

И.А. Галстян, А.Ю. Бушманов, М.В. Кончаловский, А.С. Кретов, В.Ю. Нугис,
Н.А. Метляева, Ф.С. Торубаров, В.В. Кореньков, А.А. Давтян, Д.А. Дубовой

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОЙ НЕДЕЛИ ПРИ КОМБИНИРОВАННЫХ РАДИАЦИОННО-МЕХАНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ

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

Контактное лицо: Ирина Алексеевна Галстян, e-mail: igoalstyan@rambler.ru

РЕФЕРАТ

В течение длительного времени внимание исследователей, изучающих комбинированные радиационно-механические поражения (КРМП) было сосредоточено на изучении отдельных синдромов, развивающихся в рамках этой нозологии: механической травмы и острой лучевой болезни. Для диагностики и оценки степени тяжести каждого синдрома рекомендуются тесты, применяемые при изолированных поражениях. Однако можно предположить, что в отношении биодозиметрии лучевого поражения результаты тестов, основанных на подсчете количества различных клеток периферической крови у исходно здорового человека и у травмированного больного, пережившего тяжелое кровотечение, будут неодинаковы. Соответственно, будет различаться оценка степени тяжести развивающейся острой лучевой болезни.

В настоящей работе на основании литературных данных рассмотрена динамика абсолютного количества лимфоцитов у больных с множественными механическими травмами и возможность прогнозирования степени тяжести развивающегося лучевого поражения при КРМП с использованием лимфоцитарного теста, результаты которого оцениваются в течение первой недели после облучения.

Результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют, что тяжелые и множественные травмы, начиная от первых часов и в течение первой недели наблюдения, характеризуются нестабильностью количества лимфоцитов в периферической крови со значительной абсолютной лимфопенией в первые сутки. Показано, что глубина лимфопении и скорость восстановления количества лимфоцитов до нормальных величин зависит от степени тяжести травмы. Кроме того, углубление лимфопении вызывают и неотложные лечебные мероприятия, являющиеся стандартными при оказании медицинской помощи при тяжелой травме с кровопотерей: массивная инфузионная терапия и назначение кортикостероидов.

Таким образом, использование лимфоцитарного теста при КРМП для оценки дозы облучения без учёта значимости перенесенной травмы будет приводить к ложному утяжелению степени развивающегося острого лучевого поражения, а также к отсутствию дифференциации между последствиями действия лучевых и нелучевых факторов, и, следовательно, к ошибкам в тактике ведения больных.

Ключевые слова: комбинированные радиационно-механические поражения, острая лучевая болезнь, биодозиметрия, лимфоциты, лимфоцитарный тест

Для цитирования: Галстян И.А., Бушманов А.Ю., Кончаловский М.В., Кретов А.С., Нугис В.Ю., Метляева Н.А., Торубаров Ф.С., Кореньков В.В., Давтян А.А., Дубовой Д.А. Особенности динамики лимфоцитов периферической крови в течение первой недели при комбинированных радиационно-механических поражениях // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2023. Т. 68. № 1. С. 34–40. DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-34-40

I.A. Galstian, A.Yu. Bushmanov, M.V. Konchalovsky, V.Yu. Nugis,
N.A. Metlyayeva, F.S. Torubarov, V.V. Korenkov, A.A. Davtian, D.A. Dubovoy

Features of the Dynamics of the Peripheral Blood Lymphocytes during the First Week in Combined Radiation-Mechanical Lesions

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

Contact person: I.A. Galstian, e-mail: igoalstyan@rambler.ru

ABSTRACT

For a long time, the attention of researchers studying combined radiation-mechanical injuries (CRMI) has been focused on the study of individual syndromes: mechanical trauma and acute radiation syndrome. To diagnose and assess the severity of each syndrome, tests used for isolated injuries are recommended. However, the results of tests based on counting the number of different peripheral blood cells in an initially healthy person and in an injured patient who has experienced severe bleeding will be different. Accordingly, the assessment of the severity of developing acute radiation disease these patients will differ.

The possibility of predicting the severity of developing radiation injury in CRMI using a lymphatic test during the first week after exposure is also being evaluated. In this report, based on the literature data, the dynamics of the absolute number of lymphocytes in patients with multiple mechanical injuries is considered.

The results of numerous clinical and experimental studies indicate that severe and multiple injuries, starting from the first hours and during the first week of observation, are characterized by instability of the number of lymphocytes in peripheral blood with significant absolute lymphopenia on the first day. It is shown that the depth of lymphopenia and the rate of recovery of the number of lymphocytes to normal values depends on the severity of the mechanical injury. In addition, the deepening of lymphopenia is also caused by urgent medical measures that are standard in the provision of medical care for severe trauma with blood loss: massive infusion therapy and the appointment of corticosteroids.

Thus, the use of a lymphocytic test in CRMI to assess the radiation dose without taking into account the significance of the trauma suffered will lead to a false prognosis of the degree of developing acute radiation damage, as well as to the lack of differentiation between the effects of radiation and non-radiation factors, and, consequently, to errors in patient management tactics.

Keywords: *combined radiation-mechanical lesions, acute radiation sickness, biodosimetry, lymphocytes, lymphocyte test*

For citation: Galstian IA, Bushmanov AY, Konchalovsky MV, Nugis VYu, Metlyayeva NA, Torubarov FS, Korenkov VV, Davtian AA, Dubovoy DA. Features of the Dynamics of the Peripheral Blood Lymphocytes during the First Week in Combined Radiation-Mechanical Lesions. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2023;68(1):34–40. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2023-68-1-34-40

Введение

Атомная бомбардировка Хиросимы и Нагасаки в августе 1945 г. была первым и, к счастью, в настоящее время единственным опытом военного применения ядерного оружия. Это событие продемонстрировало тяжесть и в большинстве случаев неблагоприятный прогноз комбинированных радиационно-механических (КРМП) и радиационно-термических поражений, развивавшихся у пострадавших, а также невозможность оказания адекватной медицинской помощи в условиях массового поступления пациентов и разрушенной вследствие бомбардировки медицинской инфраструктуры. Однако нестабильность политической обстановки и накопление ядерного оружия в современном мире заставляет возвращаться к этому опыту и продумывать возможности применения эффективных методов диагностики и лечения пораженных в подобных условиях.

