

А.В. Аклеев^{1,2}**ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ЛУЧЕВОГО СИНДРОМА НА РАННЕЙ СТАДИИ**¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, Челябинск² Челябинский государственный университет, Челябинск

Контактное лицо: Аклеев Александр Васильевич, akleyev@urcgm.ru

РЕФЕРАТ

Цель работы: Идентифицировать и проанализировать ранние симптомы хронического лучевого синдрома (ХЛС), имеющие важное значение для диагностики этой редкой лучевой патологии человека.

Материал и методы: По данным многолетнего клинического наблюдения за жителями прибрежных сел реки Течи представлены результаты ретроспективного анализа ранних клинических проявлений ХЛС. Средние значения доз постнатального облучения красного костного мозга (ККМ) у пациентов с ХЛС, полученные с использованием системы TRDS-2016D, составили $698,8 \pm 18,2$ мГр, а максимальные достигали 3 603,9 мГр.

Результаты: Клиническая картина ХЛС на начальной стадии характеризовалась комплексом неспецифических изменений, который включал гематологические, иммунные, неврологические и эндокринные изменения, а также нарушения функции ряда внутренних органов. Вышеописанные симптомы ХЛС развивались в определенной последовательности и зависели от мощности дозы и поглощенной дозы в органах. До формирования развернутой клинической картины ХЛС у пациентов отмечалось снижение порогов обонятельного и вкусового анализаторов, вибрационной чувствительности и изменения системного иммунитета. Начальные изменения ХЛС были умеренно выраженными и носили транзиторный характер. Анализ ранних симптомов ХЛС позволяет предположить, что начальная стадия ХЛС представляет собой дизрегуляторную патологию, в основе которой первично лежат радиационно-индуцированные нарушения иммуногемопоэза, нервной и эндокринной систем. Висцеральные изменения на ранней стадии ХЛС имеют вторичный функциональный характер и после прекращения облучения нивелируются. В условиях продолжающегося облучения в дозах, достаточных для развития морфологических изменений в органах и тканях (дистрофия, фиброз, гипоплазия и др.), течение ХЛС приобретает прогрессирующий необратимый характер.

Заключение: Показано, что диагностика ХЛС на начальной стадии представляет большие сложности; ключевое значение имеет анализ зависимости динамики развития специфического комплекса симптомов, характерного для ХЛС, от мощности дозы и поглощенных органных доз.

Ключевые слова: хронический лучевой синдром, диагностика, симптомы, доза, мощность дозы

Для цитирования: Аклеев А.В. Диагностика хронического лучевого синдрома на ранней стадии. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(5):21-8.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-5-21-8

Введение

Клинические проявления сформированной в результате длительного облучения человека хронической лучевой болезни были описаны выдающимися отечественными клиницистами А.К. Гуськовой [1], Н.А. Куршаковым [2], И.С. Глазуновым [3], Г.Д. Байсоголовым [4], П.М. Киреевым [5] и др. еще в 1950-х гг. Показано, что изменения гемопоэза занимают в клинической картине заболевания ведущее место и по времени совпадают с периодом формирования основной дозы облучения. По мнению Г.Д. Байсоголова, именно гематологические изменения определяют степень тяжести и прогноз заболевания [4]. В свете современных радиобиологических представлений хроническую лучевую болезнь можно определить как клинический синдром, который характеризуется неспецифическими полиорганными нарушениями, возникающими у человека вследствие общего длительного (месяцы – годы) воздействия ионизирующей радиации (ИР) в дозах, превышающих пороговые значения для развития тканевых реакций в критических системах (иммуногемопоэз, нервная и эндокринная) [6, 7].

Однако симптомы хронического лучевого синдрома (ХЛС) в период его формирования остаются малоисследованными до настоящего времени. Опыт медицинского наблюдения за людьми, подвергшимися хроническому радиационному воздействию, показал, что диагностика синдрома на ранней стадии представляет большие сложности, так как ХЛС является редким и малоизвестным врачам общей практики за-

болеванием, а также вследствие длительного латентного периода, который может составлять несколько лет, и отсутствия у синдрома патогномичных признаков [2, 5].

В настоящее время диагностика ХЛС на ранних стадиях представляет значительный интерес, так как позволяет обеспечить безопасность космонавтов при выполнении длительных космических миссий. В этой связи большой интерес представляют результаты многолетнего наблюдения за жителями районов Уральского региона Российской Федерации, которые подверглись хроническому воздействию ИР вследствие сброса жидких радиоактивных отходов (ЖРО) ПО «Маяк» в реку Течу [6]. Медицинское наблюдение за лицами с ХЛС проводится с 1951 г. в клинике Уральского научно-практического центра радиационной медицины ФМБА России. Целью работы был ретроспективный анализ симптомов ХЛС в период его формирования.

По результатам многолетнего медицинского наблюдения ХЛС преимущественно легкой степени тяжести был диагностирован у 940 сельских жителей, проживавших вдоль реки, которые подверглись многолетнему сочетанному воздействию внешнего γ - и внутреннего облучений. Критическим органом по дозе облучения являлся красный костный мозг (ККМ). Наибольший вклад во внутреннее облучение вносили $^{89,90}\text{Sr}$ и ^{137}Cs , которые поступали в организм людей с речной водой и продуктами питания местного производства (овощи, мясо, молоко, рыба и др.) [6, 7]. Основной вклад в формирование ХЛС вносило

внешнее γ -облучение и наиболее часто ХЛС диагностировался у жителей сел, расположенных близко к месту сброса ЖРО, где отмечались максимальные мощности дозы γ -излучения [6]. Наибольшее значение для развития ХЛС имели аварийные сбросы в октябре 1951 г. (суммарная активность составила около 1,23 млн Ки), которые обеспечили поступление в реку более 60 % таких относительно долгоживущих радионуклидов, как ^{90}Sr , ^{137}Cs , ^{147}Pr , ^{125}Sb , ^{155}Eu и других [8].

