

Л.А. Суворова, И.А. Галстян, Н.М. Надежина, В.Ю. Нугис, М.Г. Козлова,
И.Е. Андрианова, В.Н. Мальцев, Б.Б. Мороз

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: igoalstyan@rambler.ru

Л.А. Суворова – в.н.с., д.б.н.; И.А. Галстян – зав. лаб., д.м.н., доцент; Н.М. Надежина – в.н.с., к.м.н.;
В.Ю. Нугис – зав. лаб., д.б.н.; М.Г. Козлова – н.с.; И.Е. Андрианова – в.н.с., д.м.н.; В.Н. Мальцев – в.н.с., д.м.н., проф.;
Б.Б. Мороз – зав. лаб., академик РАН

Реферат

Цель: На основании ретроспективного анализа результатов длительного наблюдения больных, перенесших ОЛБ, уточнить частоту, нозологические формы, сроки развития и особенности клинического течения развившихся в отдаленные сроки онкогематологических заболеваний.

Материал и методы: Анализ имеющихся в архиве ФМБЦ им. А.И. Бурназяна историй болезни 157 больных, перенесших ОЛБ разной степени тяжести, и некоторых научных публикаций. У 8 больных, перенесших ОЛБ I–III степени тяжести, в отдаленном периоде развились различные онкогематологические заболевания: у 5 больных – миелодиспластические синдромы (МДС), у 2 – хронический миелолейкоз (ХМЛ) и у 1 – острый миеломонобластный лейкоз (ОММЛ).

Результаты: Избыток абсолютного риска развития МДС и лейкозов в группе равен $7,2 \times 10^{-4}$ человеко-лет/Гр. Все больные подверглись относительно равномерному облучению. МДС развился у 5 пациентов, перенесших ОЛБ в результате однократного острого гамма-бета- и гамма-нейтронного облучения в дозах 1,2–5,0 Гр. Нозологические формы МДС: с однолинейной дисплазией, с мультилинейной дисплазией (2 случая), с кольцевыми сидеробластами, с избытком бластов. Длительность латентного периода составила от 3 до 31 года. Возраст в момент облучения 28–55 лет. ХМЛ Ph-позитивной формы выявлен у 2 больных. Дозы гамма-бета-облучения 2,0 и 4,3 Гр. Возраст пациентов в момент облучения 22 и 25 лет. Заболевания развились через 3 и 15 лет после перенесенной ОЛБ и характеризовались длительным периодом неактивной фазы (10 и 7 лет), которая завершилась бластным кризом. ОММЛ у больного, пострадавшего во время аварии на ЧАЭС и с 1990 г. наблюдавшегося в УНЦРМ, развился через 11,8 лет после облучения в дозе 3,0 Гр. Анализ доступных клинических данных позволяет поставить под сомнение диагноз острого лейкоза, и предположить, что у больного развился хронический миеломоноцитарный лейкоз.

Заключение: Полученные результаты свидетельствуют о том, что для радиационного лейкозогенеза характерными являются хронические формы лейкозов нередко с длительной предшествующей цитопенической стадией (МДС). Несомненно, существенным фактором реализации лейкозогенного эффекта является равномерность лучевого воздействия. Кроме того, нельзя исключить, что носительство вирусов гепатитов В и С также сыграло свою роль в формировании МДС.

Ключевые слова: острая лучевая болезнь, радиационно-индуцированный лейкоз, миелодиспластический синдром, эритропения, хронический миелолейкоз, острый миеломонобластный лейкоз, бластный криз, анемия, тромбоцитопения

Поступила: 02.07.2018. Принята к публикации: 10.07.2019

Введение

Существование лейкозогенного эффекта облучения было доказано во многих клинко-эпидемиологических и экспериментальных работах. Появление лейкозов в отдаленные сроки продемонстрировано при различных видах радиационного воздействия: внешнем и внутреннем, остром, хроническом и фракционированном.

Лейкозы – один из первых по времени возникновения отдаленных эффектов облучения. Считается, что их появление возможно уже через 2 года после радиационного воздействия. В соответствии с ранее полученными данными, максимальная частота лейкозов, индуцированных облучением, наблюдалась в интервале 5–10 лет после воздействия [1]. После атомной бомбардировки Японии прошло уже более 70 лет, однако частота онкогематологических заболеваний и МДС среди пострадавших по-прежнему превышает фоновые значения [2].

Считается, что радиационное воздействие может вызывать развитие практически всех морфологических форм лейкозов, кроме хронического лимфолейкоза [3].

Еще в 1963 г. Е.Г. Гольдберг [1], анализируя экспериментальные данные, результаты наблюдения за жителями Хиросимы и Нагасаки, за рентгенологами и радиологами, начавшими свою трудовую деятельность

в первой половине XX века, и др., обратил внимание на то, что развитию индуцированного облучением заболевания, как правило, предшествует фаза панцитопенической картины периферической крови. Острые формы лейкозов у жителей японских городов, переживших атомную бомбардировку, протекали по типу алейкемических, с глубокой анемией, клинически напоминающая апластическую анемию [4]. Многие радиобиологи также придерживались мнения, что при развитии радиационно-индуцированных лейкозов характерной является предшествующая панцитопеническая стадия и крайняя незрелость, монотонность цитологического состава клеток, не способных к дифференциации [1, 4].

Так как лейкозы в обычных условиях являются редкими заболеваниями (1–6 случаев на 100 тыс. населения в большинстве стран мира [5]), то увеличение общего числа их на несколько случаев в когорте сразу же приводит к существенному увеличению частоты над фоном. Соответственно, общее количество наблюдений лейкозов, которые могут быть этиологически связаны с радиационным воздействием, в мире невелико. Поэтому все имеющиеся описания до сих пор вызывают большой интерес с точки зрения выявления закономерностей развития заболевания, поиска особенностей клинического течения, морфологии и др.

ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России на протяжении многих десятилетий оказывает медицинскую помощь пострадавшим в различных радиационных авариях и осуществляет медицинское наблюдение за ними в отдаленном периоде. Среди 157 больных, перенесших ОЛБ различной степени тяжести и длительно наблюдавшихся в клиническом отделе, в разные годы было диагностировано 8 онкогематологических заболеваний. К сожалению, в связи с распадом СССР в 1990 г. большинство участников аварии на ЧАЭС, перенесших ОЛБ, перешли под наблюдение Украинского научного центра радиационной медицины (УНЦРМ), и динамическое наблюдение их в ФМБЦ было прекращено. У 3 из этих больных, наблюдавшихся до 1990 г. в нашей клинике, онкогематологические заболевания были диагностированы по месту жительства на Украине, и сведения о нозологической форме заболевания и характере его течения мы имеем только из литературных источников [6, 7].

Целью настоящей работы является анализ на основе доступных архивных данных частоты выявления, особенностей клинического течения и клинико-морфологических форм онкогематологических заболеваний, развившихся в отдаленном периоде после перенесенной ОЛБ.

Материал и методы

В целях сравнения на первом этапе работы было оценено состояние периферической крови в периоде отдаленных последствий у больных, перенесших ОЛБ, но без развившихся онкогематологических заболеваний. При этом были использованы материалы многолетнего наблюдения в клинике ФМБЦ 114 мужчин, пострадавших от относительно равномерного гамма-бета-облучения в различных радиационных авариях (табл. 1).

Лейкозы развились у 8 из 157 человек, перенесших ОЛБ различной степени тяжести и длительно (в среднем $19,7 \pm 1,8$ лет) наблюдавшихся в ФМБЦ. Пять из этих больных подверглись относительно равномерному гамма-бета-облучению при аварии на Чернобыльской АЭС в апреле 1986 г. Один из 8 пациентов в марте 1956 г. попал в зону относительно равномерного гамма-бета воздействия, где находился 15–20 мин в кабине автомобиля. Еще один пациент

подвергся острому аварийному, также относительно равномерному, гамма-бета-облучению при выполнении плановых работ на Нововоронежской АЭС в 1969 г. Восьмой пострадавший подвергся воздействию относительно равномерного гамма-нейтронного излучения во время экспериментальных работ.

Для выявления особенностей формирования онкогематологических заболеваний и уточнения их диагнозов были проанализированы все истории болезни за весь период наблюдения в клинике ФМБЦ с момента поступления больного в стационар после аварийного облучения и до развития заболевания.

Миелодиспластические синдромы (МДС) и лейкозы у больных выявлялись в разное время на протяжении длительного периода, начиная с 1960 и до 2017 г. Соответственно, диагностические возможности в каждом конкретном случае существенно различались. Несмотря на это, была сделана попытка представить установленные ранее диагнозы МДС в соответствии с современной классификацией ВОЗ (2016 г.) [8].

До 1986 г. у всех больных, перенесших ОЛБ, при повторном выявлении в периферической крови каких-либо отклонений проводилось исследование костномозгового кроветворения (пункция и трепанобиопсия). Больные же, пострадавшие во время аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г., по субъективным причинам от этих исследований категорически отказывались.

Результаты

Сведения, приведенные в табл. 1, демонстрируют, что спустя 2 года у пациентов, перенесших ОЛБ, большинство среднегрупповых показателей периферической крови вернулись к нормальным величинам. Однако средний уровень тромбоцитов, на протяжении 2–10 лет находясь в пределах нормальных величин, тяготел к нижней границе нормы. Анализ индивидуальных кривых динамики показателей крови в этой группе выявил, что у 22,7 % больных обнаруживалась преходящая тромбоцитопения, у 12,2 % – лейкопения, у 13,1 % – нейтропения, у 10,5 % – лимфоцитопения. Эти цитопенические состояния умеренны по своей глубине и явных клинических проявлений не имели. Их появление свидетельствует о феномене субкомпенсации гемопоза в отдаленные сроки после перенесенной ОЛБ.

Таблица 1

Среднегрупповые показатели крови в различные временные периоды у лиц, перенесших ОЛБ в результате гамма-бета-облучения (без учета первых 2 лет)

Показатели	2–5 лет	5–10 лет	10–20 лет	Норма
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	$4,6 \pm 0,04$	$4,4 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,1$
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	$6,1 \pm 0,2$	$6,5 \pm 0,5$	$7,0 \pm 0,7$	$6,4 \pm 0,1$
Палочкоядерные нейтрофилы ($\times 10^9/л$)	$0,2 \pm 0,02$	$0,2 \pm 0,03$	$0,2 \pm 0,04$	$2,7 \pm 0,4 \%$ *
Сегментоядерные нейтрофилы ($\times 10^9/л$)	$3,2 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,2$	$57,6 \pm 1,1 \%$ *
Лимфоциты ($\times 10^9/л$)	$2,0 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$32,0 \pm 1,2 \%$ *
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	$212,5 \pm 3,8$	$232,0 \pm 23,3$	$253,6 \pm 19,9$	$250,0 \pm 7,3$
Количество обследованных	85	51	32	–
Количество анализов	1135	561	406	–

Примечание: * – для нейтрофилов и лимфоцитов в графе «Норма» представлены не абсолютные значения, а их процентное содержание в лейкоцитарной формуле согласно данным, приведенным в публикации [9]

Именно это состояние и может быть основой для развития различных онкогематологических заболеваний.

