

В.Ю. Соловьев, Е.А. Гудков

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ОСТРЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ НА РАННЕМ ЭТАПЕ

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

Контактное лицо: Владимир Юрьевич Соловьев, e-mail: soloviev.fmbc@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование прогностической ценности информации о концентрациях нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови пострадавших в радиационных авариях в первые (со 2 по 9) сутки после облучения для прогноза степени тяжести острого радиационного поражения.

Материал и методы: Используются данные о пострadiационной динамике концентраций лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС 1986 г. из базы данных по острым лучевым поражениям человека ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. В качестве метода исследования применен корреляционный анализ.

Результаты: Вследствие того, что в период со 2-го по 9-й день после облучения концентрация лимфоцитов в периферической крови существенно не меняется, а концентрация нейтрофилов имеет стойкую тенденцию к снижению в диапазоне доз более 2 Гр, в дополнение к широко распространенному лимфоцитарному тесту предложены другие операционные характеристики для анализа зависимости от дозы: средняя относительная скорость снижения концентраций нейтрофилов (нейтрофильный тест) и отношение концентраций нейтрофилов к лимфоцитам (Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NLR-тест) в периферической крови. Исследованы результаты изолированного и комбинированного использования предложенных тестов. В качестве анализируемых параметров рассмотрены средняя концентрация лимфоцитов на 2–4 сут после облучения и средние относительные скорости убывания концентраций нейтрофилов и соотношения концентраций нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) в периферической крови пострадавших. Оценки показывают, что в диапазоне доз до 8 Гр при изолированном использовании тестов наибольшей точностью обладает нейтрофильный тест ($\sigma = 1,16$ Гр) по сравнению с лимфоцитарным тестом ($\sigma = 1,42$ Гр) и NLR-тестом ($\sigma = 1,31$ Гр). Предложен алгоритм использования т.н. комбинированного теста, представляющего собой функциональную суперпозицию данных о пострadiационной динамике концентрации лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови в период со 2 по 9 дни после облучения, дающий более высокую точности прогноза оценки дозы ($\sigma = 0,9$ Гр).

Заключение: Комбинированный тест обладает более высокой прогностической ценностью при оценке степени тяжести острого радиационного поражения по сравнению с изолированными лимфоцитарным, нейтрофильным и NLR-тестами.

Ключевые слова: радиационная авария, ионизирующее излучение, дозиметрия, острая лучевая болезнь, лимфоциты, нейтрофилы

Для цитирования: Соловьев В.Ю., Гудков Е.А. Использование результатов гематологических тестов для прогнозирования степени тяжести острых лучевых поражений на раннем этапе // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 3. С. 26–29. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-26-29

V.Yu. Soloviev, E.A. Gudkov

Application of Hematological Test Results for Severity Assessment of Acute Radiation Injury on Early Stages

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

Contact person: V.Yu. Soloviev, e-mail: soloviev.fmbc@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: Investigation of the predictive value of information on the concentrations of neutrophils and lymphocytes in the peripheral blood of victims of radiation accidents in the first days (2 to 9) after exposure to predict the severity of acute radiation injury.

Material and methods: Data on the post-radiation dynamics of the concentrations of lymphocytes and neutrophils in the peripheral blood of victims of the accident at the Chernobyl nuclear power plant in 1986 from the database on acute radiation injuries to humans of the A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center was used. Correlation analysis was used as a research method.

Results: Due to the fact that in the period from the 2nd to the 9th day after irradiation, the concentration of lymphocytes in the peripheral blood does not change significantly, and the concentration of neutrophils has a persistent tendency to decrease in the dose range of more than 2 Gy, in addition to the widespread lymphocyte test, operative characteristics for dose-response analysis such as average relative rates of decline in neutrophil concentrations (neutrophil test) and the ratio of neutrophil to lymphocyte concentrations (NLR test) in peripheral blood were proposed. The results of the isolated use of the proposed tests are investigated. The analyzed parameters were the average concentration of lymphocytes on days 2–4 after irradiation and the average relative rates of decrease in the concentration of neutrophils and the ratio of the concentrations of neutrophils to lymphocytes (NLR) in the peripheral blood of the victims. Estimates show that the neutrophil test ($\sigma = 1.16$ Gy) has the highest accuracy in the dose range up to 8 Gy with the isolated use of tests compared to the lymphocyte test ($\sigma = 1.42$ Gy) and the NLR test ($\sigma = 1.31$ Gy). An algorithm for using the so-called combined test, which is a functional superposition of data on the post-radiation dynamics of the concentration of lymphocytes and neutrophils in peripheral blood in the period from 2 to 9 days after irradiation, which gives a higher predictive accuracy of the dose estimate ($\sigma = 0.9$ Gy).