Причиной появления КРМП могут быть ситуации с применением ядерного оружия, а также крупные аварии на АЭС и в хранилищах радиоактивных веществ, в том числе в связи с ядерным терроризмом, сопровождающиеся взрывами и пожарами. Характерными особенностями КРМП являются массовость, одновременность и быстрота возникновения [1–4].

От изолированных радиационных поражений комбинированные поражения отличаются следующие клинические особенности [1–4]:

1. Наличие у пострадавшего признаков двух или более этиологически разных патологий, сочетание симптомов которых дает своеобразную клиническую картину.
2. Преобладание в каждый данный конкретный момент клинических проявлений одного наиболее выраженного и тяжелого патологического процесса (ведущего компонента), вызванного воздействием одним из повливающих этиологических факторов, причём по мере течения комбинированного поражения значение ведущего компонента может меняться.
3. Наличие феномена взаимного отягощения синдромов, хотя оценка степени тяжести каждого из синдромов позволяет определить прогноз для жизни больного. При этом возникают сложности с выявлением эффектов каждой компоненты. Например, в отличие от изолированного лучевого воздействия при комбинированном поражении латентный период заполняется симптоматикой нелучевых повреждений. Важным диагностическим признаком комбинации нескольких поражений является несоответствие клинической симптоматики и общей тяжести состояния больного характеру и степени тяжести очевидных нелучевых травм [1–4].

В течение длительного времени внимание исследователей было сосредоточено на изучении отдельных синдромов в рамках КРМП. В учебных пособиях, посвященных этому вопросу, традиционно лучевой синдром и травма рассматриваются отдельно друг от друга, и для диагностики и оценки степени тяжести каждого состо-

яния рекомендуются тесты, применяемые при изолированных поражениях [1]. Однако можно предположить, что в отношении биодозиметрии лучевого поражения результаты тестов, основанных на подсчете количества различных клеток периферической крови у исходно здорового человека и у травмированного больного, пережившего тяжелое кровотечение, будут неодинаковы.

В настоящей работе на основании литературных данных рассматривается динамика абсолютного количества лимфоцитов у больных с множественными травмами и возможность прогнозирования степени тяжести развивающегося лучевого поражения при КРМП с использованием лимфоцитарного теста, результаты которого оцениваются в течение первой недели после облучения.

Изучать состояние системы кроветворения при травме возможно двумя путями: 1) при моделировании травмы в эксперименте на животных и 2) на основании клинических наблюдений. Во втором случае очень сложно подобрать клинический материал, однородный по ряду параметров (тяжести и локализации травматических повреждений, возрасту больных и др.), в ряде случаев непросто согласовать временные интервалы для забора крови, пунктата костного мозга и др. При экспериментальных исследованиях эти задачи решаются достаточно легко, но естественным образом возникает проблема переноса полученных данных на человеческий организм. Однако именно экспериментальные данные отличаются полнотой изучения динамики процесса и его мельчайших деталей.

Используя результаты экспериментов, необходимо помнить о разных типах кроветворения у различных животных. Кроветворение собаки отличается высоким нейтрофильным резервом и по своим реакциям приближено к человеческому [5]. У мышей и крупного рогатого скота наблюдается лимфоидный тип кроветворения с низким гранулоцитарным резервом, и количество лимфоцитов у них выше, чем у человека [5, 6].

В то же время при изучении клинического материала с оценкой динамики концентрации лимфоцитов также необходимо учитывать, что у пациентов моложе 14 лет имеется широкая вариация количества этих клеток [7].

Динамика показателей кроветворной системы в ближайшие сроки после травмы/стресса по данным исследований на животных

Любые физические травматические повреждения сопровождаются острой или кратковременной стрессорной реакцией, которая вызывает быстрое и значительное перераспределение иммунных клеток между различными компартментами организма. Стресс-индуцированное перераспределение лейкоцитов является фундаментальным ответом, который направляет субпопуляции лейкоцитов к определенным органам-мишеням и значительно повышает скорость, эффективность и регуляцию иммунного ответа. Лимфоциты являются главными клеточными компонентами гуморальной и клеточно-медиаторной систем, включают Т-клетки, В-клетки и естественные киллеры (НК-клетки).

Самые ранние изменения концентраций зрелоклеточных элементов крови в эксперименте на крысах продемонстрировали Dhabhar F.S. et al [8]. В данной работе стресс провоцировался путём ограничения свободы животных в течение 2, 4, 6, 30 и 120 мин и в значительной степени имел психологический характер. Наблюдалась следующая динамика количества лейкоцитов в периферической крови в зависимости от длительности стресса. По сравнению с исходным уровнем до стрессового состояния их количество увеличилось через 6 мин ($p < 0,05$), затем вернулось к исходному уровню через 15 мин и продолжало снижаться, достигая своего самого низкого уровня через 2 ч ($p < 0,01$). По сравнению с указанным пиковым значением концентрация лейкоцитов во все остальные отрезки времени была значительно ниже ($p < 0,05$). Количество моноцитов осталось сопоставимым с первоначальным уровнем до 30 мин, а затем начало снижаться, достигнув самого низкого уровня через 2 ч, однако эти изменения не были статистически значимыми. По сравнению с исходным состоянием количество нейтрофилов увеличилось через 6 мин, оставалось на этом уровне до 30 мин, продолжило увеличиваться в виде тенденции через 60 мин ($p = 0,07$) и достигало своего самого высокого уровня через 2 ч ($p < 0,05$). Число лимфоцитов, наоборот, возросло через 6 мин ($p < 0,05$), уменьшилось до базовой линии через 15 мин и продолжало снижаться до наименьшего уровня через 2 ч ($p < 0,001$). По сравнению с пиком на 6 мин количество лимфоцитов во все остальные сроки было существенно ниже ($p < 0,05$). Так как кроветворение у крыс относится к лимфоидному типу то, понятно, что динамика общего числа лейкоцитов отражает динамику количества лимфоцитов в периферической крови.

