

Результаты патоморфологического исследования кожно-мышечного лоскута у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения

Поровский Я.В., Недосеков В.В., Рыжов А.И., Тетенев Ф.Ф.

Results pathomorphologic study of musculocutaneous tissue samplings with people who subject to influence a little doses of ionizing radiation

Porovsky Ya.V., Nedosekov V.V., Ryzhov A.I., Tetenev F.F.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Поровский Я.В., Недосеков В.В., Рыжов А.И., Тетенев Ф.Ф.

Для изучения влияния малых доз ионизирующего излучения на микроциркуляторное русло (МЦР) проведена кожно-мышечная биопсия в области голени у 33 ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС и 7 сотрудников типового исследовательского ядерного реактора (ИЯР). Гистологической особенностью у ЛПА на Чернобыльской АЭС было наличие распространенного продуктивного панваскулита с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией сосудистой стенки и исходом в склероз в большинстве сосудов МЦР, периваскулярный склероз. Изменения сосудов у работников ИЯР нарастали по мере увеличения суммарных доз от продуктивного панваскулита с вовлечением от некоторых до большинства сосудов МЦР, формированием периваскулярного фиброза и периваскулярного склероза. Выявленные изменения могут иметь значение в регистрируемой соматической патологии.

Ключевые слова: малые дозы ионизирующего излучения, кожно-мышечная биопсия, васкулит.

To study the influence of small doses of ionizing radiation on microvasculature, the skin-muscular biopsy in the lower leg region was performed in 33 liquidators or clean-up workers at the Chernobyl Nuclear Power Plant and 7 workers of a typical research nuclear reactor (RNR). A histological feature in the liquidators was the presence of the disseminated productive panvasculitis with pronounced lymphocytary infiltration of the vessel wall and sclerosis outcome in most microvasculature vessels, perivascular sclerosis. Changes in vessels of RNR workers increased with the increase a total doses from productive panvasculitis with involvement from few to most microvasculature vessels, formation of perivascular fibrosis and perivascular sclerosis. The revealed changes may be significant in the observed somatic pathology.

Key words: small doses of ionizing radiation, skin-muscular biopsy, vasculitis.

УДК 616.592.7-001.28-018-091.8

Введение

Воспалительные изменения сосудов при воздействии ионизирующего излучения (ИИ) впервые приведены в классификации Л. Попова — васкулит, вызванный лучистой энергией [16]. В трудах других исследователей изменения сосудов рассматриваются как экзогенный васкулит [2], вторичный васкулит [14], «радиационная васкулопатия» [13]. Во всех упомянутых случаях изменения в сосудах наблюдались при высоких дозах облучения или у онкологических больных как осложнение лучевой терапии.

Анализ патолого-анатомических материалов, а также некоторых клинических данных показывает, что с

самого начала лучевой болезни формируются изменения в кровеносных сосудах, если удается предотвратить раннюю гибель облученного организма [5, 6]. Данные литературы также свидетельствуют о том, что наиболее грубые дефекты кровеносных сосудов развиваются после облучения высокими энергиями и быстрыми нейтронами [26] и повреждение сосудов может играть главную роль в большинстве, если не во всех формах отдаленных радиационных повреждений тканей [24].

Из экспериментальной радиационной ангиологии известно, что эндотелий является наиболее чувствительной структурой сосудистой стенки [4]. Ультраструктурные элементы цитопатологии эндотелиоци-

тов могут наблюдаться при дозах, значительно меньше необходимых для репродуктивной (некротической, происходящей в момент деления) или интерфазной (апоптотической, происходящей в первые часы после облучения) гибели клеток крови [3], в то время как радиочувствительность эндотелиальных клеток, оцененная по возникновению хромосомных aberrаций, сопоставима с таковой клеток крови [7]. На этом основана альтернативная (эпигеномная) теория соматических повреждающих эффектов малых доз ИИ [3]. Важным отличием считается то, что эндотелий относится к медленно обновляющимся тканям (пластические ткани F-типа) [25], в связи с чем ожидаемы проявления поздних радиационных нарушений сосудов [12].