Результаты индивидуализированной оценки доз облучения ККМ показывают, что они в основном находились на уровне пороговых доз, вызывающих ХЛС легкой степени тяжести [7, 10]. Средние значения дозы облучения ККМ, выполненные на основе дозиметрической системы реки Течи (TRDS-2016D) [11] у 936 человек, перенесших ХЛС, составили $698,8 \pm 18,2$ мГр (максимальная индивидуальная доза достигала 3603,9 мГр). Средние дозы облучения ККМ у пациентов на время диагностики ХЛС были несколько ниже и составляли $438,7 \pm 11,7$ мГр (максимальное значение — 2109,1 мГр). ХЛС был зарегистрирован у 614 женщин (65,3 %) и 326 мужчин (34,7 %). Наиболее часто ХЛС диагностировалась в трудоспособном возрасте 20–49 лет — 542 случая (57,7 %). В возрасте до 20 лет было зарегистрировано 242 случая (25,7 %), а у лиц 70 лет и старше — только 7 случаев (0,7 %) [6, 7, 10].

Период формирования ХЛС

Продолжительность латентного периода у жителей прибрежных сел определялась мощностью дозы, поглощенной дозой облучения ККМ и радиочувствительностью индивида. Чем выше была мощность, тем короче была продолжительность латентного периода. ХЛС у взрослых жителей прибрежных сел, как правило, диагностировался через 4–5 лет после начала радиационного воздействия [9, 12]. У жителей с. Метлино, расположенного наиболее близко к месту сброса ЖРО, в котором отмечались наибольшие мощности дозы от внешнего γ -излучения, латентный период был наиболее коротким и составлял 1–2 года. Более чувствительными к воздействию радиации являлись дети, у которых признаки ХЛС появлялись более рано, чем у взрослых [9].

Для ХЛС было характерно постепенное развитие заболевания. Период формирования ХЛС занимал несколько лет и с небольшой задержкой во времени совпадал с формированием поглощенной дозы в ККМ. Он также включал ближайшие сроки (обычно до 1 года) после прекращения облучения или значительного снижения мощности дозы. В это время манифестировали основные симптомы заболевания и формировалась развернутая клиническая картина синдрома. Степень выраженности реакций органов (тканей) определялась мощностью дозы и поглощенной органной дозой. В условиях продолжающегося облучения патологический процесс носил характер постепенного углубления характерных для ХЛС изменений в регуляторных системах (иммуногемопоз, нервная и эндокринная) и внутренних органах. Волнообразность течения заболевания являлась другой его характерной особенностью. Состояние здоровья пациентов с ХЛС претерпевало периодические

изменения, когда периоды улучшения и ухудшения сменяли друг друга. Как отмечалось, сложность диагностики ХЛС на ранней стадии в значительной мере определялась неспецифичностью клинических проявлений. Однако достаточно типичным для ранних симптомов ХЛС являлось сочетание реакций критических систем (иммунитета и гемопоза) с функциональными нарушениями органов чувств, нервной системы и внутренних органов, которые предшествовали структурным изменениям тканей [6, 7, 10].

Полиорганные функциональные изменения в кроветворной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других системах, обусловленные нарушением регуляции со стороны нервной, эндокринной и иммунной систем, регистрировались уже в периоде формирования. Такие ранние признаки ХЛС, как артериальная гипотензия или нарушение секреторной функции желудка и моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), имели функциональный характер и были обусловлены нарушениями регуляторной функции нервной и эндокринной систем. Начальные изменения клеточного состава периферической крови также были обусловлены функциональными изменениями пролиферации и созревания костномозговых клеток, включая стволовые [6, 7, 13].

Больные с ХЛС на начальной стадии предъявляли жалобы головные боли преимущественно лобно-височной локализации, несистемное головокружение, общую слабость, боли в костях, раздражительность, неприятные ощущения и боли в области сердца, желудка, кишечника, снижение аппетита, неустойчивость стула и повышенную потливость [14]. Наиболее ранними признаками ХЛС являлись нарушения органов чувств и иммунитета, которые регистрировались до формирования типичных гематологических изменений. Реже регистрировались симптомы вегетативной дисфункции [12, 15]. Вышеуказанные реакции на хроническое облучение в условиях прекращения облучения достаточно быстро регрессировали без развития ХЛС.

Органы чувств

У 89,7 % обследованных жителей прибрежных сел в первые годы после начала облучения и до развития ХЛС отмечалось снижение обоняния. Чаще всего обнаруживалась гипосмия на тимол и камфору, реже на розмарин и деготь. В отдельных случаях имело место нарушение восприятия всех вышеуказанных раздражающих веществ. Наиболее выраженное снижение обоняния отмечалось в первые пять лет после начала облучения, но по мере уменьшения мощности дозы порог обоняния восстанавливался [12, 14, 15].

У 62,0 % облученных лиц в это же время наблюдалось снижение вкуса [14]. У большинства обследованных лиц гипогейзия имела диссоциированный характер. Чаще всего гипогейзия отмечалась на «горькое» и «сладкое», реже на «кислое» и «солёное». Снижение вкуса на все применяемые вкусовые вещества наблюдалось редко. Количество людей с гипогейзией по мере снижения мощности дозы облучения также уменьшалось [12, 15].

Исследование функционального состояния вестибулярного аппарата методом калоризации позволило

отметить снижение вестибулярной возбудимости, которое проявлялось отсутствием вестибуло-окулярной реакции на температурный раздражитель (вода при температуре 25 °С), укорочением длительности физиологического нистагма (при температуре воды 19 °С) и увеличением латентного периода нистагма [12, 15, 16]. Вращение в кресле Бараньи позволило выявить у облученных людей выраженные вестибулярные нарушения, которые проявлялись как в снижении, так и в повышении возбудимости вестибулярного аппарата. После вращения часто отмечалась выраженная вегетативная реакция в виде тошноты, головокружения, побледнения и учащения числа сердечных сокращений [12, 16].