Краткая радиационно-дозиметрическая и клиническая характеристика пациентов с развившимися онкогематологическими заболеваниями приведена в табл. 2 и 3. Ретроспективный анализ историй болезни и доступных публикаций [6, 7] позволил выявить, что среди 157 больных, перенесших ОЛБ, в отдаленные сроки у 5 больных был установлен диагноз МДС: у 1 больного – МДС с однолинейной дисплазией; у 1 – МДС с кольцевыми сидеробластами, у 2 – МДС с мультилинейной дисплазией, у 1 – острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), трансформация из МДС с избытком бластов. У одного больного – острый миеломоноцитарный лейкоз (ОММЛ). У 2 больных был выявлен хронический миелолейкоз (ХМЛ), Ph-позитивная форма.

При 8 случаях онкогематологических заболеваний в группе из 157 больных, перенесших ОЛБ, за 3902 человеко-лет (ч.-л.) наблюдения при средней дозе на группу – 2,85 Гр абсолютный риск заболеть лейкозом или МДС равен $20,5 \times 10^{-4}$. Избыток абсолютного риска равен $7,2 \times 10^{-4}$ ч.-л./Гр, что практически вдвое превышает избыток абсолютного риска, рассчитанного для японской когорты – $3,45 \times 10^{-4}$ ч.-л./Зв (2,52–4,42) [10]. Анализ формирования и клинического течения заболеваний у этих больных интересен с точки зрения выявления клинических особенностей радиационных МДС и лейкозов.

Клиническое течение заболевания у больного П.Н.Н. (табл. 3) отличалось большим своеобразием. Симптомы в начальной стадии не были характерными для эритремии. Обычно в дебюте этого заболевания выявляется бессимптомное повышение количества эритроцитов и гемоглобина. Однако у П.Н.Н. развитию постоянного эритроцитоза, начиная с 2000 г., предшествовала явно выраженная фаза колебаний числа эритроцитов и гемоглобина, как в сторону снижения, так и в сторону повышения. При этом трепанобиопсия в 2005 г. выявила тенденцию к гипоплазии кроветворения. После стабилизации показателей эритроцитов на уровне, превышающем верхнюю границу нормы, и ис-

ключения всех возможных соматических причин вторичного эритроцитоза диагноз больного трактовался как эритремия с трансформацией из МДС с однолинейной дисплазией.

У больного С.Р.Р. (табл. 3) заболевание возникло спустя 5,5 лет после относительно равномерного гамма-нейтронного облучения и протекало в течение 10 лет. Несмотря на постоянно высказываемые предположения о развитии МДС, на протяжении длительного времени изменения в кроветворной системе больного рассматривались как индуцированные хроническим вирусным гепатитом В. Известно, что при всех формах вирусного гепатита нередко развиваются одно-, двух- или трехростковые цитопении [11, 12]. Тромбоцитопении при хроническом гепатите С могут наблюдаться у 11,1 % больных [13–15]. Однако в финале заболевания у С.Р.Р. развился нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом до миелоцитов. В клеточных элементах гранулоцитарного ростка появились признаки дисплазии. Сохранялись нормохромная анемия, тромбоцитопения. Больной умер в 1987 г. (через 16 лет после перенесенной ОЛБ), в городской клинической больнице г. Москвы. В качестве причины смерти указан цирроз печени. Анализ имеющихся клинико-гематологических данных, пересмотр доступных цитологических и гистологических препаратов позволяет предположить, что наряду с заболеванием печени у пациента развился МДС с мультилинейной дисплазией.

Больной Б.Г.В. (табл. 3) наблюдался в ФМБЦ до 1990 г., затем он перешел под наблюдение УНЦРМ. Течение и клинические особенности заболевания проанализированы нами только по литературным данным [6, 7]. В них описывается развитие МДС с кольцевыми сидеробластами, который в течение 55 дней с момента установления диагноза привел к смерти больного. Трудно согласиться с подобным описанием течения заболевания. По данным архива ФМБЦ, с 1987 г. у больного в крови выявлялась умеренная тромбоцитопения (до $135 \times 10^9/\text{л}$) и анемия. Уровень эритроцитов в течение последующих 6 лет снижался до $3,7 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – до 100 г/л. В начале марта 1993 г. при уровне

Таблица 2

Общая характеристика больных с развившимися в отдаленный период ОЛБ онкогематологическими заболеваниями

№ пп	Ф.И.О.	Дата аварии	Вид излучения	Возраст в момент облучения	Доза, Гр	Степень ОЛБ	Осложнения в остром периоде ОЛБ	Год смерти
1	К.П.М.	16.03.56	гамма-бета	22	2,0 (расчетная)	II	–	1969
2	П.Н.Н.	07.05.69	гамма-бета	28	1,2 (расчетная)	I	–	2007
3	С.Р.Р.	26.05.71	гамма-нейтронное	28	>5,0 (расчетная)	III	Острый вирусный гепатит в фазе восстановления	1987
4	Б.Г.В.	26.04.86	гамма-бета	45	4,6 (цитогенетика)	III	Острый вирусный гепатит в фазе восстановления, МЛП II	1993
5	Д.А.С.	26.04.86	гамма-бета	55	6,0 (цитогенетика)	III	Острый вирусный гепатит в фазе восстановления, МЛП II	1995
6	Д.Р.И.	26.04.86	гамма-бета	40	4,3 (цитогенетика)	II	В сентябре 1986 г. поставлен диагноз хронического персистирующего гепатита В	2017
7	Ш.В.К.	26.04.86	гамма-бета	46	3,0 (цитогенетика)	II	–	1998
8	Ю.А.П.	26.04.86	гамма-бета	25	4,3 (цитогенетика)	III	МЛП: I–II – 25 %; III–IV – 10 %	2008

Примечание: Цитогенетическая оценка дозы производилась по частотам дицентриков в культурах лимфоцитов периферической крови

Таблица 3

Клинико-морфологические особенности онкогематологических заболеваний у больных, перенесших ОЛБ

