

Международная конференция
«Гигиенические аспекты обеспечения радиационной безопасности
населения на территориях с повышенным уровнем радиации»
15–17 сентября 2008 г.

УДК: 621.039.586:616

**Результаты многолетних исследований особенностей
соматической патологии в отдаленном периоде
после радиационных аварий**

С.С. Алексанин

ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

В докладе представлены результаты многолетних эпидемиологических, клинических, биохимических, цитогенетических, иммунологических исследований, посвященные выявлению особенностей формирования соматической патологии в отдаленном периоде после радиационных аварий.

Ключевые слова: соматическая патология, участники ликвидации последствий радиационных аварий, радиационная авария, отдаленный период.

На протяжении последних 17 лет коллектив ученых и сотрудники ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (далее – ВЦЭРМ) проводят комплексные исследования по изучению последствий радиационных аварий, в том числе у пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС; аварий на кораблях с ядерными энергетическими установками; испытаний ядерного оружия (подразделения особого риска); аварий на объектах атомной промышленности; несчастных случаев.

Среди пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС изучали участников ликвидации последствий аварии («ликвидаторов»); лиц, проживающих в зонах радиоактивного загрязнения; лиц, эвакуированных и отселенных из зон отчуждения; детей (4 категории: родившиеся от ликвидаторов, эвакуированных и переселенных лиц, проживающие на загрязненных территориях).

Для мониторинга состояния здоровья пострадавших при радиационных авариях на базе ВЦЭРМ были созданы два регистра: эпидемиологический с подрегистрами лейкозов, рака щитовидной железы и онкорегистра; научный клинический регистр.

Результаты исследования эпидемиологии соматической патологии показали, что формирование патологического процесса в случае длительного воздействия факторов малой интенсивности происходит на фоне компенсаторно-приспособительных механизмов, что влечет за собой исчезновение макросимптомов, специфичных для острого воздействия. Эта особенность действия факторов слабой мощности изучена недостаточно, а отдаленные ее последствия приписываются естественной заболеваемости.

При эпидемиологическом исследовании было выявлено, что уже через 4–5 лет стал наблюдаться ежегодный рост распространенности заболеваний на фоне уменьшения количества здоровых лиц во всех возрастных группах. Че-

рез 10 лет среди ликвидаторов 1986 г. 38% лиц имели различные хронические болезни, а у получивших дозу облучения более 25 сГр – более 50%. За 20 лет среднее число диагнозов на 1 ликвидатора увеличилось с 1,4 до 10,6.

Установлено, что в структуре распространенности болезней у ликвидаторов в последние 10 лет в среднем более 60% занимают болезни трех классов: сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и органов пищеварения.

При этом динамика распространенности болезней сердечно-сосудистой системы, костно-мышечной системы, органов пищеварения по всем указанным классам аналогична во всех возрастных группах.

Результаты исследования показали, что основной причиной атипичности кардиалгий, цереброваскулярных расстройств, нарушений сердечного ритма, неэффективности общепринятой терапии и других проявлений при тщательном клиническом обследовании (включая МРТ, ПЭТ, ангиографические и доплерографические исследования) являются не стенозирующие и атеросклеротические процессы, а нарушения микроциркуляторных процессов, во многом обусловленные состоянием эндотелия сосудов. Это объясняет и полученные нами прямые доказательства уменьшения энергообеспечения тканей мозга по показателям снижения диффузного и локального кровотока и выраженного снижения скорости метаболизма глюкозы.

У 60–80% ликвидаторов наблюдаются жалобы на артралгии и оссалгии, которые при динамическом наблюдении за ними определяются как различные заболевания опорно-двигательного аппарата. При клиническом обследовании более 1000 участников ликвидации с данными жалобами и ведущей патологией опорно-двигательного аппарата было установлено, что основной причиной данных диагнозов является наличие остеопенического синдрома.

Кроме того, у данной категории больных выявлены изменения в показателях минерального гомеостаза, кальцийрегулирующих гормонов, цитокинов и маркеров костного метаболизма.

По нашему мнению, особенности клинической картины и течения патологии желудочно-кишечного тракта («немые язвы», их множественность, большие сроки рубцевания) объясняются тем, что данные заболевания протекают на фоне диспластических и атрофических процессов.

Наблюдается повышенная частота выявления полипов (преимущественно аденоматозных) желудка и прямой кишки (до 5%).

Результаты цитогенетического обследования показали, что в отдаленном периоде после аварии частота всех типов хромосомных нарушений, за исключением одиночных фрагментов, у ликвидаторов значимо выше, чем в группе сравнения.

Подъем общей частоты хромосомных aberrаций в популяции принято связывать с действием мутагенных факторов внешней среды. Однако изучение анкетных данных ликвидаторов не обнаружило каких-либо особенностей мутагенной нагрузки в настоящее время у этой категории граждан. Можно предположить, что ионизирующее излучение запустило каскад биологических процессов, приведших к повышенной чувствительности данных пациентов к действию мутагенов окружающей среды.

Принципиально важно, что хромосомная нестабильность выражается не только *in vitro*, но и в изменении цитогенетического гомеостаза *in vivo*.