Кратковременное постстрессовое увеличение лейкоцитов отражает мобилизацию клеток в кровь из определенных компартментов (например, маргинального пула в кровотоке, селезенки, костного мозга, легких, лимфатических узлов). Напротив, снижение числа лейкоцитов представляет собой транспорт клеток из крови в органы-мишени, такие как кожа [9] и легкие [10], места иммунной активации [11–14] или обратно в исходные области, из которых клетки были первоначально мобилизованы [15, 16]. После прекращения действия стрессорного фактора те специализированные группы лейкоцитов, которые демонстрировали стресс-индуцированное снижение своего числа, в течение 3 ч возвращались к своим базовым уровням.

Динамика концентрации лимфоцитов в периферической крови и ряде других органов при моделировании политравмы (травма и геморрагический шок) была изучена на лабораторных мышах. Снижение числа лимфоцитов через 6 ч после начала эксперимента было продемонстрировано в крови и лёгких, но не выявлялось в таких компартментах лимфоидных органов, как селезенка и костный мозг, причём в селезенке количество лимфоцитов оставалось на прежнем уровне, а в костном мозге увеличивалось, по-видимому, за счет пролиферации. Через 24 ч количество лимфоцитов в селезенке уменьшалось, а в костном мозге оставалось выше исходного уровня [17]. В крови же концентрация лимфоцитов возвращалась к норме.

Показано, что глубокая лимфопения возникает между 2 и 6 ч после травмы при использовании мышинной модели. При персистенции через 48 ч лимфопения может быть связана с развитием полиорганной недостаточности и увеличением смертности [17].

Изучение состояния кроветворной системы у 11 спонтанно травмированных собак позволило обнаружить в

пунктате костного мозга через одни сутки после травмы увеличение в 1,6 раза по сравнению с физиологической нормой количества миелокариоцитов, с последующим снижением к 3-м сут и повторное увеличение к 5–7-м сут. Миелобластный росток в первые сутки был сужен за счет уменьшения количества палочкоядерных нейтрофилов. На 3-и сут выявлено значительное сокращение содержания сегментоядерных нейтрофилов, по-видимому, за счет выброса этих клеточных элементов в периферическую кровь. На 5-е и 7-е сут отмечалось увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов при сохраняющемся снижении ниже физиологического уровня содержания сегментоядерных форм. Количество лимфоцитов было уменьшено в первые сутки после травмы. К 5-м сут их количество увеличилось в 1,6 раз. Одновременно отмечалось постепенное увеличение количества эозинофилов и базофилов. Содержание моноцитов превышало физиологическую норму в первые сутки после травмы, в дальнейшем их количество снижалось [18].

Изменения показателей костномозгового кроветворения отразились и на показателях периферической крови. В первые сутки после травмы отмечалось уменьшение концентрации лейкоцитов по сравнению с референсными значениями практически в 2 раза. На третьи сутки наблюдения появилась тенденция к увеличению количества лейкоцитов, на 7-е сут этот показатель достиг нормальной величины. Концентрация лимфоцитов снижалась в 1-е сут, наиболее низкий уровень был достигнут на 3-и сут, а к 5-м сут началось повышение этого показателя [18].

Динамика показателей периферической крови у больных с множественными травмами

К моменту поступления больного в стационар периферическая кровь успевает отреагировать на полученную тяжелую травму. Увеличивается выход лейкоцитов из депо (костный мозг и селезенка), происходит активация маргинального пула лейкоцитов. В течение последующих 4 сут наблюдается снижение концентрации лейкоцитов за счет ухода их в ткани и гибели. С 5-х сут начинается выход новой генерации лейкоцитов из костного мозга, что приводит к увеличению их количества в периферической крови. До 5-х сут в лейкоцитарной формуле преобладают нейтрофилы. При неосложненном течении травматической болезни к 7–10 сут количество лейкоцитов возвращается к норме, если же развиваются гнойные осложнения, то происходит дальнейшее увеличение их количества с нейтрофильным сдвигом влево [19].

Иммунный и воспалительный ответ на травму был проанализирован у 89 взрослых пациентов с травмой (средний возраст 41 год, диапазон 18–90 лет, 75 мужчин) со средней оценкой тяжести травмы – 24 балла (шкала оценки – ISS, диапазон 9–66 баллов), у которых образцы крови были взяты в течение 1 часа после травмы (среднее время – 42 мин, диапазон 17–60 мин). В течение нескольких минут после травмы наблюдался лейкоцитоз и повышенный уровень сывороточных про- и противовоспалительных цитокинов. В основе немедленного (в течение нескольких минут после травмы) лейкоцитоза лежало значительное повышение количества моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, причем лимфоцитоз был обусловлен значительным увеличением абсолютного количества В-клеток, NK-клеток, NKT-клеток и CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток. Через 4–12 и 48–72 ч сохранялись нейтрофилез и моноцитоз, количество лимфоцитов было снижено [20].

При наблюдении Dong X. et al в течение первых 7 дней 917 пациентов с травмой различной степени тя-

жести у больных с более тяжелым поражением также отмечалось увеличение количества нейтрофилов и моноцитов при уменьшении количества лимфоцитов. В первый день после травмы у всех больных выявлялась абсолютная лимфопения. Увеличение количества лимфоцитов до нижней границы референсного интервала при легкой травме отмечалось к третьему дню наблюдения. При более тяжелой травме это увеличение происходило только к седьмому дню. При этом абсолютное количество лимфоцитов на третий и седьмой день при более тяжелой травме оставалось более низким, чем при легкой травме [21].