Conclusion: The proposed combined test has a higher predictive value in assessing the severity of acute radiation injury compared with the use of isolated lymphocytic, neutrophilic and NLR tests in clinical practice.

Keywords: radiation accident, ionizing radiation, radiation dosimetry, acute radiation syndrome, lymphocytes, neutrophils

For citation: Soloviev VYu, Gudkov EA. Application of Hematological Test Results for Severity Assessment of Acute Radiation Injury on Early Stages. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(3):26–29. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-3-26-29

Введение

При радиационных инцидентах с большим числом пострадавших при отсутствии индивидуальных дозиметров в первые часы после инцидента практически единственным источником информации о степени тяжести радиационного поражения является информация об условиях облучения и времени развития рвоты [1, 2]. В последующие дни прогноз может быть уточнен с использованием других клинических признаков радиационного поражения, в частности, данных о пострadiaционной динамике изменения концентрации лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови.

Методы ранней диагностики степени тяжести острой лучевой болезни (ОЛБ) имеют меньшую точность по сравнению с технически сложными методами клинкорadiологического обследования, доступными только в специализированных медицинских центрах. Тем не менее, при необходимости постановки диагноза для большого числа пострадавших в условиях крупномасштабных радиационных аварий и ограниченности клинкорadiологических ресурсов подобные методы могут быть значимым источником информации о степени тяжести радиационного поражения.

Лимфоцитарный тест, благодаря его относительной простоте, доступности и информативности получил наиболее широкое использование в наборе методов биологической дозиметрии [1, 3–5]. Достаточно хорошо известно, что после кратковременного острого облучения средняя концентрация лимфоцитов в периферической крови после резкого уменьшения в первые сутки остается более-менее постоянной в течение последующих нескольких суток [6]. Значимая корреляция между дозой облучения и средней концентрацией лимфоцитов в периферической крови в первые дни после облучения позволяет использовать данные стандартного гематологического анализа для оценки степени тяжести ОЛБ. В то же время, пострadiaционная динамика нейтрофилов периферической крови после характерного нейтрофильного выброса в первые двое суток после облучения имеет стойкую тенденцию к снижению на 2–9 сут, т.н. первичное опустошение. Естественно, в этот интервал времени из-за примерного постоянства концентрации лимфоцитов отношение концентраций нейтрофилов к лимфоцитам (т.н. NLR-отношение) также снижается [7].

Данное исследование посвящено разработке инновационного комплексного подхода к оценке степени тяжести лучевого поражения, сочетающего в себе совокупное использование данных о концентрации лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови в ранний период после облучения с целью повышения точности прогноза.

Материал и методы

Данные ежедневных гематологических анализов для исследования взяты из базы данных по острым лучевым поражениям человека ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России [6]. В качестве метода исследования применен корреляционный анализ. В исследование включены клинкорadiометрические данные о пострадавших при аварии на ЧАЭС 1986 г. (96 чел), из них с дозой облучения, не превышающей 8 Гр, – 80 чел.

Результаты и обсуждение

Рассмотрим отдельно динамику изменения концентрации нейтрофилов в периферической крови после облучения на примере нескольких пациентов № 1098 (2,0 Гр), № 1054 (3,6 Гр), № 1005 (5,2 Гр) и № 1022 (7,1 Гр) [6], рис. 1. Из данного примера можно отметить, что скорость убывания концентрации нейтрофилов более-менее постоянна на участке пострadiaционной динамики, соответствующем 2–9 сут после облучения. В связи с этим определенный практический интерес представляет исследование корреляции с дозой средней скорости изменения концентрации в период т.н. первичного опустошения пула нейтрофилов в периферической крови [6].