У облученных людей до развития ХЛС также выявлялось снижение вибрационной чувствительности. Гипопаллестезия регистрировалась у 34,7 % облученных людей, тогда как среди необлученных людей таких случаев не отмечалось [14, 16, 17].

Нервная система

Функциональные изменения со стороны нервной системы отмечались уже на начальной стадии ХЛС в виде различных симптомов вегетативной дисфункции, а позднее развивался астенический синдром. В дебюте ХЛС выявлялась активация преимущественно симпатического отдела вегетативной нервной системы.

В неврологическом статусе больных отмечались: нестойкие глазодвигательные расстройства (ослабление конвергенции, недоведение глазных яблок до крайних положений, патологический нистагм), неустойчивость в позе Ромберга, тремор пальцев вытянутых рук, повышение сухожильных и периостальных рефлексов, нарушение высшей нервной деятельности [12, 15]. Изменения биоэлектрической деятельности коры у людей с вегетативной дисфункцией характеризовались неустойчивостью основных нервных процессов, которое проявлялось непостоянством характера электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и лабильностью всех физиологических показателей [16, 17].

Кроме вышеописанных нарушений функции обонятельного и вкусового анализаторов, другими ранними проявлениями вегетативной дисфункции являлись сосудистые реакции кожи с преобладанием вазодилатации, понижение тонуса капилляров, лабильность числа сердечных сокращений и артериального давления. Симптомы вегетативной дисфункции при ХЛС включали транзиторные вегетативные нарушения функции внутренних и эндокринных органов, а также обменных процессов [12, 14–17].

По мере прогрессирования ХЛС у больных появлялись признаки астении. Астения наблюдалась уже при легкой степени тяжести ХЛС и проявлялась в выраженной умственной и физической утомляемости пациентов. Больные предъявляли жалобы на постепенно нарастающую вялость, общую слабость, снижение работоспособности, быструю утомляемость, нарушение сна, снижение памяти, боли в костях и другие. Больные не справлялись с выполнением повседневной работы в домашнем хозяйстве и производственных условиях. Процесс обучения в общеобразовательных и специальных учреждениях был

затруднен вследствие ухудшения внимания и памяти. Отмечались разнообразные нарушения сна: поверхностный сон, длительные периоды засыпания и пробуждения, иногда инверсия сна (бессонница ночью и сонливость днём). Позже появлялась раздражительность, эмоциональная лабильность, депрессивное состояние с тревожным компонентом. Головная боль постепенно приобретала постоянный характер и локализовалась преимущественно в лобно-височной области. Несмотря на ухудшение самочувствия, критическое отношение пациентов к своему состоянию здоровья сохранялось [12, 14–17].

При обследовании больных отмечалась физическая слабость и истощаемость после минимальных физических нагрузок, статическая атаксия при удовлетворительной координации движений, тремор пальцев вытянутых рук, оживление сухожильных и периостальных рефлексов по функциональному типу, повышенная истощаемость брюшных рефлексов. ЭЭГ-ритмы в покое сохранялись в норме, но отмечались выраженные изменения биоэлектрической активности головного мозга на функциональные нагрузки (открывание и закрывание глаз, учащенное дыхание), на световые и звуковые раздражители и другую стимуляцию в виде замедления реакции и восстановительного периода [16, 17].

Иммунная система

Формирование ХЛС сопровождалось угнетением врожденного иммунитета, аллергической перестройкой организма, выражающейся в появлении неспецифических кожных аллергических реакций, и изменением титра гетерофильных антител. Необходимо отметить, что состояние адаптивного иммунитета не исследовалось. У облученных людей наблюдалось снижение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови и слюны, содержания лизоцима в слюне, а также угнеталась продукция антител после вакцинации [12, 15]. Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов крови по отношению к живой культуре белого стафилококка и нейтрофилов слюны по отношению к аутофлоре ротовой полости наблюдалось до развития типичных для ХЛС гематологических изменений. Изменения иммунитета прогрессировали с увеличением дозы облучения ККМ и по мере прогрессирования гематологических и неврологических проявлений ХЛС. Содержание лизоцима в слюне коррелировало с выраженностью цитопении. Снижение лизоцима было наиболее выраженным у пациентов с низким количеством нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов в периферической крови [15].

Нарушение системного иммунитета проявлялось также в увеличении количества аутомикрофлоры кожи и слизистых оболочек организма, нередко сочетающееся с появлением среди представителей облигатной микрофлоры патогенных микроорганизмов. Выраженное угнетение показателей системного иммунитета имело место при годовой дозе облучения ККМ 0,3–0,5 Гр и выше. С увеличением поглощенной дозы на ККМ изменения аутомикрофлоры становились более выраженными и наблюдались у большего числа людей. Наиболее часто иммуносупрессия реги-

стрировалась в зрелом и пожилом возрасте, реже — у молодых. Так, у лиц со средней дозой облучения ККМ около 0,85 Гр в возрасте старше 30 лет угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов крови встречалось в 54 % случаев, а у более молодых — лишь в 17 % [18].

Кроветворная система

В периферической крови больных ХЛС отмечено снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов, приводящее к развитию лейкопений и тромбоцитопений, которые достигали своего максимума в 1951–1956 гг. Цитопении, как правило, были умеренно выраженными и носили транзиторный характер; число лейкоцитов снижалось до $(3,5-4,0) \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов до $(150-190) \times 10^9/\text{л}$. Низкий уровень лейкоцитов в периферической крови был обусловлен снижением числа лимфоцитов и нейтрофилов. Снижение числа лимфоцитов у лиц с ХЛС в основном регистрировалось в 1951–1953 гг., когда отмечались наибольшие дозы облучения не только ККМ, но и тимуса, периферических лимфоидных органов. Снижение числа нейтрофильных гранулоцитов было более выраженным, стойким и сопровождалось «левым» сдвигом в лейкоцитарной формуле крови [6, 7, 12, 14, 15, 19]. Снижение содержания эритроцитов и гемоглобина наблюдалось преимущественно у женщин с ХЛС [6].