№ пп	Ф.И.О.	Заболевания печени	Величина лаг-периода (годы)	Первичные клинические проявления	Изменения периферической крови	Исследования костномозгового кроветворения	Диагноз (год установления) гематологического заболевания	Исход
1	К.П.М.	нет	3	-	После периода разгара ОЛБ отмечалось замедленное восстановление лейкопоза, в течение длительного времени сохранялись нейтропения и лимфопения. Через 2,5 года отмечена тенденция к лейкоцитозу, левый сдвиг до миелоцитов, базофилы 2–3 % и эозинофилия (глистная инвазия). В 1959: нейтрофильный лейкоцитоз и тромбоцитоз; в 1960 г.: лейкоциты $60,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты более $1000,0 \times 10^9/\text{л}$	1959 г.: расширение гранулоцитарного ростка до 82 % при клеточности пунжата $192,0 \times 10^9/\text{л}$. 1966 г. (трепанобиопсия): значительная гиперплазия с преимущественным расширением гранулоцитарного ростка и выраженным его омоложением. 1968 г. (трепанобиопсия): костный мозг тотально гиперплазирован, значительное увеличение количества клеток с бластной структурой ядра, очаговый фиброз. 1969 г.: 41,8 % бластов	МДС, Ph+ (1960)	Смерть в 1969 г.
2	П.Н.Н.	нет	31	Жалобы на головные боли, головокружения, одышку	В 2000 г. колебания количества эритроцитов ($3,7-7,9 \times 10^{12}/\text{л}$), ретикулоциты 12–21 %; в 2002 г.: гемоглобин 175 г/л, эритроциты $6,1 \times 10^{12}/\text{л}$	2005 г.: наклонность к типоплазии	МДС с одиночной дисплазией с трансформацией в эритремию (2002)	Смерть в 2007 г. от остро нарушенного мозгового кровообращения
3	С.Р.Р.	В периоде восстановления перенесенного вирусного гепатит В	4	С 1975 г. – выраженные кровотечения	Через 6 месяцев отмечалось снижение уровня эритроцитов до $3,7-4,0 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина до 115–125 г/л, цветовой показатель 0,85–0,97, ретикулоциты 3,0–11,0%, нестойкая лейкопения со снижением уровня лейкоцитов до $3,3-3,7 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $1,7-2,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $0,6-0,7 \times 10^9/\text{л}$; с 1975 г. стойкая тромбоцитопения ($133,0-149,0 \times 10^9/\text{л}$, позднее $63,0-98,0 \times 10^9/\text{л}$). В 1987 г.: нейтрофильный лейкоцитоз с левым сдвигом до миелоцитов, в клеточных элементах гранулоцитарного ростка – признаки дисплазии, сохранялись нормохромная анемия, тромбоцитопения.	1975 г. (трепанобиопсия): гиперплазия костного мозга, кровянистая паренхима – 65–68 %, очаговость в распределении зон кровянистой ткани, в ее морфологическом составе увеличение количества малодифференцированных клеточных элементов, диффузный миелофиброз. Миелограмма: увеличенное количество миелокарицитов, умеренно суженный пул пролиферирующих гранулоцитов (до 7 %), увеличение количества эозинофилов	МДС с мультиформной дисплазией (1977)	Смерть в 1987 г. от цирроза печени
4	Б.Г.В.	В периоде восстановления перенесенного вирусного гепатит В	5	Слабость, одышка, кровотечения десен	В 1987 г. тромбоцитопения ($135 \times 10^9/\text{л}$), анемия лейкопения ($3,7 \times 10^{12}/\text{л}$); с 1989 г. умеренное снижение количества эритроцитов до $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$ и гемоглобина до 100 г/л, постоянная тромбоцитопения (до $100 \times 10^9/\text{л}$), переходящая нестойкая лейкопения (до $3,7 \times 10^9/\text{л}$) сопровождалась практически постоянной нейтропенией (до $1,5 \times 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом; в 1992 г.: тромбоцитопения до $102 \times 10^9/\text{л}$, лейкопения – $3,7 \times 10^9/\text{л}$; в 1993 г.: гемоглобин 68 г/л, эритроциты $2,66 \times 10^{12}/\text{л}$, цветовой показатель 0,8, тромбоциты $46,0 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $2,95 \times 10^9/\text{л}$, в крови 2 % метамиелоцитов, 10 % палочкоядерных нейтрофилов, выражены анизоцитоз, пойкилоцитоз, нормоциты – 10:100, СОЭ 16 мм/ч	С 1990 г. большой наблюдался в УНЦРМ. 1993 г. (миелограмма) на фоне сниженной клеточности ($13,0 \times 10^9/\text{л}$) эритроидный росток составлял 18 %, в его элементах выявлялись признаки дисэритропоэза: двуядерные нормоциты с явлениями карioreкисса, вакуолизация ядра и цитоплазмы, наличие хроматинных мостиков между ядрами	МДС с кольцевыми сидеробластами (1993)	Смерть в 1993 г. от отека легких