Анализ динамики абсолютного количества лимфоцитов у больных с травмой в течение первой недели наблюдения в зависимости от того, развивался или нет у них сепсис в более поздние сроки, продемонстрировал, что при отсутствии этого осложнения к 7-му дню после травмы абсолютное количество лимфоцитов возвращалось к норме. У тех больных, у которых в дальнейшем сепсис развился, в конце первой недели наблюдения сохранялась абсолютная лимфопения [21].

Несколько другие данные были приведены в работе [22]. Все пациенты (31 человек) имели нормальный уровень лимфоцитов периферической крови в течение 2 ч после травмы. К 24-ому ч этот показатель снизился ниже нормы только у тех пациентов, у которых в последствии развился синдром мультиорганной дисфункции, а разница стала более выраженной к 48-ому ч и сохранялась до 7-ого дня (окончание ежедневного взятия крови). Кроме того, пациенты с тяжелой лимфопенией через 48 ч ($\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) имели смертность 45 % по сравнению с 6 % у пациентов с количеством лимфоцитов выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Jo S. et al попытались использовать показатели лимфоцитов сразу при поступлении в госпиталь для оценки риска внутрибольничной смертности при дорожной травме у 488 чел. Из них 43 (8,8 %) пациента умерли в госпитале. Лимфоцитарный показатель для группы выживших – $1,8 \times 10^9/\text{л}$ ($1,2\text{--}2,8 \times 10^9/\text{л}$), для умерших – $3,4 \times 10^9/\text{л}$ ($2,0\text{--}5,4 \times 10^9/\text{л}$) [23].

Ke R.-T. et al также изучали концентрации клеточных элементов крови у 2854 больных по прибытии в отделение неотложной помощи [24]. У умерших в дальнейшем пациентов при поступлении так же как и в предыдущих исследованиях был достоверно более высокий уровень лимфоцитов ($2,458 \pm 1,940 \times 10^9/\text{л}$ против $1,971 \pm 1,453 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), чем у выживших. Более высокая концентрация лимфоцитов по данным регрессионного анализа рассматривалась как значимый фактор риска смертности у взрослых пациентов с травмой. Исследование раннего ответа мобилизации лейкоцитов при кровопотере показало, что относительный лейкоцитоз вызывался центральной гиповолемией [25]. Таким образом, более высокий уровень лимфоцитов также должен быть связан с быстрым развитием гиповолемии. Соответственно борьба с гиповолемией при травме, предусматривающая раннюю и интенсивную инфузионную и трансфузионную терапию на месте аварии, имеющую важное значение для выживания тяжелораненых пациентов, также приводит к снижению абсолютного количества лимфоцитов в крови.

Кроме того, существует общее влияние раннего гормонального лечения на количество лимфоцитов крови ($p < 0,0001$). По сравнению с группой, леченной без введения гормональных препаратов, при назначении адреналина ($p < 0,05$) и гидрокортизона ($p < 0,05$) среднее количество лимфоцитов было снижено. При использовании гидрокортизона концентрации лимфоцитов были значительно ниже, чем при назначении адреналина ($p < 0,05$), то есть гидрокортизон индуцировал более глубо-

кую лимфопению, чем адреналин. Эти препараты или их сочетания значительно снижали количество лимфоцитов в крови ($p < 0,05$) [8].

Kim N.Y. et al изучали прогностическую ценность гематологических параметров при поступлении в стационар для прогнозирования смертности в течение одного года пациентов, перенесших экстренную эвакуацию эпидуральной или субдуральной гематомы. Из 200 пациентов 102 (51 %) умерли в течение 1 года после экстренной операции. Среднее количество лимфоцитов составило $2,8 \pm 2,0 \times 10^9/\text{л}$ в группе выживших, а в группе умерших в течение 1 года оно было выше – $3,5 \pm 2,4 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$).

В исследовании Petrone A.V. et al была изучена динамика относительного количества лимфоцитов и нейтрофилов после черепномозговой травмы (ЧМТ) в зависимости от тяжести и времени после повреждения. Они обнаружили, что у пациентов с тяжелой ЧМТ в период времени от 0 до 6 ч и до 24 ч после травмы было более высокое относительное количество лимфоцитов и более низкое нейтрофилов, чем у пациентов с легкой ЧМТ. Через 48 ч после ЧМТ количество лимфоцитов уменьшилось и было отмечено увеличение количества нейтрофилов [27].

Таким образом, анализ литературных данных демонстрирует, что при различных травмах в большинстве наблюдений отмечается снижение количества лимфоцитов крови в первые дни после повреждения, обусловленное перераспределением их в различных иммунокомпетентных органах, разведением крови при массивной инфузионной терапии и частым (если не обязательным) применением глюкокортикоидных препаратов и адреналина в первые часы после поступления в стационар. Само наличие лимфопении имеет определённое прогностическое значение.

Динамика лимфоцитов периферической крови при изолированной острой лучевой болезни

Вопрос биологической индикации дозы облучения особенно в первые дни после воздействия (в течение первичной реакции и латентного периода) важен при прогнозировании степени тяжести развивающейся острой лучевой болезни (ОЛБ) и ее исхода.

В первые 18–24 ч после облучения особое значение имеет глубина абсолютной лимфоцитопении в периферической крови, а её стойкость или нарастание в течение первых трёх суток указывает на тяжесть развивающегося заболевания [28]. На основании данных, полученных при оказании медицинской помощи десяткам больных ОЛБ, составлены диагностические таблицы, позволяющие ориентировочно при помощи лимфоцитарного теста оценить дозу в первые часы/дни после облучения (табл. 1 и 2).