Важно подчеркнуть, что в начальной стадии ХЛС у больных не отмечалось выраженного угнетения костномозгового кроветворения, а цитопении были обусловлены, преимущественно, функциональными изменениями костномозговых клеток. Количество миелокариоцитов, как правило, не изменялось, но отмечались задержка дифференцировки гранулоцитов на стадии материнского миелоцита, повышение митотической активности эритробластов и снижение числа функционально активных мегакариоцитов [6, 7, 12, 15, 19]. Отчетливое ускорение созревания эритроидных клеток на фоне повышения их пролиферативной активности было направлено на сохранение нормального уровня эритроцитов в периферической крови. В ранние сроки также отмечено повышение уровня aberrантных костномозговых нейтрофильных и эритроидных клеток как на стадии митоза (преимущественно клампинг хромосом), так и в интерфазе (преимущественно гигантские клетки и двуядерные клетки). Было отмечено, что пролиферативная активность костномозговых гранулоцитов является недостаточной для компенсации задержки созревания и повреждений гранулоцитов. Можно полагать, что гранулоцитопения, которая является наиболее характерным гематологическим признаком ранней стадии ХЛС, при отсутствии значительного снижения количества зрелых гранулоцитов в ККМ может свидетельствовать о функциональной неполноценности и уменьшении продолжительности жизни зрелых сегментоядерных нейтрофилов [6, 7].

Сердечно-сосудистая система

У пациентов с ХЛС легкой степени тяжести в сочетании со снижением сосудистого тонуса отмечались функциональные изменения миокарда, что проявлялось приглушенностью сердечных тонов,

систолическим шумом на верхушке, нарушениями ритма в виде синусовой аритмии и экстрасистолии, лабильностью пульса и артериального давления с склонностью к гипотензии, изменениями на ЭКГ (лабильность величины зубцов, особенно Т-зубца), снижением скорости распространения пульсовой волны и тонуса капилляров [12, 15, 16]. Гемодинамические изменения по данным реоэнцефалографии, реовазографии и других исследований регистрировались в сосудах головного мозга, конечностей, кожи, глазного дна и свидетельствовали о наличии дистонии центральных и периферических сосудов с тенденцией к снижению тонуса артерий и вен. При капилляроскопии обнаруживалось расширение капилляров и нарушение кровотока в них [16, 17]. У больных на ранней стадии ХЛС наблюдался патологический характер местного дермографизма (снижение его порога, укорочение скрытого периода, стойкий красный разлитой характер) и усиленная гистаминовая реакция кожи. Нарушение регуляции сосудов кожи и потовых желез у больных с вегетативной дисфункцией являлось основной причиной изменения кожной термотопографии и гипергидроза [12, 15, 16].

Пищеварительная система

В период формирования ХЛС со стороны органов пищеварения выявлялись преимущественно нестойкие функциональные изменения секреторной и моторной деятельности ЖКТ и пищеварительной системы в целом. Начальное гиперацидное состояние секреторной функции желудка постепенно сменялось гипоацидным. В кишечнике отмечалось нарушение секреции энтерокиназы и щелочной фосфатазы, а в поджелудочной железе — липазы, трипсина и амилазы. Содержание амилазы, как правило, оставалось в пределах нормы. Моторные расстройства проявлялись как ускорением, так и замедлением продвижения желудочно-кишечного содержимого [12, 15, 16].

Функциональное исследование печени выявляло снижение ее антитоксической функции. Положительная реакция Таката-Ара и сдвиг вправо в пробе Вельтмана косвенно свидетельствовали о наличии хронического воспалительного процесса в печени. Содержание холестерина в крови находилось в пределах нормы [16, 17].

Высокая частота диспепсических расстройств в ранние сроки ХЛС у жителей прибрежных сел реки Течи объяснялась как непосредственным действием радионуклидов на слизистые оболочки ЖКТ и органы пищеварения, так и нарушением нервной регуляции их функции [12]. Изменения со стороны пищеварительной системы у больных ХЛС легкой степени тяжести, как правило, сопровождались признаками вегетативной дистонии и носили характер лёгких функциональных сдвигов, что свидетельствовало о радиационно-индуцированном нарушении регуляции со стороны нервной системы. Однако нельзя исключить и влияние химических соединений (нитрат и ацетат натрия, трехвалентный хром, марганец, гидроокись железа и др.) на пищеварительную систему местных жителей, которые поступали в речную воду в результате сбросов ЖРО [20, 21].

Мочеполовая система

У больных ХЛС с выраженными симптомами вегетативной дисфункции отмечалась лабильность функции почек с тенденцией к снижению почечного кровотока, клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и повышению проницаемости мембран клубочков для белков плазмы. Изменения функций почек, как правило, не были выраженными и не отражались на экскреторной функции почек. Вышеуказанные нарушения носили транзиторный характер и часто в случаях повторного исследования регистрировались нормальные показатели. Хотя у пациентов отсутствовали клинически значимые нарушения почечной недостаточности, при проведении функциональных проб по Зимницкому, Ребергу (клиренс эндогенного креатинина) и с диодрастом выявлялись изменения. В некоторых случаях в общем анализе мочи обнаруживался белок и сахар. Уровень остаточного азота в крови больных на начальной стадии ХЛС находился в пределах нормы [16, 17].

У некоторых женщин на начальной стадии ХЛС отмечалось нарушение менструального цикла и соотношения отдельных фракций половых гормонов. Альгодисменорея, полименорея, гиперменорея или гипоменорея чаще наблюдались у молодых женщин. Суммарное содержание эстрогенов, а также эстрадиола, эстрогена и эстриола в большинстве случаев у женщин на ранней стадии ХЛС было на уровне нижней границы нормы. Соотношение фракции эстрогенов отличалось неустойчивостью [12, 15, 17, 22].

