5.1)	1.9 (0.0 - 4.2)	1.8 (0.0 - 4.2)	1.9 (0.0 - 3.8)	1.9 (0.0 - 3.8)
0.90	1.7 (0.0 - 4.7)	1.6 (0.0 - 3.9)	1.5 (0.0 - 3.8)	1.4 (0.0 - 3.4)	1.4 (0.0 - 3.4)
1.00	1.3 (0.0 - 4.4)	1.3 (0.0 - 3.7)	1.2 (0.0 - 3.6)	1.1 (0.0 - 3.1)	1.1 (0.0 - 3.1)
1.10	1.0 (0.0 - 4.1)	1.1 (0.0 - 3.5)	1.0 (0.0 - 3.4)	0.9 (0.0 - 2.8)	0.9 (0.0 - 2.8)

Таблица 3

Оценка степени тяжести лучевого поражения (дозы) по «дню 500 нейтрофилов»

D500	Доза, Гр
7	12.4 (10.6 - 14.2)
9	8.7 (6.9 - 10.5)
10	7.0 (5.2 - 8.8)
11	6.2 (4.4 - 8.0)
12	5.7 (3.9 - 7.5)
13	5.3 (3.5 - 7.1)
14	5.0 (3.2 - 6.8)
15	4.9 (3.1 - 6.7)
16	4.9 (3.1 - 6.7)
17	4.8 (3.0 - 6.6)
18	4.5 (3.0 - 6.0)
19	4.2 (2.9 - 5.5)
20	3.9 (3.0 - 4.9)
22	3.5 (2.7 - 4.2)
23	3.3 (2.6 - 4.0)
24	3.1 (2.4 - 3.9)
25	3.0 (2.2 - 3.7)
26	2.8 (2.1 - 3.5)
27	2.6 (1.9 - 3.4)
28	2.4 (1.7 - 3.2)
29	2.3 (1.5 - 3.0)
30	2.1 (1.4 - 2.8)
31	1.9 (1.2 - 2.7)
32	1.8 (1.0 - 2.5)
33	1.6 (0.8 - 2.3)
34	1.4 (0.6 - 2.2)
35	1.2 (0.5 - 2.0)

Выводы

В результате выполнения работы оценена прогностическая ценность гематологических критериев оценки степени тяжести лучевого поражения и дозы относительно равномерного гамма-облучения человека.

Если уровень лимфоцитов на указанное критериальное время (средний за 3-6 сутки) не выходит за пределы нормы ($>1.2 \cdot 10^9/\text{л}$), оценка дозы находится в пределах не более 2 Гр. Уровню лимфоцитов $1.0-1.2 \cdot 10^9/\text{л}$ соответствует доза не более 3 Гр (нижняя граница доверительного интервала в обоих случаях равна нулю). Уровню $0.3-0.6 \cdot 10^9/\text{л}$ соответствует диапазон доз 2-8 Гр. И, наконец, снижение уровня лимфоцитов до величины менее $<0.2 \cdot 10^9/\text{л}$ соответствует дозе более 8 Гр.

Диагностический критерий D500 («день 500 нейтрофилов») имеет следующие свойства. Если D500 более 30 суток, то полученная доза не более 3 Гр. Если D500 находится в пределах 25-30 суток, оценка дозы – не более 4 Гр, 20-25 суток – не более 5 Гр, 10-20 суток - от 3 до 8 Гр, и, наконец, если D500 менее 10 дней, то прогноз течения ОЛБ наиболее неблагоприятный.

Авторы выражают благодарность А.Е.Баранову за ценные замечания при подготовке работы к публикации.

Литература

1. Котенко К.В., Барабанова А.В., Баранов А.Е. и соавт. База данных по острым лучевым поражениям человека. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2010620390 от 23.07.2010 г. – М.: ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, 2010.
2. Баранов А.Е. Об определении эквивалентной дозы на костный мозг при общем неравномерном облучении человека. // Бюлл. радиац. медицины. – 1974, № 2. – С. 89–97.
3. Соловьев В.Ю., Баранов А.Е., Барабанова А.В. и др. Зависимость сроков возникновения рвоты от величины и мощности дозы ионизирующего излучения. //Мед. Радиология, 1991. – Т. 36, № 6. – С. 27–31.
4. Baranov A.E., Konchalovski M.V., Soloviev V.Yu., Guskova A.K. Use of blood cell count changes after radiation exposure in dose assessment and evaluation of bone marrow function. In: The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II. Clinical Experience and Follow-up since 1979. Ed. R.C.Ricks, S.A.Fry. – P. 427–443.
5. Барабанова А.В., Баранов А.Е., Бушманов А.Ю., Гуськова А.К. Радиационные поражения человека. Избранные клинические лекции, методическое пособие. Под ред. А.Ю.Бушманова, В.Д.Ревы. – М.: фирма «Слово», 2007. – 176 с.
6. Кончаловский М.В., Баранов А.Е., Соловьев В.Ю. Дозовые кривые нейтрофилов и лимфоцитов при общем относительно равномерном гамма-облучении человека (по материалам аварии на ЧАЭС). //Мед. радиология, 1991. – Т. 36, №1. – С. 29-33.
7. Cartwright G.E., Athens J.W. and Wintrobe M.M. The Kinetics of Granulopoiesis in Normal Man. Blood, 1964. – Vol. 24, № 6. – P. 781-803.
8. Л.А.Ильин, А.А.Иванов, О.А.Кочетков и др. Техногенное облучение и безопасность человека. Под ред. Л.А.Ильина. – М.: ИздАТ, 2006. — 303 с.