5	Д.А.С.	В периоде восстановления перенесенной острой вирусной гепатит В	4	-	В 1990–1994 гг. отмечалась практически постоянная анемия (эритроциты до $3,5 \times 10^{12}/л$); в 1990–1992 гг. – нестойкая тромбоцитопения ($150,0–170,0 \times 10^9/л$), уровень лейкоцитов и нейтрофилов оставался в пределах нормы, но в ноябре 1990 г. (причина не ясна) и августе 1992 г. (обострение хронического бронхита) отмечено появление палочкоядерного сдвига; в 1991–1992 гг.: стойкая нормохромная анемия (эритроциты $3,9 \times 10^{12}/л$, гемоглобин $120–130 г/л$), тромбоцитопения ($148,0–160,0 \times 10^9/л$); в 1995 г. – стойкая анемия с минимальным содержанием эритроцитов ($2,4 \times 10^{12}/л$), содержание гранулоцитов и лимфоцитов колебалось в пределах нормы	Нет сведений (с 1994 г. большой наблюдался в УНЦРМ)	МДС с мультилинейной дисплазией (1995)	Смерть в 1995 г.
6	Д.Р.И.	В анамнезе в доавирином периоде – синдром Жильбера. В сентябре 1986 г. в крови выявлен НВsAg и установлен диагноз хронического персистирующего гепатита В с морфологическим подтверждением. В 1998 г. выявлены антитела к вирусу гепатита С.	-	2015 г. – слабость, одышка, головкружение	Практически постоянная с 1987 по 2014 гг. умеренная переходящая тромбоцитопения ($100,0–150,0 \times 10^9/л$). В мае 2015 г. лучевая терапия (35 Гр) по поводу рака простаты. В декабре 2015 г. панцитопения (лейкоциты $2,9 \times 10^9/л$, тромбоциты $90 \times 10^9/л$, эритроциты $3,56 \times 10^{12}/л$)	25.05.2016: аспират беден клеточными элементами; избыток бластов, умеренная морфодисплазия. 09.06.16: избыток бластов – 12,8 %, умеренная морфодисплазия, бластные клетки относятся к различным линиям дифференцировки, преобладают бласты с чертами анаплазии; иммунофенотип соответствует острому миелоидному лейкозу; при цитогенетическом исследовании обнаруживается сигнал от участка 11 (q23); 14.10.2016: полиморфо-клеточный костно-мозговой аспират со сниженным количеством миелокариотитов и наличием бластоподобных клеток (2,4 %)	ОМЛ, трансформация из МДС с избытком бластов, (2016)	Смерть в 2017 г. от двусторонней пневмонии
7	Ш.В.К.	нет	3	-	В 1987 г.: колебания уровня лейкоцитов $3,1–5,3 \times 10^9/л$, умеренный нестойкий моноцитоз до 16 %, тромбоциты $120,0–134,0 \times 10^9/л$; в 1988 г.: переходящий моноцитоз до 22 %, единичные плазматические клетки, нормохромная анемия (эритроциты менее $4,0 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель $0,96–1,09$), тромбоциты $130,0–180,0 \times 10^9/л$; в 1989 г.: эритроциты $4,2–4,3 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $180,0–193,0 \times 10^9/л$, переходящий моноцитоз; в 1997 г.: лейкоцитоз, обусловленный моноцитозом, появление в периферической крови миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов (до $8,1 \times 10^9/л$). После проведения цитостатической терапии развивалась лейкопения, уменьшилось количество незрелых форм клеточных элементов в крови. На протяжении всего периода болезни отмечались анемия и тромбоцитопения	Нет сведений (с 1990 г. большой наблюдался в УНЦРМ)	ОММЛ (1998) (ХММЛ?)	Смерть в 1998 г. на фоне тяжелой легочной, почечной и сердечной недостаточности (двусторонняя пневмония, токсическая нефропатия, ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь)
8	Ю.А.П.	2001 г. – хронический гепатит С	15	С 2007 г. обильная слабость, потливость, фебрильная лихорадка	В 1987 г.: лейкоциты $3,7–6,1 \times 10^9/л$ (незаживающие лучевые язвы); в 1989 г.: лейкоциты $3,5–15,2 \times 10^9/л$, левый сдвиг до миелоцитов, тромбоциты $123,0–235,0 \times 10^9/л$; в 1991–1998 гг.: умеренные переходящие лейко- и нейтропения, тромбоцитопения; в 2001 г.: лейкоцитоз $13,8 \times 10^9/л$, тромбоцитоз $395,0 \times 10^9/л$, в 2004 г. на фоне обострения хронического бронхита отмечено повышение уровня лейкоцитов до $16,9 \times 10^9/л$, снизившееся после проведения антибактериальной терапии до $12,4 \times 10^9/л$, эритроциты $5,0 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $328–379 \times 10^9/л$, по данным УЗИ – спленомегалия; в 2007 г.: эритроциты $3,0 \times 10^{12}/л$, Нб $115 г/л$, тромбоциты $535 \times 10^9/л$, в 2008 г.: лейкоцитоз $19,0–27,7 \times 10^9/л$, левый сдвиг до миелоцитов, тромбоциты $156–222 \times 10^9/л$	2007 г.: цитогенетическое исследование – кариотип 46, XY, t(9,22), Ph+ в 95 % клеток; В мае 2008 г. миелограмма без особенностей; в июне 2008 г.: диспластические изменения в гранулоцитарном и тромбоцитарном ростках	ХМЛ, Ph+ (2007)	Смерть в 2008 г.

гемоглобина в крови 100 г/л количество тромбоцитов снизилось до $60 \times 10^9/\text{л}$. В клеточных элементах эритроидного ростка выявлялись признаки дисплазии. Вероятнее всего, возникновение первых признаков нарушения кроветворения следует отнести к середине 1988–1989 гг., когда появились стойкие тромбоцитопения и анемия. МДС развился через 2–2,5 года после острого лучевого воздействия и протекал торпидно, по крайней мере, в течение 4,5–5,0 лет. Резкое ухудшение состояния развилось в 1993 г. и привело к смерти больного.

У больного Д.А.С. (табл. 3), течение заболевания которого, как и в предыдущем наблюдении, также оценивалось по литературным данным [7], начало болезни мы склонны отнести к моменту появления стойкой анемии, т. е. к 1990 г. В таком случае следует констатировать, что МДС с мультилинейной дисплазией развился через 4 года после облучения, протекал торпидно в течение 5 лет, привел к значительному утяжелению состояния больного и его смерти в течение 59 дней.

У больного Д.Р.И. (табл. 3) преходящая, умеренная по глубине тромбоцитопения отмечалась на протяжении всего периода наблюдения с сентября 1986 г. Она была непостоянной, ее эпизоды часто совпадали с увеличением активности хронического гепатита. Заболевание может рассматриваться как МДС с избытком бластов на фоне хронического гепатита с трансформацией в 2016 г. в ОМЛ. При цитогенетическом анализе клеток костного мозга с помощью mFISH-метода был обнаружен аномальный комплексный клон, в том числе с тетрасомией по 8 хромосоме (8 метафаз при кариотипировании 21 клетки) [16]. Нельзя исключить, что пусковым фактором для начала трансформации послужило проведение лучевой терапии по поводу рака предстательной железы.