Эндокринная система и обмен веществ

У больных в период формирования ХЛС на фоне вегетативной дисфункции наблюдалось повышение функции щитовидной железы, снижение функциональной активности коры надпочечников и половых желез [12, 15–17]. Наиболее часто эндокринные нарушения отмечались у лиц с ХЛС, облучение которых началось в раннем детском возрасте [23].

При исследовании обмена веществ у больных на ранней стадии ХЛС редко наблюдались выраженные изменения со стороны основного и углеводного обмена. Основной обмен у большей части больных имел тенденцию к повышению. Изменения углеводного обмена проявлялись в снижении уровня сахара в крови, повышении содержания молочной кислоты, а также в нарушении толерантности к глюкозе. Нарушения минерального и белкового обмена наблюдались в единичных случаях. Отчётливых изменений в содержании ионов кальция (Ca^{2+}) и калия (K^+) в крови у больных на начальной стадии ХЛС также не было выявлено. У отдельных больных отмечалось незначительное повышение концентрации K^+ и снижение Ca^{2+} . Содержание хлоридов в крови находилось в пределах нормы [17].

Костная система

Боли в костях, преимущественно в проксимальных и дистальных отделах большеберцовых костей, регистрировались у 8,1 % облученных людей, и по мере прогрессирования ХЛС их частота и выраженность существенно нарастала [16]. При пальпации отмечалась резкая болезненность периоста и снижение

вибрационной чувствительности. В патогенезе остеоалгий на ранней стадии ХЛС основная роль отводится сосудистым нарушениям. На более поздних стадиях ХЛС были отмечены дистрофические изменения костной ткани (гибель остецитов, расширение просвета гаверсовых каналов, образование массивных костных балок, беспорядочное костеобразование) и сосудов [16, 17].

Обсуждение и заключение

Как было показано выше, начальные проявления ХЛС у жителей прибрежных сел реки Течи с преимущественным облучением ККМ характеризуются полиорганностью и неспецифическими реакциями тканей (органов) на хроническое облучение. Отмеченные изменения со стороны иммунитета, органов чувств, нервной, кроветворной, эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочеполовой систем человека свидетельствуют о вовлечении всего организма в патологический процесс уже на ранней стадии ХЛС.

Опыт медицинского наблюдения за лицами с ХЛС легкой степени тяжести свидетельствует о том, что прекращение хронического облучения или значительное снижение мощности дозы приводит к постепенному, но полному восстановлению функции органов, вовлеченных в патологический процесс. Это делает диагностику ХЛС на начальной стадии чрезвычайно важной медицинской и радиобиологической проблемой. Однако по результатам многолетнего медицинского наблюдения за жителями прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, показано, что диагностика ХЛС на начальной стадии представляет очевидные сложности. Основными объективными причинами диагностических ошибок являлись: неспецифичность клинических проявлений и отсутствие патогномичных симптомов заболевания, отсутствие информации по индивидуальным дозам облучения и недостаток информации о состоянии здоровья людей до начала облучения. Вследствие этих причин верификация случаев ХЛС проводилась несколько раз [6, 7, 10, 20, 21]. Важным субъективным фактором, затрудняющим диагностику, являлся недостаток знаний о патогенезе и характере ранних проявлений ХЛС [6, 7].

Умеренная выраженность реакций тканей и их транзиторный характер, а также отсутствие органических изменений в тканях внутренних органов при обследовании пациентов с ХЛС на ранней стадии свидетельствовали об их функциональной природе. Транзиторные функциональные изменения в начальном периоде формирования ХЛС регистрировались также со стороны гемопоэза и регуляторных систем (нервной, эндокринной и иммунной). Функциональные изменения регуляторных систем в клинической картине на ранней стадии ХЛС часто превалировали. Характер реакций тканей (органов) на ранней стадии ХЛС может свидетельствовать о первичности нарушений регуляторных систем в патогенезе ХЛС. В этой связи можно полагать, что в основе ранних висцеральных проявлений ХЛС лежат индуцированные хроническим действием ИР нарушения регуляторных систем, которые позволяют

определить начальную стадию ХЛС как стереотипную дизрегуляторную патологию. Реакции же висцеральных органов в периоде формирования ХЛС являются вторичными и опосредованы сосудистыми, обменными и эндокринными нарушениями [6, 7, 24]. Важным доказательством вторичности висцеральных нарушений на ранней стадии ХЛС является высокая их частота при вегетативной дисфункции [16, 17].

Проведенный анализ позволил также идентифицировать самые ранние симптомы, которые нередко регистрировались до формирования типичных гематологических изменений, присущих ХЛС. Такими ранними клиническими признаками ХЛС являлись нарушения функции органов чувств и системного иммунитета.

Объективные изменения гемопоэза в виде цитопений, которые имеют наибольшее значение для анализа зависимости доза-эффект, на начальных стадиях также носили функциональный характер (например, задержка созревания костномозговых гранулоцитов на стадии миелоцита вызывала нейтропению и левый сдвиг лейкоцитарной формулы крови). Кроме того, в ранние сроки отмечалось повышение числа миелокариоцитов с нарушениями митоза (преимущественно клампинг хромосом) и летальными абберациями (преимущественно с фрагментозом ядра и кариомерами). Если уровень аномалий в эритроидном ростке был достаточно хорошо компенсирован повышением пролиферативной активности эритрокариоцитов, то повышение частоты митозов в костномозговых гранулоцитах не было столь эффективным вследствие высокой частоты аномальных (преимущественно «сцепленных») митозов.

Опыт диагностики ХЛС свидетельствовал, что информация о дозе облучения и пространственно-временном ее распределении в организме облученного человека также имеет первостепенное значение. Во-первых, она позволяет сконцентрировать внимание на случаях с превышением порога дозы для развития ХЛС, а, во-вторых, провести анализ зависимости выявленных симптомов от мощности дозы. Расчетная оценка порога дозы для развития ХЛС, вызванного общим внешним γ -облучением персонала ПО «Маяк», составляет 0,7 Гр [25].