Доказана идентичность изменений в сосудистом русле кожи и внутренних органов [17]. В связи с этим исследование сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) кожи является информативным и наиболее доступным для изучения системных сосудистых повреждений при воздействии малых доз ИИ.

Цель настоящей работы — морфологическое исследование МЦР в биоптатах кожно-мышечного лоскута лиц, подвергшихся воздействию малых доз ИИ.

Материал и методы

Проведено исследование 40 кожно-мышечных биоптатов, взятых у 33 ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС (мужчины в возрасте от 36 до 60 лет, средний возраст $(45,9 \pm 5,7)$ года) и

7 добровольцев — практически здоровых сотрудников типового исследовательского ядерного реактора (ИЯР) (4 мужчин и 3 женщины в возрасте от 31 до 56 лет, средний возраст $(41,4 \pm 2,4)$ года).

Обследованные ЛПА участвовали в 1986—1987 гг. в поставарийных работах на Чернобыльской АЭС в течение 1,5—4,5 мес (в среднем $(3,3 \pm 0,8)$ мес), паспортизированная доза их относительно кратковременного внешнего γ -облучения составила от 8,6 до 27,0 сЗв, в среднем $(14,3 \pm 1,4)$ сЗв. Дополнительным критерием включения ЛПА в исследование было отсутствие изменений в показателях периферической крови, удовлетворительное самочувствие и отсутствие каких-либо жалоб непосредственно после окончания работ. Обследованные работники ИЯР подвергались внешнему γ -облучению в диапазоне норм радиацион-

ной безопасности (НРБ-76/87), существовавших до 2000 г. Длительность работы на предприятии составила от 9 до 22 лет, в среднем $(17,3 \pm 1,1)$ года, суммарные дозы варьировали от 2,4 до 19,7 сЗв, в среднем $(7,8 \pm 1,2)$ сЗв. Для работников ИЯР преимущественным критерием включения в исследование являлось наличие полных индивидуальных дозиметрических данных и медицинских документов за весь период работы.

Взятый при биопсии материал фиксировался в 12%-м растворе нейтрального формалина, обезжиривался в спиртах возрастающей концентрации и заливался в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5—7 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксинном по ван Гизону, толуидиновым синим. Среди определяемых структурных сдвигов в системе гемомикроциркуляции выделяли собственно сосудистые и внесосудистые морфологические изменения [23]. Обращали внимание на тип воспалительной реакции, глубину поражения сосудистой стенки и калибр измененных сосудов, подсчитывали плотность инфильтрата в расчете на 1 мм^2 среза [19]. Под васкулитом понимали повреждение сосудистой стенки с ее инфильтрацией клеточными элементами [8]. Пролиферация эндотелия при отсутствии клеточной воспалительной реакции расценивалась как проявление пролиферативной васкулопатии [17]. При описании морфологической картины поражения сосудов воспалительного характера использовали более часто употребляемый термин «васкулит», эквивалентный термину «ангиит» [15].

Биопсия кожно-мышечного лоскута проводилась в 1996—2000 гг. при госпитализации больных в клинику пропедевтики внутренних болезней. Все пациенты в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека были уведомлены о целях и задачах исследования и дали информированное согласие на участие в нем. Исследования были согласованы с этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 615).

Результаты и обсуждение

В биоптатах 25 (75,7%) ЛПА выявлялись изменения стенки артериол, капилляров, обусловленные мононуклеарной инфильтрацией сосудов, утолщением за счет склероза, перивазальный склероз, что соответствовало морфологической картине продуктивного панваскулита. Среди клеток инфильтрата определялись преимущест-

венно лимфоциты, в единичных инфильтратах присутствовали макрофаги и плазмциты. Лимфоцитарная инфильтрация сосудистой стенки и периваскулярно в выраженной степени ($12,10 \pm 0,32$ в 1 мм^2) в гистологическом срезе встречалась в 8 (32,2%) биоптатах (рис. 1).