Следующее наблюдение с точки зрения уточнения диагноза, которое стало возможным при ретроспективной оценке развития лейкоза в отдаленном периоде ОЛБ, представляет еще больший интерес. Трудности анализа, как и в предыдущих случаях, обусловлены тем, что пациент Ш.В.К. (табл. 3) после перенесенной ОЛБ наблюдался в разных лечебных учреждениях: до 1990 г. в ФМБЦ, а в дальнейшем – в клинике УНЦРМ [7]. У него через 6 мес после перенесенной ОЛБ средней степени тяжести не отмечалось полного восстановления гемопоэза. В периферической крови периодически выявлялись снижение уровня лейкоцитов до $3,1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов до $120\text{--}134 \times 10^9/\text{л}$, нестойкий относительный моноцитоз до 16 %. Через один год и девять месяцев после облучения (1988 г.) в крови определялся абсолютный моноцитоз ($1,0 \times 10^9/\text{л}$ и более). Таким образом, ОММЛ, диагностированный в 1997 г. в УНЦРМ, начался с лейкоцитоза, обусловленного моноцитозом, появлением в периферической крови миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов (до $8,1 \times 10^9/\text{л}$). После проведения цитостатической терапии развилась лейкопения, уменьшилось количество незрелых форм клеточных элементов в крови. На протяжении всего периода болезни отмечались анемия и тромбоцитопения. Больной умер в 1998 г. на 133 день болезни (4,5 мес).

Латентный период от момента облучения и до момента манифестации лейкоза составил 11,8 лет. Этот случай – единственный из восьми пострадиационных онкогематологических заболеваний, который был оценен как вариант острого лейкоза. Наличие абсолютного моноцитоза в крови с 1988 г., хотя и при отсутствии информации о состоянии периферической крови за период от 1991 г. и до манифестации заболевания в 1998 г., позволяет предположить, что данное заболевание может являться хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ). Однако эта версия может быть рассмотрена только гипотетически.

Для хронической формы миеломоноцитарного лейкоза длительное время единственным изменением в периферической крови является наличие высокого содержания моноцитов без признаков изменения в других ростках кроветворения. Такая разновидность патологии протекает в скрытой форме, проявляясь лишь анемической симптоматикой. Поскольку в работе [7] отсутствуют сведения о динамическом наблюдении за клинико-гематологическим статусом пациента, остается неясным, сохранялся ли моноцитоз после 1990 г., и когда пациент был впервые госпитализирован в клинику УНЦРМ. Ответы на эти вопросы могли бы пролить свет на особенности формирования заболевания у больного Ш.В.К. и еще раз подтвердить гипотезу об обязательности периода миелодисплазии в формировании лейкоза в отдаленные сроки после радиационного воздействия.

У еще двух самых молодых по возрасту в момент облучения пациентов К.П.М. и Ю.А.П. (22 и 25 лет), в группе перенесших ОЛБ, развился ХМЛ, Ph-позитивная форма (табл. 3).

Особенно интересен случай пациента Ю.А.П. Ранее мы сообщали, что в мае 2004 г. у него была взята венозная кровь для получения колоний кроветворных клеток с целью поиска в них радиационно-индуцированных стабильных хромосомных перестроек [17]. Данная работа была выполнена Ю.В. Ольшанской в лаборатории кариологии Гематологического научного центра (заведующая проф. Е.В. Домрачева). Не останавливаясь подробно на использованных методиках, отметим, что в тех колониях, где наблюдались митозы, во всех имелся клон с делецией хромосомы 22, что позволило заподозрить наличие $t(9;22)$, обозначаемой как Ph-хромосома и характерной, наряду с некоторыми другими гемобластомами, для ХМЛ. В конечном результате среди мононуклеарных клеток после FISH-окрашивания зондами к химерному гену BCR-ABL было обнаружено 6 % клеток, несущих эту транслокацию. На момент этого исследования никаких клинических проявлений заболевания у пациента не наблюдалось. К сожалению, наш пациент был выписан из стационара до получения этих результатов и в течение последующих 2,5 лет отказывался от повторной госпитализации. Поэтому исследование миелограммы не было осуществлено. В декабре 2006 г. пациент снова поступил в клинику с картиной бластного криза ХМЛ. G-окрашивание (в лаборатории кариологии Гематологического научного центра) позволило выявить в клетках костного мозга

кариотип 46, XY, del(5p), t(9;22). Наличие дополнительных к Ph-хромосоме перестроек часто появляется в период бластного криза ХМЛ и имеет плохое прогностическое значение. В 92 % интерфазных клеток наблюдался Ph-позитивный FISH-сигнал. В дальнейшем после проведения цитостатической терапии в клетках костного мозга наблюдалась единичная Ph-хромосома. Однако при возникновении нового бластного криза в части метафаз из костного мозга было обнаружено по две Ph-хромосомы. Интересно, что в культуре лейкоцитов периферической крови, поставленной в июне 2008 г. без стимулятора пролиферации лимфоцитов фитогемагглютинаина, в 94 % метафаз имелось по две Ph-хромосомы, и лишь в 6 % наблюдалась одна Ph-хромосома. Это явно цитогенетически демонстрировало наличие бластных клеток в крови в фазе бластного криза у данного пациента.