Переходя к относительным единицам, можно рассматривать среднюю относительную скорость изменения концентрации нейтрофилов и соотношение концентраций нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) в одной и той же шкале. Так, в формализованном выражении (1), переход к относительным единицам убывания величины X (концентрация нейтрофилов $C_{neur} \cdot 10^9$ кл/л, для нейтрофильного теста либо параметр $NLR = C_{neur} / C_{lymph}$ для NLR-теста) во временном интервале со 2-го по 9-е сут после облучения представляется как

$$X' = -\frac{a}{X(t_0)}, \quad (1)$$

где t_0 – день первого измерения величины X на рассматриваемом временном участке; $X(t_0)$ – значение величины X в момент времени t_0 ; a – коэффициент наклона, определяющийся методом наименьших квадратов (2):

$$a = \frac{N \cdot \sum X(t_i) \cdot t_i - \sum X(t_i) \cdot \sum t_i}{N \cdot \sum t_i^2 - (\sum t_i)^2}, \quad t_i = t_0 \dots t_n, \quad (2)$$

где t_n – день последнего измерения величины X на рассматриваемом временном участке¹, $N = t_n - t_0 + 1$ – число измерений в заданном временном диапазоне.

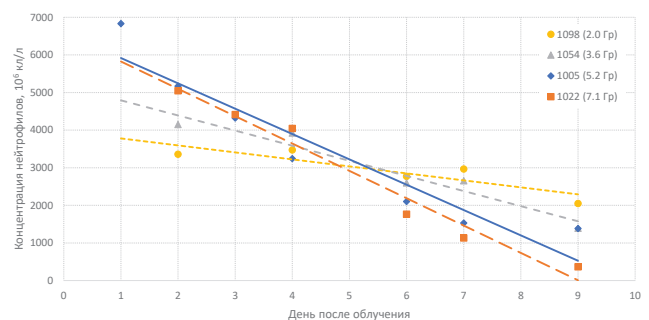


Рис. 1. Пострадиационная динамика концентрации нейтрофилов в периферической крови в первые дни после облучения (на примере пострадавших при аварии на ЧАЭС 1986 г., №№ 1005, 1022, 1054, 1098 [6]). Маркерами показаны истинные данные, линиями – наблюдаемый тренд

Fig. 1. Post-irradiation dynamics of the concentration of neutrophils in peripheral blood in the first days after irradiation (example given is data on 1986 Chernobyl accident victims, patients №№ 1005, 1022, 1054 [6]). Markers show the real data, and lines show the linear approximation

¹ В большинстве случаев для рассматриваемого материала t_0, t_n соответствуют границам участка, т.е. $t_0 = 2$ и $t_n = 9$.

Рассматривая корреляционную зависимость дозы, оцененной кариологическим методом, от средних относительных скоростей убывания концентрации нейтрофилов в периферической крови и показателя NLR (рис. 2, 3, соответственно), можно использовать модельную аппроксимацию зависимости линейной функцией.

На практике не всегда имеется возможность наблюдать за пострадавшими в течение нескольких дней после облучения, и использование нейтрофильного и NLR-теста проблематично из-за существенного уменьшения точности прогноза всего лишь по данным двух или нескольких точек в диапазоне 2–9 дней после облучения. Однако если пациент находится в стационаре и анализы крови берутся ежедневно, то использование информации по динамике концентрации нейтрофилов в периферической крови оказывается более результативным по сравнению с лимфоцитарным тестом. Более того, наличие такой информации дает возможность её использования вместе с данными о концентрациях лимфоцитов в рамках т.н. комбинированного теста с целью повышения точности диагноза.