Как отмечалось, клиническая картина ХЛС у жителей прибрежных сел реки Течи в период формирования синдрома не имела патогномоничных симптомов. Однако последовательность их развития и регрессии являются уникальными и зависят от мощности дозы облучения критических органов (иммуногемопоэза и нервной системы). Мощность дозы, как правило, определяет выраженность реакций тканей различных органов, вовлеченных в патологический процесс, а наличие зависимости между ними является хорошим диагностическим критерием подтверждения радиационной природы установленных изменений. Наиболее четкая зависимость от дозиметрических параметров была отмечена для ранних гематологических изменений [12, 15, 19]. Анализ клеточного состава периферической крови в динамике показал, что мощность дозы облучения ККМ уже на ранней стадии заболевания является определяющим фактором развития цитопений. Аналогичная, но ме-

нее отчетливая зависимость от мощности дозы установлена и для изменений системного иммунитета [26].

Наибольший диагностический интерес представляет анализ зависимости реакции гемопоэза в динамике от изменений мощности дозы. Так, у жителей прибрежных сел реки Течи после снижения мощности дозы облучения ККМ на ранней стадии ХЛС до 100 мГр/год и ниже наблюдалось спонтанное восстановление кроветворения, которое постепенно приводило к нормализации клеточного состава периферической крови до исходного уровня [27]. В случае продолжения облучения в ККМ развивались органические изменения (дистрофия, фиброз, гипоплазия ККМ и сосудистые изменения), которые исключали полное восстановление кроветворения [6, 7]. В условиях прекращения облучения или значительного снижения мощности дозы облучения ККМ на фоне улучшения гемопоэза отмечалось восстановление функций и нервной системы, тогда как в условиях продолжающегося облучения вегетативная дисфункция, астения, нарушения гемопоэза, иммунитета и внутренних органов прогрессировали. Частота, характер и степень выраженности висцеральных нарушений таким же образом зависели от величины мощности и суммарной органной дозы, но эта зависимость была менее выражена.

Поскольку начальные симптомы ХЛС не являются специфическими и могут иметь место у человека при других заболеваниях, а также при воздействии нерадиационных факторов химической и физической природы, дифференциальный диагноз является обязательной процедурой. При дифференциации с соматическими заболеваниями, в первую очередь, следует обратить внимание на заболевания крови (лейкозы, апластические и гипопластические состояния), инфекционные и паразитарные заболевания (бруцеллез, туберкулез, малярия, гельминтозы), астенические состояния вследствие травм центральной нервной системы, эндокринные расстройства, злокачественные опухоли. Особенное значение для дифференциальной диагностики синдрома имеет гематологическая симптоматика; важно исключить иное происхождение цитопении. Так как ранние проявления синдрома имеют функциональный характер, необходимо принимать во внимание и индивидуальные физиологические отклонения от нормы, которые способны также существенно затруднить диагностику ХЛС.

Таким образом, вследствие сложности диагностики ХЛС на ранней стадии процедура должна включать два этапа. Подозрение на ХЛС может возникать в случае наличия у человека, подвергающегося хроническому радиационному воздействию в диапазоне доз выше пороговых значений (дозы на ККМ более 0,7 Гр), комплекса вышеописанных симптомов. Верификация диагноза базируется на анализе зависимости доза-эффект. Как было показано, степень выраженности ранних реакций органов (тканей) при ХЛС определяется мощностью дозы и поглощенной органной дозой. Однако складывается впечатление, что с увеличением мощности величина дозы облучения ККМ, достаточная для развития ранних изменений гемопоэза, снижается. Наиболее выраженная зависимость от дозы облучения ККМ отмечалась для показателей

гемопоза, что было, по-видимому, обусловлено наиболее высокими дозами облучения ККМ у жителей прибрежных сел реки Течи и биологической значимостью иммуногемопоза в развитии ХЛС.

Последующая верификация диагноза ХЛС должна проводиться на основе динамического медицинского наблюдения за состоянием критических систем (иммуногемопоза, нервной и эндокринной). Ключевое значение для ранней диагностики ХЛС имеет анализ динамики развития основных симптомов, характерных для ранней стадии, в зависимости от мощности органной дозы. Особенное значение для диагностики имеет анализ динамики состояния гемопоза, для которого отмечается хорошая зависимость от мощности дозы облучения (например, зависимость изменения числа нейтрофилов и тромбоцитов в периферической

крови от мощности дозы облучения ККМ). Важно отметить, что наблюдается некоторая задержка во времени (несколько месяцев) реакции кроветворения после изменения мощности дозы облучения ККМ [28]. При диагностике ХЛС необходимо также учитывать продолжительность латентного периода, индивидуальную радиочувствительность, исходное состояние здоровья и влияние сопутствующих факторов нерадиационной природы. На практике из-за отсутствия дозиметрической информации невозможно однозначно трактовать выявленные изменения как проявления ХЛС. В случае отсутствия прямых дозиметрических измерений необходимо использовать методы ретроспективной биологической дозиметрии (цитогенетические исследования, ЭПР-дозиметрия и др.).

Medical Radiology and Radiation Safety. 2020. Vol. 65. No. 5. P. 21–28

Radiation Medicine

Diagnosis of Chronic Radiation Syndrome at the Early Stage

A.V. Akleyev^{1,2}

¹Urals Research Center for Radiation Medicine, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

E-mail: akleyev@urcrm.ru

ABSTRACT

Purpose: To describe early symptoms of chronic radiation syndrome (CRS) which is of utmost importance for diagnosing this rare radiation pathology in man.

Material and methods: The paper presents the findings of retrospective analysis of early clinical manifestations of chronic radiation syndrome (CRS) based on the data of a long-term medical follow up of the residents of the Techa riverside communities. Mean doses of postnatal exposure to red bone marrow in patients with CRS calculated with TRDS-2016D were 698.8 ± 18.2 mGy, maximum doses were 3 603.9 mGy.