Обсуждение

Проведенный анализ архивного материала позволил выявить, что у 8 из 157 пациентов в отдаленном периоде ОЛБ сформировались онкогематологические заболевания. У 7 из этих 8 больных выявлены хронические миелопролиферативные заболевания, которым свойственно медленное течение с наличием довольно длительной неактивной фазы. При анализе клинкогематологического материала было установлено, что у 5 из этих 7 пациентов развились различные формы МДС (с однолинейной дисплазией, с мультилинейной дисплазией, с кольцевыми сидеробластами, с избытком бластов), у 2 – ХМЛ. Диагноз ОММЛ, установленный в УНЦРМ, вызывает сомнения в связи с выявлением абсолютного моноцитоза в крови у этого больного уже через 1 год и 9 мес после перенесенной ОЛБ и, соответственно, за 9 лет до выявления заболевания.

Полученные данные подтверждают существующее представление о том, что для радиационных лейкозов характерна длительная предшествующая цитопеническая стадия (МДС).

Общей для большинства больных этой группы (6 из 8) является доза воздействия более 3 Гр. У 5 больных поглощенная доза превышала 4 Зв. Эти больные перенесли ОЛБ II–III степени тяжести.

Кроме того, на примере больных данной группы можно говорить, что очень существенным фактором в реализации лейкозогенного эффекта облучения является равномерность лучевого воздействия. Все больные, у которых в отдаленные сроки развились онкогематологические заболевания, подверглись относительно равномерному облучению всего тела во время аварии. Ни у одного больного, пострадавшего от неравномерного облучения, в течение длительного периода наблюдения в ФМБЦ подобные заболевания выявлены не были.

Особое внимание следует обратить на то, что у пяти из восьми пациентов в анамнезе имелся вирусный гепатит. К сожалению, отсутствие эффективных методов выявления вирусов гепатита в гемотрансфузионных средах до середины 90-х годов прошлого века при

необходимости массивных гемотрансфузий при лечении ОЛБ II–IV степени тяжести, привело к развитию хронических вирусных гепатитов у многих выживших больных.

В последнее десятилетие проблема хронических вирусных гепатитов (ХВГ) приобрела особое значение в гематологической клинике. Установление возможности репликации HBV и HCV не только в печени, но и в клетках крови (макрофаг/гистиоцит, В-лимфоцит) привело к тому, что в настоящее время именно этими свойствами вируса объясняется развитие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов С и В. По данным многих авторов, в крови наиболее часто развивается 1–3-ростковая цитопения. Тромбоцитопении и анемии возникают при хроническом вирусном гепатите В у 20,5 % и 18,8 % больных, при хроническом вирусном гепатите С – у 15,7 и 11,1 % соответственно [14]. Чаще всего цитопения выявляется при хронических гепатитах, характеризующихся низкой активностью воспалительного процесса в печени и стойкой виремией. В большинстве случаев цитопения в периферической крови является отражением неэффективного гемопоэза и лишь у небольшого числа пациентов связана с аплазией кроветворения [10–15]. В развитии цитопении при МДС также может играть определенную роль наличие в клетках других вирусов. При иммуногистохимических исследованиях трепанатов костного мозга в мегакариоцитах, лимфоидных клетках, клетках эритроидного и гранулоцитарного ростков выявляется вирус Эпштейна–Барра, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса 1 и 2 типа [18].

Заключение

Ретроспективный анализ течения онкогематологических заболеваний у перенесших ОЛБ, позволил обнаружить у всех больных задолго до установления диагноза изменения в картине периферической крови. К сожалению, у 5 больных, пострадавших во время аварии на ЧАЭС, они не были расценены как показания для исследования состояния костномозгового кроветворения. В связи с этим заболевания выявлялись и начинали лечиться на поздней стадии.

Надо отметить, что, как было указано выше, неглубокие преходящие цитопенические состояния обнаруживаются у 10,5–22,7 % больных, перенесших ОЛБ. Учитывая, что риск развития МДС и лейкозов в отдаленные сроки среди больных, перенесших ОЛБ, очень высок, план обследования в случае повторного выявления изменений в картине периферической крови должен обязательно включать цитологическое, гистологическое и цитогенетическое исследования костного мозга.

Для цитирования: Суворова Л.А., Галстян И.А., Надежина Н.М., Нугис В.Ю., Козлова М.Г., Андрианова И.Е., Мальцев В.Н., Мороз Б.Б. Особенности формирования онкогематологических заболеваний в отдаленные сроки после перенесенной острой лучевой болезни // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 5. С. 20–27.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-20-27

Characters of Oncohematological Disease Formation in Long Terms after Acute Radiation Sickness

**L.A. Suvorova, I.A. Galstian, N.M. Nadejina, V.Yu. Nugis, M.G. Kozlova,
I.E. Andrianova, V.N. Maltsev, B.B. Moroz**

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia. E-mail: igitalstyan@rambler.ru

L.A. Suvorova – Leading Researcher, Dr. Sci. Med.; I.A. Galstian – Head of Lab., Assoc. Prof., Dr. Sci. Med.; N.M. Nadejina – Leading Researcher, PhD Med.; V.Yu. Nugis – Head of Lab., Dr. Sci. Biol.; M.G. Kozlova – Researcher; I.E. Andrianova – Leading Researcher, Dr. Sci. Med.; V.N. Mal'tsev – Leading Researcher, Prof., Dr. Sci. Med.; B.B. Moroz – Head of Lab., Academician of RAS

Abstract

Purpose: To clarify the frequency, nosological forms, the timing of development and the features of the clinical course of developed oncohematological diseases on the basis of a retrospective analysis of the results of long-term follow-up of patients who underwent acute radiation syndrome (ARS).

Material and methods: An analysis of clinical histories from archives of A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of 157 patients who underwent ARS of varying severity, and some scientific publications. Various oncohematological diseases developed in the long-term period in 8 patients with ARS I–III severity: in 5 patients – myelodysplastic syndromes (MDS), in 2 – chronic myeloid leukemia (CML) and in 1 – acute myelomonoblastic leukemia (OMML).