Также были рассчитаны ежедневные зависимости доза – эффект для абсолютного количества лимфоцитов периферической крови в первые с 0-го по 9-ый дни после облучения. Однако индивидуальная ошибка оценки дозы при использовании соответствующих уравнений оказалась довольно большой и равнялась $\pm 2,5\text{--}3,0$ Гр. Правда, её удалось уменьшить до $\pm 1,0\text{--}1,5$ Гр, когда стали использовать среднее количество лимфоцитов с 4-го по 7(8)-ой день включительно или минимальный уровень лимфоцитов с 1-го по 8-ой день после радиационного воздействия [29, 30].

Кроме того, для удобства лечащих врачей, А.Е. Барановым на основе приведенных выше данных были подготовлены соответствующие таблицы, позволяющие оценивать дозу общего относительно равномерного

Таблица 1

Абсолютная лимфоцитопения через 18–24 ч после общего гамма-, гамма-нейтронного облучения большой мощности [28]

Absolute lymphocytopenia 18–24 hours after general gamma-, gamma-neutron irradiation of high power [28]

Степень тяжести костномозгового синдрома	Число лимфоцитов в периферической крови, $1 \times 10^9/\text{л}$
0 (облучения скорее всего не было)	Более 1,00
I (доза облучения 1–2 Гр)	1,00–0,75
II (доза облучения 2–4 Гр)	0,75–0,50
III (доза облучения 4–6 Гр)	0,5–0,25
IV (доза облучения более 6 Гр)	Менее 0,25

Таблица 2

Глубина абсолютной лимфоцитопении на 1–6 сут после облучения (по [1])

The depth of absolute lymphocytopenia on 1–6 days after irradiation (according to [1])

Степень тяжести ОЛБ (доза, Гр)	Число лимфоцитов в периферической крови ($1 \times 10^9/\text{л}$) на	
	1 сут	2–6 сут
Легкая (1–2)	0,75–1	Больше 1
Средняя (2–4)	0,5–0,75	0,5–1
Тяжелая (4–6)	0,25–0,5	0,1–0,4
Крайне тяжелая (больше 6)	0,1–0,25	Меньше 0,1

го гамма-облучения по количеству лимфоцитов периферической крови в каждый из первых 9 дней после воздействия, по среднему числу лимфоцитов с 4-го по 7-ой день и по минимальному уровню лимфоцитов в период с 1-го по 8-ой день после относительно равномерного гамма-облучения [30]. Также именуются так называемые стандартные дозовые кривые динамики количества лимфоцитов периферической крови для случаев относительно равномерного гамма-облучения, охватывающие период до 60 сут после воздействия в дозах 1,0; 2,0; 4,0 и 6,0 Гр. Визуально на них можно выделить фазу относительно быстрого снижения в первые 6–7 дней, приобретающее затем более пологий характер примерно до 20–22 сут с последующим (преимущественно неполным) восстановлением к 35-ым сут [29, 31]. Правда, описанные закономерности были получены в «дочернобыльский» период. Материал пациентов, пострадавших при указанной аварии, показал более сложную картину пострадиационной динамики количества лимфоцитов с выявленной зависимостью от мощности дозы [29]. Одним из существенных отличий также являлась меньшая степень лимфоцитопении в течение первых 10 сут после облучения у чернобыльских пациентов, чем это было ранее установлено. Есть вероятность, что это также связано с имевшим место на Чернобыльской АЭС пролонгированием воздействия и фракционированием полученных доз при ликвидационных работах в первые послеаварийные сроки.

Таким образом, несмотря на определённые вариации, следует признать, что абсолютное количество лим-

фоцитов – важный ранний прогностический показатель, указывающий на степень тяжести развивающегося изолированного лучевого поражения.

Заключение

Легеза В.И. и др. предполагают возможность использования динамики абсолютного количества лимфоцитов периферической крови в течение первой недели после облучения в качестве важного прогностического признака, указывающего на степень тяжести собственно лучевого поражения, развивающегося в рамках КРМП [1]. Однако приведенные выше литературные данные об изменениях количества лимфоцитов при травме позволяют предположить, что лимфоцитарный тест имеет ограниченное прогностическое значение при ОЛБ в рамках КРМП.

Действительно, тяжелые и множественные травмы, начиная от первых часов и в течение первой недели наблюдения характеризуются нестабильностью количества лимфоцитов в периферической крови со значительной абсолютной лимфоцитопенией в первые сутки. Показано, что глубина лимфоцитопении и скорость восстановления количества лимфоцитов до нормальных величин зависит от степени тяжести травмы. Кроме того, углубление лимфоцитопении вызывают и неотложные лечебные мероприятия, являющиеся стандартными при оказании медицинской помощи при тяжелой травме с кровопотерей: массивная инфузионная терапия, назначение кортикостероидов и адреналина. Таким образом, использование лимфоцитарного теста при КРМП для оценки дозы облучения без разумного учёта значимости перенесенной травмы будет приводить к ложному утяжелению степени развивающегося острого лучевого поражения и к отсутствию дифференциации между последствиями действия лучевых и нелучевых факторов, а также к ошибкам в тактике ведения больных.

Детальное изучение течения травматической болезни с механическими повреждениями различной локализации позволяет предположить, что для прогнозирования степени развивающегося при КРМП лучевого поражения в ранние сроки многие принятые в радиационной медицине методы биологической дозиметрии не всегда пригодны. Наряду с ограниченной применимостью лимфоцитарного теста для прогнозирования степени тяжести острого лучевого поражения при КРМП в случае травм головы симптоматика первичной реакции на облучение также может терять свою эвристическую ценность.