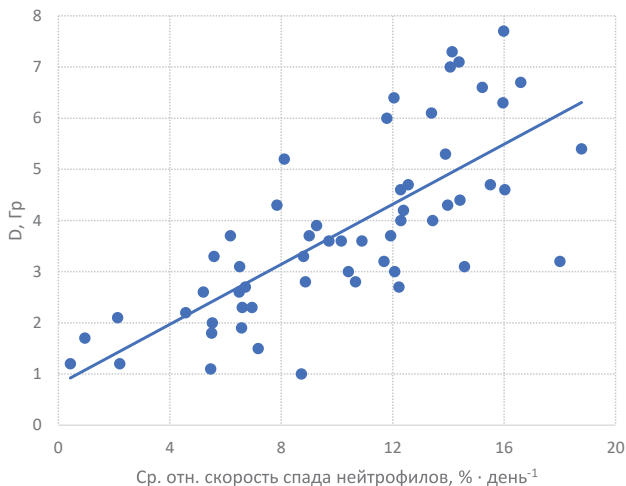


Рис. 2. Корреляция между кариологической дозой и средней относительной скоростью спада концентрации нейтрофилов в периферической крови для контингента пострадавших при аварии на ЧАЭС 1986 г.

Fig. 2. Correlation between the cariologic dose and the mean relative peripheral blood neutrophil concentration decline rate for 1986 Chernobyl accident victims dataset

В табл. 1 приведены критериальные значения рассмотренных изолированных тестов для выделения группы с диагнозом ОЛБ тяжелой и крайне тяжелой степени

Таблица 1

Критериальные значения параметров для выделения пострадавших с III-IV степенью тяжести ОЛБ ($D > 4$ Гр)
 Criterial values of parameters for the classification of patients with III-IV ARS severity degree ($D > 4$ Gy)

Параметр	Критериальное значение	Чувствительность	Специфичность
Средняя концентрация лимфоцитов за 2–4 сут, 10^9 кл/л	0,47	58 %	83 %
Средняя относительная скорость уменьшения концентрации нейтрофилов, $\% \cdot \text{день}^{-1}$	10,9 %	85 %	86 %
Средняя относительная скорость уменьшения NLR, $\% \cdot \text{день}^{-1}$	11,8 %	73 %	83 %

($D > 4$ Гр) и оценка чувствительности и специфичности в данной точке отсечки по данным анализа пострадавших при ЧАЭС 1986 г. В качестве исследуемого параметра для лимфоцитарного теста взят показатель средней за 2–4 сут после облучения концентрации лимфоцитов как имеющий наилучшую корреляцию с дозой для данного контингента пострадавших.

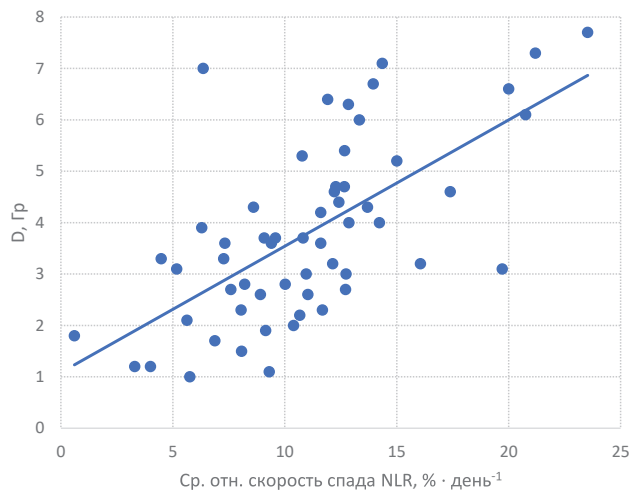


Рис. 3. Корреляция между кариологической дозой и средней относительной скоростью спада отношения концентраций нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) периферической крови для контингента пострадавших при аварии на ЧАЭС 1986 г.