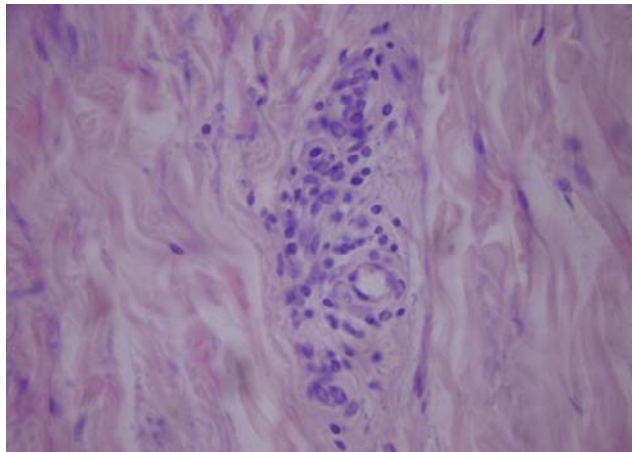


Рис. 1. Биоптат кожи голени ЛПА на Чернобыльской АЭС. Мужчина, 49 лет. Паспортизированная доза 14,1 сЗв. Выраженная мононуклеарная периваскулярная инфильтрация с вовлечением стенок артериол. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 100

Лимфоцитарный характер сосудистых инфильтратов отражает, вероятно, участие реакции гиперчувствительности замедленного типа в генезе воспалительного поражения сосудов. В 14 (56,0%) образцах наблюдалось распространенное (более 75,0%) поражение элементов микроциркуляторного русла с вовлечением в 11 (44,0%) случаях сосудов МЦР мышечной ткани. В 3 (12,0%) биоптатах наблюдалась облитерация просвета сосудов.

В биоптатах остальных 8 (24,3%) ЛПА в 3 (37,5%) случаях регистрировалась пролиферативная васкулопатия, в 2 (25,0%) случаях — перивазальная лимфоцитарная инфильтрация, в 1 (12,5%) — продуктивный васкулит без склероза стенки сосудов и в 2 (25,0%) — гиалиноз сосудистой стенки (рис. 2).

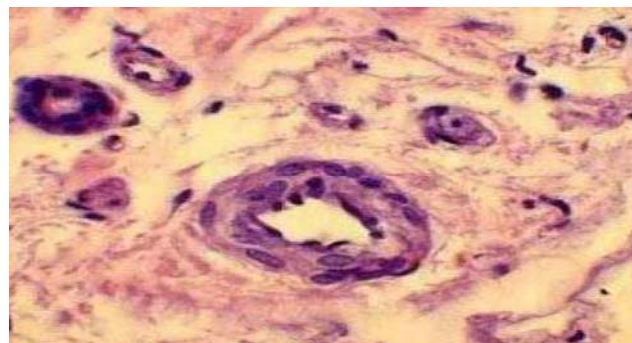


Рис. 2. Биоптат кожи голени ЛПА на Чернобыльской АЭС. Мужчина, 47 лет. Паспортизированная доза 13,6 сЗв. Проплиферация эндотелиоцитов, гиалиноз стенки сосудов. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 400

Очевидно, что реакции тканей на облучение зависят не только от мощности и дозы облучения. Они могут быть модифицированы различными биологическими факторами (антиоксиданты, простагландины, белки теплового шока, факторы роста и др.), а также являются генетически детерминированными [12].

В биоптатах работников ИЯР, получивших хроническое внешнее γ -облучение, выявлялись морфологические признаки продуктивного панваскулита с вовлечением

от некоторых (менее 25%) при минимальных дозах и экспозиции ИИ до многих (более 50%) и большинства (более 75%) элементов микроциркуляторного русла. При этом увеличение суммарных доз сопровождалось усилением лимфоцитарной ($5,34 \pm 0,13$ в 1 мм^2) инфильтрации стенок сосудов и большим количеством вовлеченных сосудов (более 75%).