Results: Clinical picture of the CRS at the early stage was characterized by a set of non-specific changes including hematological, immune, neurological, and endocrine ones, as well as impairment of functions of a number of internal organs. The above-mentioned CRS symptoms developed in a certain sequence and depended on dose rate and absorbed dose to the organs. Prior to the development of a full-scale CRS clinical picture patients had a decrease in olfactory and taste thresholds, in vibration sensitivity, and changes in systemic immunity. Impairment of hematopoiesis, nervous and endocrine systems were also noted even at the early stage of CRS. Initial CRS changes were moderate and transient. The analysis of early CRS symptoms allows assuming that early CRS stage is a dysregulation pathology that is caused initially by radiation-induced disorders of immunohematopoiesis, nervous and endocrine systems. Visceral changes at the early CRS stage are secondary and functional. If exposure is terminated, they are reversible. However, if exposure continues at doses high enough to cause morphological changes in organs and tissues (dystrophy, fibrosis, hypoplasia, etc.), CRS course worsens and becomes irreversible.

Conclusion: It was demonstrated that CRS diagnosis at the early stage is very complicated. The key issue is to analyze the relationship of specific CRS symptoms development and dose rate and absorbed organ doses.

Key words: chronic radiation syndrome, diagnosis, symptoms, dose, dose rate

For citation: Akleyev AV. Diagnosis of Chronic Radiation Syndrome at the Early Stage. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(5):21-8 (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-5-21-28

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Гуськова АК. Хроническая лучевая болезнь от равномерно облучения. В кн.: «Радиационные поражения человека». М.: Слово. 2007. С. 85–102. [Guskova AK. Chronic radiation sickness due to uniform exposure. In: Radiation Injuries in Man. Moscow: Slovo. 2007: 85–102. (In Russ.).]
2. Куршаков НА. Хроническая лучевая болезнь. Бюлл. радиац. медицины. 1956;(4):3–20. [Kurshakov NA. Chronic radiation sickness. Bulletin Radiat Med. 1956;(4):3–20. (In Russ.).]
3. Глазунов ИС, Благовещенская ВВ, Малахова ВВ. Основные итоги научных исследований по радиационной неврологии. Бюлл. радиац. медицины. 1959;(1a):3–15. [Glazunov IS, Blagoveschenskaya VV, Malakhova VV. Major findings of scientific studies on radiation neurology. Bulletin Radiat Med. 1959;(1a):3–15. (In Russ.).]
4. Байсоголов ГД, Спрингиш ВН. Функциональное состояние кроветворения в периоде последствий хронической лучевой болезни. Бюлл. радиац. медицины. 1960;(1a):96–8. [Baysogolov GD, Springish VN. Functional state of hematopoiesis in the period of chronic radiation sickness consequences. Bulletin Radiat Med. 1960;(1a):96–8. (In Russ.).]
5. Киреев ПМ. Особенности клинического течения хронической лучевой болезни в зависимости от характера радиационного воздействия. Бюлл. радиац. медицины. 1962;(2a):6–10. [Kireyev PM. Characteristics of the clinical course of chronic radiation sickness depending on the nature of radiation exposure. Bulletin Radiat Med. 1962;(2a):6–10. (In Russ.).]
6. Аклеев АВ. Хронический лучевой синдром у жителей прибрежных сел реки Теча. Челябинск: Книга. 2012. 464 с.