Fig. 3. Correlation between the cariologic dose and the mean relative peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) decline rate for 1986 Chernobyl accident victims dataset

Решая обратную задачу (прогнозирование дозы по значению рассматриваемого параметра) можно отметить, что в диапазоне доз до 8 Гр наилучшая корреляция с дозой ($R^2 = 0,55$) наблюдается для нейтрофильного теста по сравнению с лимфоцитарным ($R^2 = 0,32$) и NLR-тестом ($R^2 = 0,42$). В то же время, можно рассмотреть возможность использования комбинированного теста для оценки дозы, например, в виде выражения (3):

$$D_{comb} = k_0 + k_1 C_{lymph,2-4} + k_2 NLR' + k_3 C'_{neur} \quad (3)$$

где $C_{lymph,2-4}$ – средняя концентрация лимфоцитов на 2–4 сутки после облучения, 10^9 кл/л; NLR' , C'_{neur} – средняя относительная скорость спада показателя NLR , $\% \cdot \text{день}^{-1}$, и концентрации нейтрофилов C_{neur} , $\% \cdot \text{день}^{-1}$, соответственно, полученные из формулы (1); k_0, k_1, k_2, k_3 – коэффициенты.

При значениях коэффициентов в формуле (3) $k_0 = 3,03, k_1 = -3,66, k_2 = 0,065, k_3 = 0,214$, в диапазоне доз до 8 Гр корреляция с дозой оказывается существенно более значимой ($R^2 = 0,73$) по сравнению с изолированными тестами.

На рис. 4 приведена область разброса прогностических значений оценки дозы с помощью предложенного комбинированного метода относительно кариологической дозы для диапазона доз до 8 Гр. Среднеквадратическая ошибка прогноза дозы для комбинированного теста составляет $\sigma = 0,9$ Гр, тогда как при изолированном применении тестов наблюдается большее отклонение от кариологической дозы: $\sigma = 1,42$ Гр для лимфоцитарного теста, $\sigma = 1,16$ Гр для нейтрофильного и $\sigma = 1,31$ Гр для NLR-теста. Кроме этого, изолированные лимфоцитарный и NLR-тесты имеют выраженную тенденцию давать завышенный прогноз в диапазоне доз до 3 Гр, и наоборот, занижение прогнозируемой дозы в диапазоне доз выше 5 Гр.

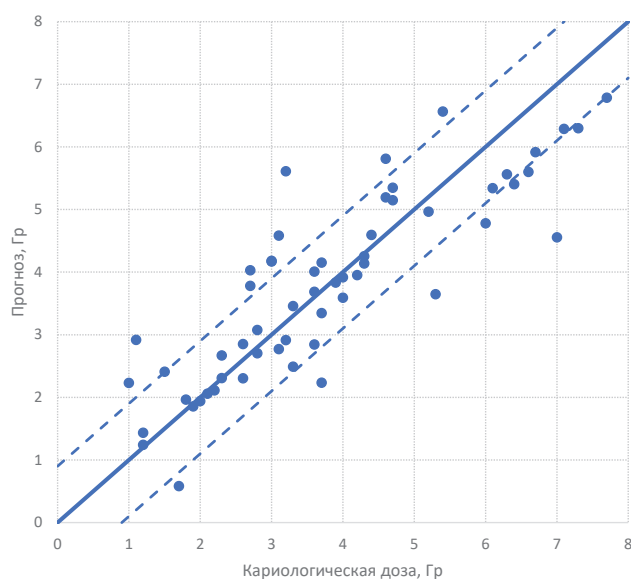


Рис. 4. Область разброса прогностических значений оценки дозы с помощью предложенного комбинированного метода относительно кариологической дозы. Сплошная диагональная линия соответствует «идеальному» прогнозу, штриховые линии – отклонение в $\pm\sigma$ ($\sigma = 0,9$ Гр)

Fig. 4. Deviation of the dose values estimated with the proposed combined method from the cariologic dose values. Solid diagonal line represents the “perfect” dose estimate, and dashed lines show the $\pm\sigma$ interval ($\sigma = 0,9$ Gy)

Заключение

На материале данных ежедневных гематологических анализов пострадавших в радиационной аварии на ЧАЭС 1986 г. из базы данных по острым лучевым поражениям человека ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России рассмотрены вопросы прогностической ценности ранних гематологических предикторов облучения: лимфоцитарного, гранулоцитарного и NLR-тестов при их изолированном и комбинированном использовании. В качестве анализируемых параметров рассмотрены средняя концентрация лимфоцитов на 2–4 сут после облучения и средние относительные скорости убывания концентраций нейтрофилов и соотношения концентраций нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) в периферической крови пострадавших.