При суммарных дозах 2,43 и 11,20 сЗв (за 8 и 15 лет работы на предприятии соответственно) отмечались признаки острого повреждения в виде плазматического пропитывания сосудистой стенки, мукоидная дезорганизация соединительной ткани.

При минимальных дозах (2,43; 3,10; 5,29 сЗв) и экспозиции ИИ (8, 9, 11 лет) отсутствовали существенные периваскулярные изменения в биоптатах работников ИЯР. Они отмечались при увеличении суммарных доз до 11,2 сЗв за 15 лет от обнаружения неравномерно выраженного периваскулярного фиброза до муфт периваскулярного склероза вокруг некоторых сосудов со сменой лимфоцитарного клеточного инфильтрата стенок сосуда на лимфогистиоцитарный в выраженной степени ($11,2 \pm 0,46$ в 1 мм^2) (при дозе 19,2 сЗв за 18 лет) (рис. 3).

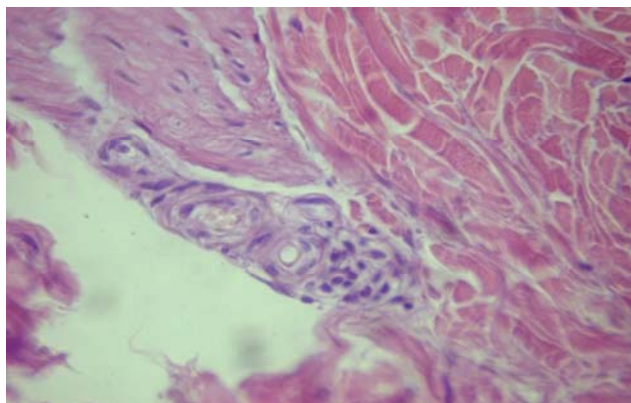


Рис. 3. Биоптат кожи голени работника ИРТ. Мужчина, 50 лет. Суммарная доза 19,2 сЗв. Периваскулярный склероз. Мононуклеарная инфильтрация. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. 250

Вероятно, эти изменения отражают хроническое рецидивирующее течение повреждения сосудистой стенки. У работника ИЯР с накопленной дозой 11,2 сЗв за 15 лет наряду с продуктивным панваскулитом имела место выраженная пролиферация эндотелия вплоть до резкого уменьшения просвета сосудов.

Особенностью хронического облучения является длительное воздействие ИИ, при котором эффекты повреждения клеточных структур (ядро, клеточная мембрана) и адаптивные процессы протекают параллельно. Соотношение процессов повреждения и адаптации в динамике хронического облучения в конечном счете определяет интегральный ответ ткани на радиационное воздействие [1]. В настоящем исследовании зафиксированы как процессы повреждения в виде альтерации эндотелиоцитов, плазматического пропитывания сосудистой стенки, мукоидного набухания, так и адаптивной реакции — пролиферации эндотелиоцитов, продуктивный васкулит и мононуклеарная инфильтрация сосудистой стенки с исходом в склероз.

В биоптатах ЛПА и работников ИЯР определялись периваскулярные инфильтраты вокруг придатков кожи (преимущественно волосяных фолликулов, концевых отделов потовых желез). Инфильтраты состояли преимущественно из лимфоцитов, плазматических клеток, фибробластов, редко встречались макрофаги и тучные клетки при отсутствии нейтрофилов.

В 31 биоптате (76,5%) ЛПА и работников ИЯР, т.е. в большинстве случаев, обнаружено набухание эндотелиоцитов, которое считается морфологическим эквивалентом эндотелиальной дисфункции при радиационном воздействии [4, 9].