По-видимому, единственным надежным методом (золотым стандартом) определения средней дозы общего облучения при КРМП остается цитогенетический метод. Совместное его использование с оценкой локальной дозы по величине ЭПР-сигнала в эмали зуба также имело бы важное значение. Однако эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Легеза В.И., Гребенюк А.Н., Бояринцев В.В. Комбинированные радиационные поражения и их компоненты. СПб.: Фолиант, 2015. 215 с.
2. Хоруженко А.Ф. Комбинированные радиационные поражения при чрезвычайных ситуациях мирного и военного времени // Стратегия гражданской защиты: проблемы и исследования. 2014. Т.4, № 1. С. 310–323.
3. Легеза В.И., Тимошевский А.А., Гребенюк А.Н. Комбинированные радиационные поражения // Медицинская сестра. 2017. № 2. С. 18–21.
4. Хромов Б.М. Комбинированные лучевые поражения. Л.: Медгиз, 1959. 344 с.
5. Wood R.D. Leukogram Abnormalities in Animals. URL: <https://www.msdsvetmanual.com/circulatory-system/leukocyte-disorders/physiology-of-leukocytes-in-animals> (Access 04.07.2022).
6. Spellingwimmer T., Zipperle J., Jafarmadar M., Osuchowski M.F., Drechsler S. Comparison of Post-Traumatic Changes in Circulating and Bone Marrow Leukocytes between BALB.c and CD-1 Mouse Strains // PLOS ONE. 2019. V.4, No. 9. P. e0222594. DOI: 10.1371/journal.pone.0222594 (Access 04.07.2022).

7. Soulaïman E.S., Datal D., Al-Batool T.R., Walaa H., Niyazi I., Al-Ykzan H., Hussam A.S., Moufid D. Cohort Retrospective Study the Neutrophil to Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of Outcomes at the Presentation of the Multi-Trauma Patient International // International Journal of Emergency Medicine. 2020. No. 13. P. 5. DOI: 10.1186/s12245-020-0266-3.
8. Dhabhar F.S., Malarkey W.B., Neri E., McEwen B.S. Stress-Induced Redistribution of Immune Cells - From Barracks to Boulevards to Battlefields: A Tale of Three Hormones - Curt Richter Award Winner // Psychoneuroendocrinology. 2012. V.37, No. 9. P. 1345-1368. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.05.008.
9. Dhabhar F.S., McEwen B.S. Stress-Induced Enhancement of Antigen-Specific Cell-Mediated Immunity // J. Immunology. 1996. V.156, No. 7. P. 2608–2615.
10. Kradin R., Rodberg G., Zhao L.H., Leary C. Epinephrine Yields Translocation of Lymphocytes to the Lung // Exp. Mol. Pathol. 2001. V.70, No. 1. P. 1–6. DOI: 10.1006/exmp.2000.2342.
11. Dhabhar F.S., McEwen B.S. Acute Stress Enhances While Chronic Stress Suppresses Immune Function in Vivo: A Potential Role for Leukocyte Trafficking // Brain Behav Immun. 1997. V.11, No. 4. P. 286–306. DOI: 10.1006/brbi.1997.0508.
12. Dhabhar F.S., McEwen B.S. Bidirectional Effects of Stress and Glucocorticoid Hormones on Immune Function: Possible Explanations for Paradoxical Observations // Psychoneuroimmunology / Eds. Ader R., Felten D.L., Cohen N. San Diego: Academic Press, 2001. P. 301–338.
13. Viswanathan K., Daugherty C., Dhabhar F.S. Stress as an Endogenous Adjuvant: Augmentation of the Immunization Phase of Cell-Mediated Immunity // International Immunology. 2005. V.17, No. 8. P. 1059–1069. DOI: 10.1093/intimm/dxh286.
14. Viswanathan K., Dhabhar F.S. Stress-Induced Enhancement of Leukocyte Trafficking into Sites of Surgery or Immune Activation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. V.102, No. 16. P. 5808–5813. DOI: 10.1073/pnas.0501650102.
15. Dhabhar F.S. Stress-Induced Enhancement of Cell-Mediated Immunity // Annals of the New York Academy of Sciences. 1998. No. 840. P. 359–372. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09575.x.
16. Stefanski V., Peschel A., Reber S. Social Stress Affects Migration of Blood T Cells into Lymphoid Organs // J. Neuroimmunology. 2003. V.138, No. 1-2. P. 17–24. DOI: 10.1016/s0165-5728(03)00076-6.
17. Manson J., Hoffman R., Chen S., Ramadan M.H., Billiar T.R. Innate-Like Lymphocytes Are Immediate Participants in the Hyper-Acute Immune Response to Trauma and Hemorrhagic Shock // Frontiers in Immunology. 2019. No. 10. P. 1501. DOI: 10/3389/fimmu.2019.01501.
18. Ватников Ю.А. Характеристика кроветворения при множественных травмах у собак // Ветеринарная патология. 2012. № 4. С. 45-48.
19. Устьянцева И.М. Лабораторная диагностика при политравме // Врач скорой помощи. 2019. № 1. С. 26-39.
20. Hazeldine J., Naumann D.N., Toman E., Davies D., Bishop R.B., Su Z., et al. Prehospital Immune Responses and Development of Multiple Organ Dysfunction Syndrome Following Traumatic Injury: A Prospective Cohort Study // PLOS Med. 2017. V.14, No. 7. P. e1002338. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002338.
21. Dong X., Wang C., Lu S., Bai X., Li Z. The Trajectory of Alterations in Immune-Cell Counts in Severe-Trauma Patients is Related to the Later Occurrence of Sepsis and Mortality: Retrospective Study of 917 Cases // Frontiers in Immunology. 2021. No. 11. P. 603353. DOI: 10.3389/fimmu.2020.603353.
22. Manson J., Cole E., De'Ath H.D., Vulliamy P., Meier U., Pennington D., Brohi K. Early Changes Within the Lymphocyte Population Are Associated with the Development of Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Trauma Patients // Critical Care. 2016. No. 20. P. 176. DOI 10.1186/s13054-016-1341-2.
23. Jo S., Jeong T., Lee J.B., Jin Y., Yoon J., Park B. The Prognostic Value of Platelet-to-Lymphocyte Ratio on in-Hospital Mortality in Admitted Adult Traffic Accident Patients // PLoS ONE. 2020. V.15, No. 6. P. e0233838. DOI: 10.1371/journal.pone.0233838.
24. Ke R.-T., Rau C.-S., Hsieh T.-M., Chou S.-E., Su W.-T., Hsu S.-Y., et al. Association of Platelets and White Blood Cells Subtypes with Trauma Patients' Mortality Outcome in the Intensive Care Unit Healthcare // Healthcare. 2021. No. 9. P. 42. DOI: 10.3390/healthcare9080942.
25. Helmond van N., Jonson B.D., Curry T.B., Cap A.P., Convertino V.A., Joyner M.J. White Blood Cell Concentrations During Lower Body Negative Pressure and Blood Loss in Humans // Exp. Physiol. 2016. V.101, No. 10. P. 1265-1275. DOI: 10.1113/EP085952.
26. Kim N.Y., Lim J., Lee S., Kim K., Hong J.H., Chun D.-H. Hematological Factors Predicting Mortality in Patients with Traumatic Epidural or Subdural Hematoma Undergoing Emergency Surgical Evacuation // Medicine. 2020. No. 99. P. 37(e22074). DOI: 10.1097/MD.00000000000022074.
27. Petrone A.B., Gionis V., Giersch R., Barr T.L. Immune Biomarkers for the Diagnosis of Mild Traumatic Brain Injury // NeuroRehabilitation. 2017. V.40, No. 4. P. 501–508. DOI: 10.3233/NRE-171437.
28. Селидовкин Г.Д. Прогноз тяжести ОЛБ по ранним клиническим проявлениям // Радиационная медицина: Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Т.2 / Под ред. Ильина Л.А. М.: ИздАТ, 2001. С. 214-218.
29. Баранов А.Е., Кончаловский М.В. Оценка дозы облучения и прогнозирование тяжести костномозгового синдрома по динамике гематологических показателей // Радиационная медицина: Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Т.2 / Под ред. Ильина Л.А. М.: ИздАТ, 2001. С. 218-239.
30. Баранов А.Е. Острая лучевая болезнь: биологическая дозиметрия, ранняя диагностика и лечение, исходы и отдаленные последствия // Радиационные поражения человека / Под ред. Бушманова А.Ю., Ревы В.Д. М.: Слово. 2001. С. 53-84.
31. Груздев Г.П. Острый радиационный костномозговой синдром. М.: Медицина, 1988. 144 с.