В диапазоне доз до 8 Гр при изолированном использовании тестов наибольшей точностью обладает нейтрофильный тест ($\sigma = 1,16$ Гр) по сравнению с лимфоцитарным тестом ($\sigma = 1,42$ Гр) и NLR-тестом ($\sigma = 1,31$ Гр). Применение комбинированного теста позволяет добиться более высокой точности прогноза ($\sigma = 0,9$ Гр), что указывает на его более высокие прогностические возможности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Радиационные поражения человека // Радиационная медицина / Под ред. Ильина Л.А. М.: ИздАТ, 2001. Т.2. 432 с.
2. Соловьев В.Ю., Самойлов А.С., Лебедев А.О. и др. Использование информации о времени развития рвоты при первичной сортировке пострадавших в радиационных авариях // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2021. № 1. С. 14–21. DOI: 10.25016/2541-7487-2021-0-1-14-21
3. Goans R.E., Holloway E.C., Berger M.E., Ricks R.C. Early Dose Assessment in Criticality Accidents // Health physics. 2001. V.81, No. 4. P. 446-449. DOI: 10.1097/00004032-200110000-00009.
4. Parker D.D., Parker J.C. Estimating Radiation Dose from Time to Emesis and Lymphocyte Depletion // Health Physics. 2007. V.93, No. 6. P. 701-704. DOI: 10.1097/01.HP.0000275289.45882.29.
5. Koenig K.L., Goans R.E., Hatchett R.J., et al. Medical Treatment of Radiological Casualties: Current Concepts // Annals of Emergency Medicine. 2005. V.45, No. 6. P. 643-652. DOI:10.1016/j.annemergmed.2005.01.020.
6. Acute Radiation Syndrome. Atlas. Eds. Samoilov A.S., Soloviev V.Yu. M.: SRC-FMBC, 2019. 232 p.
7. Goans R.E., Iddins C.J. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Triage Tool in Criticality Accidents // Health Physics. 2021. V.120, No. 4. P. 410-416. DOI: 10.1097/HP.0000000000001342.

REFERENCES

1. Radiation Injuries of Man. *Radiatsionnaya Meditsina = Radiation Medicine*. Ed. Ilin L.A. Moscow, IZDAT Publ., 2001. V.2. 432 p. (In Russian).
2. Soloviev V.Yu., Samoilov A.S., Lebedev A.O., et al. Application of Time to Emesis Data for Primary Triage of Radiation Accident Victims. *Mediko-Biologicheskiye i Sotsialno-Psikholo-gicheskiye Problemy Bezopasnosti v Chrezvychaynykh Situat-siyakh = Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2021;1:14-7. DOI: 10.25016/2541-7487-2021-0-1-14-21 (In Russian).
3. Goans R.E., Holloway E.C., Berger M.E., Ricks R.C. Early Dose Assessment in Criticality Accidents. *Health Physics*. 2001;81;4:446-449. DOI: 10.1097/00004032-200110000-00009.
4. Parker D.D., Parker J.C. Estimating Radiation Dose from Time to Emesis and Lymphocyte Depletion. *Health Physics*. 2007;93;6:701-704. DOI: 10.1097/01.HP.0000275289.45882.29.
5. Koenig K.L., Goans R.E., Hatchett R.J. et al. Medical Treatment of Radiological Casualties: Current Concepts. *Annals of Emergency Medicine*. 2005;45;6:643-652. DOI:10.1016/j.annemergmed.2005.01.020.
6. Acute Radiation Syndrome. Atlas. Eds. Samoilov A.S., Soloviev V.Yu. M.: SRC-FMBC, 2019. 232 p.
7. Goans R.E., Iddins C.J. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Triage Tool in Criticality Accidents. *Health Physics*. 2021;120;4:410-416. DOI: 10.1097/HP.0000000000001342.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 17.01.2022. **Принята к публикации:** 15.03.2022.

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: 17.01.2022. **Accepted for publication:** 15.03.2022.