- [Akleyev AV. Chronic Radiation Syndrome in Residents of the Techa Riverside Villages. Chelyabinsk: Kniga; 2012. (In Russ.)].
7. Akleyev AV. Chronic radiation syndrome. Berlin Heidelberg: Springer; 2014. 410 p.
 8. Глаголенко ЮВ, Дрожко ЕГ, Мокров ЮГ и др. Восстановление параметров источника сбросов жидких радиоактивных отходов радиохимического производства в р. Теча. Сообщение 1. Разработка методики и основные результаты. Вопросы радиационной безопасности. 2008;(S):76-91. [Glagolenko YuG, Drozhko EG, Mokrov YuG, et al. Reconstruction of parameters of the source of liquid radioactive waste discharges from the radiochemical production into the Techa River. Report 1: Development of methods, main results. Journal of Radiation Safety. 2008;(S):76-91. (In Russ.)].
 9. Марей АН. К вопросу о предельных уровнях содержания стронция-90 в организме человека. Бюлл. радиац. медицины. 1961;(2a):25-39. [Marey AN. On the issue of critical levels of strontium-90 in a human body. Bulletin Radiat Med. 1961;(2a):25-39. (In Russ.)].
 10. Kossenko MM, Akleyev AV, Degteva MO, Kozheurov VH, Degtyarova RG. Analysis of chronic radiation sickness cases in the population in the Southern Urals. AFRRI report: Bethesda, Maryland; 1994.
 11. Degteva MO, Napier BA, Tolstykh EI, Shishkina EA, Shagina NB, Volchkova AYU, et al. Enhancements in the Techa river dosimetry system: TRDS-2016D code for reconstruction of deterministic estimates of dose from environmental exposures. Health Phys. 2019 Oct; 117(4):378-87.
 12. Алексеева ОГ, Вялова НА, Гребенева АА и др. Клиника хронической лучевой болезни, вызванной продуктами деления урана. Бюлл. радиац. медицины. 1962;(1a):108-12. [Alekseyeva OG, Vyalova NA, Grebeneva AA, Ivanov VA, Kireyev PM, Shamordina AF. Clinical picture of the chronic radiation sickness induced by uranium fission products. Bulletin Radiat Med. 1962;(1a):108-12. (In Russ.)].
 13. Муксинова КН. Клеточные и молекулярные основы перестройки кроветворения при длительном радиационном воздействии. М.: Энергоатомиздат. 1990. 161 с. [Muxsinova KN, Mushkachyova GS. Cellular and Molecular Basis for Rearrangement of Hemopoiesis in Long-term Radiation Exposures. Energoatomizdat; 1990. (In Russ.)].
 14. Иванов ВА, Северин СФ, Ярцев ЕИ и др. Состояние здоровья людей в ближайшие годы после прекращения контакта с продуктами деления урана. Бюлл. радиац. медицины. 1963;(3a):78-85. [Ivanov VA, Severin SF, Yartsev EI, Nikiforova VA, Perpechko AS, Tsaplina KI. Health status of people in the years immediately after the termination of the contact with uranium fission products. Bulletin Radiat Med. 1963;(3a):78-85. (In Russ.)].
 15. Алексеева ОГ, Вялова НА, Гребенева АА и др. Динамическое наблюдение за состоянием здоровья людей, подвергшихся воздействию продуктов деления урана. Бюлл. радиац. медицины. 1963;(1a):47-52. [Alekseyeva OG, Vyalova NA, Grebeneva AA, et al. Dynamic follow up of the health status of people exposed to uranium fission products. Bulletin Radiat Med. 1963;(1a):47-52. (In Russ.)].
 16. Иванов ВА. Результаты медицинского наблюдения за людьми, подвергшимися воздействию продуктов деления урана. Бюлл. радиац. медицины. 1971;(2):12-20. [Ivanov VA. Results of the medical follow up of people exposed to uranium fission products. Bulletin Radiat Med. 1971;(2):12-20. (In Russ.)].
 17. Иванов ВА. Результаты медицинского наблюдения за людьми, проживавшими в районах, загрязненных продуктами деления. М.: Дисс. докт. мед. наук. 1968. 544 с. [Ivanov VA. Results of medical follow up of the people residing in the areas contaminated with the uranium fission products. Dissertation. Moscow; 1968. (In Russ.)].
 18. Аклеев АВ, Косенко ММ. Обобщение результатов многолетнего изучения иммунитета у облученного населения Южного Урала. Иммунология. 1991;6:4-7. [Akleyev AV, Kossenko MM. Summary of the results of long-term immunity studies for the exposed population. Immunology. 1991;6:4-7. (In Russ.)].
 19. Вялова НА. К вопросу об изменениях крови у людей, имеющих контакт с полонием-210. Бюлл. радиац. медицины. 1959;(3a):59-63. [Vyalova NA. On changes of the blood in people who are in contact with polonium-210. Bulletin Radiat Med. 1959;(3a):59-63. (In Russ.)].
 20. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Течи. Под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселева. М: Медбиоэкстрем. 2001. 531 с. [Akleyev AV, Kisselyov MF, eds. Medical-Biological and Ecological Impacts of Radioactive Contamination of the Techa River. Ministry of Health of the Russian Federation; Moscow; 2001. (In Russ.)].
 21. Аклеев АВ, Аклеев АА, Андреев СС и др. Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи. Под ред. А.В. Аклеева. Челябинск: Книга. 2016. 390 с. [Akleyev AV (ed.), Akleyev AA, Andreyev SS, et al. Consequences of radioactive contamination of the Techa River. Chelyabinsk: Kniga; 2016. (In Russ.)].
 22. Вербенко АА, Чусова ВН. Об изменениях в половой сфере женщин при хронической лучевой болезни. Бюлл. радиац. медицины. 1967;(3):67-74. [Verbenko AA, Chusova VN. On changes in the genital sphere of women with chronic radiation sickness. Bulletin Radiat Med. 1967;(3):67-74. (In Russ.)].
 23. Остроумова ЕВ. Особенности клинического течения и исходов хронической лучевой болезни у лиц, подвергшихся длительному радиационному воздействию в ante- и постнатальном периодах. Тюмень: Дисс. канд. мед. наук. 2004. 154 с. [Ostroumova EV. Characteristics of the clinical course and outcome of chronic radiation sickness in people affected by long-term radiation exposure in prenatal and postnatal periods. Dissertation. Tyumen: Tyumen State Medical Academy; 2004. (In Russ.)].
 24. Akleyev AV. Normal tissue reactions to chronic radiation exposure in man. Radiat Protect Dosimetry. 2016 Sep; 171(1):107-16.
 25. Осовец СВ, Азизова ТВ, Банникова МВ. Оценка влияния дозовых характеристик на период формирования и длительность хронической лучевой болезни. Мед радиол и радиац безопасность. 2011;56(4):17-23. [Osovets SV, Azizova TV, Bannikova MV. Assessment of the impact of dose characteristics on the period of formation and duration of chronic radiation syndrome. Medical Radiology and Radiation Safety. 2011;56(4):17-23. (In Russ.)].
 26. Akleyev AV, Kossenko MM, Silkina LA, Degteva MO, Yachmenyov VA, Awa A, et al. Health effects of radiation incidents in the Southern Urals. Stem Cells. 1995 May; 13(1):58-68.
 27. Аклеев АВ. Хронический лучевой синдром у населения бассейна реки Теча. Радиационная биология. Радиоэкология. 2015;55(5):453-66. [Akleyev AV. Chronic radiation syndrome among the population of the Techa River basin. Radiation Biology. Radioecology. 2015;55(5):453-66. (In Russ.)].
 28. Аклеев АВ, Акушевич ИВ, Димов ГП и др. Реакции кроветворной системы на хроническое облучение у жителей прибрежных сел реки Течи. Мед радиол и радиац безопасность. 2011;56(5):10-20. [Akleyev AV, Akushevich IV, Dimov GP, Veremeyeva GA, Varfolomeyeva TA, Ukraintseva SV, et al. Hemopoietic system reactions of residents chronically exposed to ionizing radiation in the Techa River catchment area. Medical Radiology and Radiation Safety. 2011;56(5):10-20. (In Russ.)].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Поступила: 14.09.2020. **Принята к публикации:** 11.11.2020.

Article received: 14.09.2020. **Accepted for publication:** 11.11.2020.

Information about the author:

Akleyev A.V. <https://orcid.org/0000-0003-2583-5808>.