В эксперименте установлено уменьшение эндотелийзависимых дилататорных реакций аорты крыс, подверженных воздействию низкоинтенсивного γ -излучения [10], при биомикроскопии брыжейки крыс — функциональные и структурные изменения сосудов МЦР [22].

По некоторым данным, имеющиеся единичные прижизненные морфологические исследования МЦР также свидетельствуют о поражении сосудов микроциркуляции при воздействии малых доз ИИ. В биоптатах кожи у ЛПА на Чернобыльской АЭС выявлено утолщение стенок и сужение просвета артериол и капилляров за счет пролиферации эндотелия [21], нарушения артериолярного и капиллярного звена сосудов МЦР с дистрофическими изменениями сосудистых стенок, приводящими к их выраженной денатурации [20]. Неинвазивное исследование капиллярного кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии в поверхностных тканях у лиц, подвергавшихся внешнему облучению в малых дозах, выявило функциональные нарушения при проведении холодной пробы в виде отсутствия прироста пиковой скорости и усредненной по времени максимальной скорости кровотока в сосудах МЦР [18].

Выводы

1. В исследованных биоптатах кожно-мышечного лоскута лиц, подверженных воздействию ИИ в малых дозах, основным морфологическим изменением является поражение сосудов в виде продуктивного васкулита с мононуклеарной инфильтрацией сосудистой стенки и альтеративные и пролиферативные изменения эндотелиоцитов.

2. Гистологической особенностью поражения у ЛПА на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде после относительно кратковременного внешнего γ -облучения (в среднем $(14,3 \pm 1,4)$ сЗв за $(3,3 \pm 0,8)$ мес) было наличие распространенного продуктивного панваскулита с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией стенки и исходом в склероз в большинстве сосудов МЦР.

3. Изменения сосудов у работников ИЯР при хроническом воздействии внешнего γ -облучения (от 2,4 до 19,7 сЗв, в среднем $(7,8 \pm 1,2)$ сЗв за $(17,3 \pm 1,1)$ года) регистрировались в диапазоне всех исследованных суммарных доз и нарастали по мере увеличения последних от продуктивного панваскулита до формиро-

вания периваскулярного фиброза и периваскулярного склероза.

4. Изменения сосудов микроциркуляторного русла у лиц, подверженных воздействию малых доз ИИ, выявлялись в биоптатах внешне не измененной кожи, что может свидетельствовать о системном характере их поражения.