REFERENCES

1. Legeza V.I., Grebenyuk A.N., Boyarintsev V.V. *Kombinirovannyye Radiatsionnyye Porazheniya i ikh Komponenty* = Combined Radiation Damage and their Components. St. Petersburg, Foliant Publ., 2015. 215 p. (In Russ.).
2. Khoruzhenko A.F. Combined Radiation Damage in Emergency Situations of Peacetime and Wartime. *Strategiya Grazhdanskoj Zashchity: Problemy i Issledovaniya*. 2014;4;1:310-323 (In Russ.).
3. Legeza V.I., Timoshevskiy A.A., Grebenyuk A.N. Combined Radiation Damage. *Meditsinskaya Sestra*. 2017;2:18-21 (In Russ.).
4. Khromov B.M. *Kombinirovannyye Luchevyye Porazheniya* = Combined Radiation Injuries. Leningrad, Medgiz Publ., 1959. 344 p. (In Russ.).
5. Wood R.D. Leukogram Abnormalities in Animals. URL: <https://www.msdtvetmanual.com/circulatory-system/leukocyte-disorders/physiology-of-leukocytes-in-animals> (Access 04.07.2022).
6. Spenlingwimmer T., Zipperle J., Jafarmadar M., Osuchovski M.F., Drechsler S. Comparison of Post-Traumatic Changes in Circulating and Bone Marrow Leukocytes between BALB.c and CD-1 Mouse Strains. PLOS ONE. 2019;4;9:e0222594. DOI: 10.1371/journal.pone.0222594 (Access 04.07.2022).
7. Soulaïman E.S., Datal D., Al-Batool T.R., Walaa H., Niyazi I., Al-Ykzan H., Hussam A.S., Moufid D. Cohort Retrospective Study the Neutrophil to Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of Outcomes at the Presentation of the Multi-Trauma Patient International. International Journal of Emergency Medicine. 2020;13:5. DOI: 10.1186/s12245-020-0266-3.