Results: The excess absolute risk of developing MDS and leukemia in the group is 7.2×10^{-4} man-years/Gy. All patients underwent relatively uniform irradiation. MDS developed in 5 patients who underwent ARS as a result of a single acute gamma-beta- and gamma-neutron irradiation at doses of 1.2–5.0 Gy. Nosological forms of MDS: with unilinear dysplasia, with multilinear dysplasia (2 cases), with ringed sideroblasts, with excess blasts. The latency period lasted from 3 to 31 years. Age at the time of irradiation was 28–55 years. CML, Ph-positive form, was detected in 2 patients. Doses of gamma-beta-radiation were 2.0 and 4.3 Gy. Age of patients at the time of irradiation was 22 and 25 years. Diseases developed 3 and 15 years after the undergone ARS and were characterized by a long period of inactive phase (10 and 7 years), which resulted in a blast crisis. OMML in the patient, who suffered during the Chernobyl accident and since 1990 was observed in the URCRM, developed 11.8 years after irradiation at a dose of 3.0 Gy. An analysis of available clinical data makes it possible to question the diagnosis of acute leukemia, and to suppose that chronic myelomonocytic leukemia developed in this patient.

Conclusion: The obtained data indicate that chronic leukemia forms are characteristic for radiation leukemia, often with a long preceding cytopenic stage (MDS). An essential factor in the realization of the leukemogenic effect is the uniformity of the whole body exposure undoubtedly. In addition, it can't be ruled out that the carriage of hepatitis B and C viruses also played a role in the formation of MDS.

Key words: acute radiation syndrome, radiation leukemia, myelodysplastic syndrome, erythremia, chronic myeloid leukemia, acute myelomonoblastic leukemia, blast crisis, anemia, thrombocytopenia

Article received: 02.07.2018. Accepted for publication: 10.07.2019

REFERENCES

- Goldberg ED. Leukemia and radiation. Tomsk: Izd. Tomskogo universiteta; 1963. 72 p. (in Russian).
- Tsushima H, Iwanaga M, Miyazaki Y. Late effect of atomic bomb radiation on myeloid disorders: leukemia and myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.* 2012;95(3):232-8.
- Shigeto F, Hosokawa T, Inoue S. Cases of blood disease in people who survived the explosion of an atomic bomb. In: *The study of the consequences of nuclear explosions.* Moscow: Medicina; 1964. P. 231-93. (in Russian).
- Lapteva-Popova M.S. Changes in blood in chronic radiation sickness (experimental data). *Medical Radiology.* 1958;3(2):53-60. (in Russian).
- Epidemiological studies of radiation and cancer. Annex A. UN General Assembly 54 session. 2006. 350 p. (in Russian).
- Klimenko VI, Lubarec TE, Kovalenko A.N., Djagil IS, Klimenko SV. Refractory anemia with ringed sideroblasts in a patient who underwent an acute radiation sickness of the III stage as a result of the Chernobyl NPP accident. *Hematology and Transfusiology.* 1999;44(3):45-6. (in Russian).
- Bebeshko VG, Kovalenko AN, Belyi DA. Acute radiation syndrome and its consequences (based on 15-year observation of the health of people affected by the Chernobyl catastrophe). Ternopol: TGMU, Ukrmedkniga; 2006. 434 p. (in Russian).
- Gluzman DE, Scljarenko LM, Ivanivskaya TS et al. New WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemias (version of 2016 y.). *Oncology.* 2016; 3(18): 184-91. (in Russian).
- Sokolov VV, Gribova IA. Hematologic indices of a healthy person. Moscow: Medicina; 1972. 104 p. (in Russian).
- Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Rep. 12, Part 1. Cancer: 1950–1990. *Rad. Res.* 1996;146(1):1-27.
- Frank GA, Ivashkin VT, Lukina EA, Sijsoeva EP, Horoshko ND, Cvetaeva NV, et al. Hepatitis C virus in blood cells and bone marrow with unclear hematological syndromes. *Hematology and transfusiology.* 2000;45(5):13-7. (in Russian).
- De Almeida AJ, Campos-de-Magalht M, de Melo Marc OP, Brandão-Mello CE, Okawa ME, de Oliveira RV, et al. Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study. *Ann. Hematol.* 2004;83(7):434-40.
- Medina J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Review article: hepatitis C virus-related extra-hepatic disease aetiopathogenesis and management. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004;20(2):129-41.
- Arjamkina OL. Hematologic parallels in chronic viral hepatitis B and C. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2005;(8):47-51. (in Russian).
- Mihajlova EA, Jadrinskaja VN, Savchenko VG. Aplastic anemia and viral hepatitis (post-hepatic aplastic anemia). *Therapeutic Archive.* 1999;71(7):64-9. (in Russian).
- Nugis VYu, Galstian IA, Suvorova LA, Nadejina NM, Davtian AA, Nikitina VA, et al. The case of acute leukemia in an emergency irradiated patient with an identified cytogenetic clones in the bone marrow. *Hematology and Transfusiology.* 2017;62(2):90-5. (in Russian).
- Kotenko KV, Bushmanov AY, Nugis VYu, Domracheva EV, Olshanskiya JuV, Dudochkina NE, Kozlova MG. Cytogenetic methods for estimation of mutagenic activity of ionizing radiation. *Bioprotection and Biosafety.* 2011;3(2): 24-30. (in Russian).
- Kaplanskaja LF, Glasko EN. Algorithm for trepanobiopsies of the bone marrow in myelodysplastic syndromes. *Archive of Pathology.* 2014;76(1):50-6. (in Russian).

For citation: Suvorova LA, Galstian IA, Nadejina NM, Nugis VYu, Kozlova MG, Andrianova IE, Maltsev VN, Moroz BB. Characters of Oncohematological Disease Formation in Long Terms after Acute Radiation Sickness. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(5):20-7. (in Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-5-20-27