Литература

1. *Аклеев А.В.* Реакции тканей на хроническое воздействие ионизирующего излучения // Радиационная биология. Радиационная экология. 2009. Т. 49, № 1. С. 5—20.
2. *Ашмарин Ю.Я.* Спорные вопросы проблемы васкулитов кожи // Вестн. дерматологии и венерологии. 1972. № 8. С. 14—20.
3. *Бычковская И.Б., Степанов Р.П., Кирик О.В.* Некоторые новые аспекты проблемы радиочувствительности малообновляющихся тканей // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2003. Т. 48, № 6. С. 5—17.
4. *Воробьев Е.Н., Степанов Р.П.* Ионизирующее излучение и кровеносные сосуды. М.: Энергоатомиздат, 1985. 296 с.
5. *Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д.* Лучевая болезнь человека. М., 1971. 384 с.
6. *Иванов А.Е., Куршакова Н.Н., Шиходыров В.В.* Патологическая анатомия лучевой болезни. М.: Медицина, 1981. 303 с.
7. *Иванов Ю.В.* К вопросу о влиянии ионизирующей радиации на репродуктивную способность эндотелия кровеносных сосудов // Радиобиология. 1970. Т. 10, вып. 1. С. 124—127.
8. *Кораблев А.В., Николаева Т.Н.* Гемомикроциркуляторное русло: развитие в эмбриогенезе, патология. М.: Из-во РГМУ, 1999. 188 с.
9. *Лебкова Н.П.* Ультраструктурные изменения в коронарных капиллярах миокарда крыс при локальном облучении области сердца // Арх. патологии. 1976. Т. 33, № 1. С. 31—41.
10. *Лобанок Л.М., Лукша Н.П.* Влияние гипоксии и аноксии на эндотелийзависимые дилататорные реакции аорты крыс, подвергнутых воздействию низкоинтенсивного γ -излучения // Радиационная биология. Радиационная экология. 2002. Т. 42, № 5. С. 498—502.
11. *Мазурик В.К., Михайлов В.Ф.* О некоторых молекулярных механизмах основных радиобиологических последствий действия ионизирующих излучений на организм млекопитающих // Радиационная биология. Радиационная экология. 1999. Т. 39, № 1. С. 80—96.
12. *Москалев Ю.И.* Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 464 с.
13. *Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П.* Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999. 616 с.
14. *Окороков А.Н.* Диагностика болезней внутренних органов: практ. руководство: в 3 т. Витебск: Белмедкнига, 1998. Т. 2. 576 с.
15. *Патология:* руководство / под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. 960 с.
16. *Попов Л.* Синтетическая дерматология. Малоизвестные болезни и синдромы. София, 1963. 359 с.
17. *Раденска-Лоповок С.Г.* Морфологический субстрат ревматических заболеваний. Что нового в биопсийной диагностике? Избранные лекции по клинической ревматологии: уч. пособие для слушателей институтов и факультетов последипломного образования / под ред. В.А. Насоновой, Н. Бунчука. М.: Медицина, 2001. С. 191—203.
18. *Расулова А.В., Лелюк С.Э., Лелюк В.Г.* Микроциркуляция в поверхностных слоях мягких тканей человека после внешнего облучения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2003. № 4. С. 80—91.
19. *Струков А.И., Бегларян А.Г.* Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. М.: Медгиз, 1963. 323 с.
20. *Таранов С.В., Карташова С.С.* Морфофункциональная характеристика изменений микроциркуляторного русла у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС по данным биопсии эндомиокарда и кожи: сб. метод. материалов. Томск, 1999. С. 48—51.
21. *Телкова И.Л., Тепляков А.Т., Таранов С.В., Фёдоров А.Ю.* Диагностика состояния сердца и сосудов у больных при длительном воздействии малых доз ионизирующего излучения: сб. метод. материалов. Томск, 1999. С. 66—71.
22. *Токарев О.Ю., Чекалина С.И., Южаков В.В. и др.* Повреждающее действие пролонгированного гамма-облучения на микрососуды брыжейки крыс // Радиация и риск. 2006. Т. 15, № 1—2. С. 157—162.
23. *Ярыгин Н.Е., Николаева Т.Н., Кораблев А.В.* Патологические и адаптивные изменения в системе микроциркуляции // Арх. патологии. 1986. Т. 48, № 3. С. 38—45.
24. *Law M.F.* Radiation-induced vascular injury and its relation to late effects in normal tissues // Advanc. Rad. Biol. 1981. V. 9. P. 37—73.
25. *Michalowsky A.* The pathogenesis of the late side-effects of radiotherapy // Clin. Radiol. 1989. V. 37. P. 203—207.
26. *Yang V.V., Stearner S., Ainsworth C.* Late ultrastructural changes in the mouse coronary arteries and aorta after fission neutron or CO gamma irradiation // Radiat. Res. 1978. V. 74. P. 436—456.

Поступила в редакцию 09.02.2010 г.

Утверждена к печати 17.03.2010 г.

Сведения об авторах

Я.В. Поровский — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней СибГМУ (г. Томск).

В.В. Недосеков — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии СибГМУ (г. Томск).

Поровский Я.В., Недосеков В.В., Рыжов А.И., Тетенов Ф.Ф.

Результаты патоморфологического исследования...

А.И. Рыжов — д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии и эмбриологии СибГМУ (г. Томск).

Ф.Ф. Тетенов — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Поровский Ярослав Витальевич, тел. 8-913-827-0020, e-mail: puss@tomsk.gov.ru