8. Dhabhar F.S., Malarkey W.B., Neri E., McEwen B.S. Stress-Induced Redistribution of Immune Cells - From Barracks to Boulevards to Battlefields: A Tale of Three Hormones - Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37;9:1345-1368. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.05.008.
9. Dhabhar F.S., McEwen B.S. Stress-Induced Enhancement of Antigen-Specific Cell-Mediated Immunity. *J. Immunology*. 1996;156;7:2608-2615.
10. Kradin R., Rodberg G., Zhao L.H., Leary C. Epinephrine Yields Translocation of Lymphocytes to the Lung. *Exp. Mol. Pathol.* 2001;70;1:1-6. DOI: 10.1006/exmp.2000.2342.
11. Dhabhar F.S., McEwen B.S. Acute Stress Enhances While Chronic Stress Suppresses Immune Function in Vivo: A Potential Role for Leukocyte Trafficking. *Brain Behav Immun.* 1997;11;4:286-306. DOI: 10.1006/brbi.1997.0508.
12. Dhabhar F.S., McEwen B.S. Bidirectional Effects of Stress and Glucocorticoid Hormones on Immune Function: Possible Explanations for Paradoxical Observations. *Psychoneuroimmunology*. Eds. Ader R., Felten D.L., Cohen N. San Diego, Academic Press, 2001. P. 301-338.
13. Viswanathan K., Daugherty C., Dhabhar F.S. Stress as an Endogenous Adjuvant: Augmentation of the Immunization Phase of Cell-Mediated Immunity. *International Immunology*. 2005;17;8:1059-1069. DOI: 10.1093/intimm/dxh286.
14. Viswanathan K., Dhabhar F.S. Stress-Induced Enhancement of Leukocyte Trafficking into Sites of Surgery or Immune Activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102;16:5808-5813. DOI: 10.1073/pnas.0501650102.
15. Dhabhar F.S. Stress-Induced Enhancement of Cell-Mediated Immunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;840:359-372. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09575.x.
16. Stefanski V., Peschel A., Reber S. Social Stress Affects Migration of Blood T Cells into Lymphoid Organs. *J. Neuroimmunology*. 2003;138;1-2:17-24. DOI: 10.1016/s0165-5728(03)00076-6.
17. Manson J., Hoffman R., Chen S., Ramadan M.H., Billiar T.R. Innate-Like Lymphocytes Are Immediate Participants in the Hyper-Acute Immune Response to Trauma and Hemorrhagic Shock. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1501. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01501.
18. Vatnikov Yu.A. Characteristics of hematopoiesis in multiple injuries in dogs. *Veterinarnaya Patologiya = Veterinary Pathology*. 2012;4:45-48 (In Russ.).
19. Ustyantseva I.M. Laboratory Diagnostics for Polytrauma. *Vrach Skoroy Pomoshchi = Emergency Doctor*. 2019;1:26-39 (In Russ.).
20. Hazeldine J., Naumann D.N., Toman E., Davies D., Bishop R.B., Su Z., et al. Prehospital Immune Responses and Development of Multiple Organ Dysfunction Syndrome Following Traumatic Injury: A Prospective Cohort Study. *PLOS Med.* 2017;14;7:e1002338. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002338.
21. Dong X., Wang C., Lu S., Bai X., Li Z. The Trajectory of Alterations in Immune-Cell Counts in Severe-Trauma Patients is Related to the Later Occurrence of Sepsis and Mortality: Retrospective Study of 917 Cases. *Frontiers in Immunology*. 2021;11:603353. DOI: 10.3389/fimmu.2020.603353.
22. Manson J., Cole E., De'Ath H.D., Vulliamy P., Meier U., Pennington D., Brohi K. Early Changes Within the Lymphocyte Population Are Associated with the Development of Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Trauma Patients. *Critical Care*. 2016;20:176. DOI: 10.1186/s13054-016-1341-2.
23. Jo S., Jeong T., Lee J.B., Jin Y., Yoon J., Park B. The Prognostic Value of Platelet-to-Lymphocyte Ratio on in-Hospital Mortality in Admitted Adult Traffic Accident Patients. *PLoS ONE*. 2020;15;6:e0233838. DOI: 10.1371/journal.pone.0233838.
24. Ke R.-T., Rau C.-S., Hsieh T.-M., Chou S.-E., Su W.-T., Hsu S.-Y., et al. Association of Platelets and White Blood Cells Subtypes with Trauma Patients' Mortality Outcome in the Intensive Care Unit Healthcare. *Healthcare*. 2021;9:42. DOI: 10.3390/healthcare9080942.
25. Helmond van N., Jonson B.D., Curry T.B., Cap A.P., Convertino V.A., Joyner M.J. White Blood Cell Concentrations During Lower Body Negative Pressure and Blood Loss in Humans. *Exp. Physiol.* 2016;101;10:1265-1275. DOI: 10.1113/EP085952.
26. Kim N.Y., Lim J., Lee S., Kim K., Hong J.H., Chun D.-H. Hematological Factors Predicting Mortality in Patients with Traumatic Epidural or Subdural Hematoma Undergoing Emergency Surgical Evacuation. *Medicine*. 2020;99:37(e22074). DOI: 10.1097/MD.00000000000022074.
27. Petrone A.B., Gionis V., Giersch R., Barr T.L. Immune Biomarkers for the Diagnosis of Mild Traumatic Brain Injury. *NeuroRehabilitation*. 2017;40;4:501-508. DOI: 10.3233/NRE-171437.
28. Selidovkin G.D. Forecast of the Severity of the ARD for Early Clinical Manifestations. *Radiatsionnaya Meditsina = Radiation Medicine. Guide for Research Doctors and Health Care Organizers*. V.2. Ed. Ilyin L.A. Moscow, Izdat Publ., 2001. P. 214-218 (In Russ.).
29. Baranov A.Ye, Konchalovsky M.V. Assessment of Irradiation Dose and Forecasting of the Bone Marrow Syndrome Severity by the Dynamics of Hematological Indicators. *Radiatsionnaya Meditsina = Radiation Medicine. Guide for Research Doctors and Health Care Organizers*. V.2. Ed. Ilyin L.A. Moscow, Izdat Publ., 2001. P. 218-239 (In Russ.).
30. Baranov A.Ye. Acute Radiation Sickness: Biological Dosimetry, Early Diagnosis and Treatment, Outcomes and Long-Term Consequences. *Radiatsionnyye Porazheniya Cheloveka = Human Radiation Damage*. Eds. Bushmanov A.Yu., Reva V.D. Moscow, Slovo Publ., 2001. P. 53-84 (In Russ.).
31. Gruzdev G.P. *Ostryy Radiatsionnyy Kostnomozgovoy Sindrom = Acute Radiation Bone Marrow Syndrome*. Moscow, Meditsina Publ., 1988. 144 p. (In Russ.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.09.2022. Принята к публикации: 25.11.2022.

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: 20.09.2022. Accepted for publication: 25.11.2022.