В периферической крови у пострадавших обнаруживаются лимфоциты с морфологически аномальными ядрами (протрузии хроматина в цитоплазму). В этих клетках, как правило, увеличено количество ядрышек, что свидетельствует о морфофункциональных нарушениях.

С помощью метода флуоресцентной гибридизации (FISH) было показано, что наблюдаемые ядерные протрузии образуются из дицентрических хромосом.

В ходе исследований была выявлена дозовая зависимость ядерных протрузий и положительная корреляционная зависимость с дицентрическими хромосомами.

Таким образом, был открыт новый способ биодозиметрии, который не требует сложного оборудования и квалифицированного персонала.

Оценка гормонального статуса у ликвидаторов позволила выявить изменения в виде «низкого трийодтиронина», нарушения в конверсии тиреоидных гормонов (21–23%), наличие синдрома гипогонадизма (30–40%), а в ряде случаев – гиперпролактинемии (20–22%).

Формирование узлообразования в щитовидной железе на фоне низкого трийодтиронина и гиперпролактинемии носит прогностически неблагоприятный характер.

Развитие сердечно-сосудистой патологии происходит на фоне снижения концентрации инсулина, лютеинизирующего гормона, тестостерона и повышения пролактина.

Формирование остеопенического синдрома происходит на фоне снижения концентрации тестостерона, лютеинизирующего гормона, соматотропного гормона.

Динамика уровней опухолевых маркеров подтверждает высокий риск развития онкологической патологии. Отмеченное достоверное повышение трех онкомаркеров: раково-эмбрионального антигена (РЭО), СА19-9, альфа-фетопротеина подтверждает возможность злокачественных процессов в пищеварительной системе.

Эти данные позволили сформировать представления об общих механизмах развития патологических изменений при соматических заболеваниях у пострадавших при радиационных авариях в отдаленном периоде. Основой для этого явились особенности функционирования некоторых универсальных регулирующих систем организма. В кратком изложении их суть состоит в следующем.

Ведущая роль свободных радикалов в повреждении макромолекул и гибели клеток в остром периоде после радиационного воздействия считается доказанной. Что же касается отдаленных сроков после воздействия радиации, то это не представлялось очевидным. Результаты наших исследований свидетельствуют, что даже через 10–20 лет после радиационного воздействия отмечается гиперпродукция свободных радикалов и высокая степень деструкции макромолекул.

У пострадавших отмечен высокий уровень генерации перекиси водорода и супероксид-анионрадикала нейтрофилами и мононуклеарами периферической крови и альвеолярными макрофагами.

При этом гиперпродукция свободных радикалов сопровождается дефицитом антиоксидантов, как ферментативных (каталаза и супероксид-дисмутаза), так и низкомолекулярных. Характерным является сниженный уровень глутатиона: существенно сниженный уровень эритроцитарного восстановленного глутатиона и возрастание содержания его окисленной формы.

Эти изменения сопровождаются высоким уровнем окислительной деструкции липидов мембран клеток и окислительной модификацией белков сыворотки крови, определенной по содержанию карбонильных групп.

Была выявлена прямая зависимость между частотой хромосомных aberrаций и гиперпродукцией свободных радикалов.

Как и по клиническим показателям, так и по параметрам липидного обмена (карбонильные группы белков ЛПНП), продукции свободных форм кислорода и содержанию апоБелка В показатели у пострадавших были аналогичны показателям при коронарном синдроме X.

Развитие цереброваскулярных расстройств также сопровождалось возрастанием продукции перекиси водорода и снижением основного низкомолекулярного антиоксиданта – восстановленного глутатиона и возрастанием его окисленной формы.

Ядром клинической картины цереброваскулярной патологии у ликвидаторов является раннее развитие астении, когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств. Развитие хронической ишемии мозга, подтвержденное данными КТ-перфузии, связано с нарушением микроциркуляции и цереброваскулярной реактивности. У ликвидаторов с соматической и цереброваскулярной патологией развивается целый комплекс патохимических сдвигов, свидетельствующих о ключевой роли повреждения эндотелия в патогенезе этих заболеваний. Активация процессов свободно-радикального окисления, гипергомоцистеинемия, нарушения цереброваскулярной реактивности выявлены у большинства ликвидаторов, и эти параметры были связаны с когнитивными и эмоционально-волевыми расстройствами.

У всех пострадавших нейтрофилы и мононуклеары были активированы и генерировали повышенные количества супероксида. Наиболее выражены данные процессы были при остеопении.

Следовательно, нарушения свободнорадикальных процессов, фактора некроза опухоли, альфа и «кластерных факторов» у пострадавших тесно связаны. Образуется порочный круг высокого уровня продукции биологически активных молекул.

В лаборатории элементного анализа нашего Центра в 2007 году проведено исследование микроэлементного статуса 100 ликвидаторов на ЧАЭС самым совершенным на настоящее время методом – масс-спектрометрией с индуктивно связанной аргонной плазмой. Всего исследовано содержание в организме 27 химических жизненно необходимых и токсических химических элементов.

В результате получены следующие данные: ни у одного из обследованных участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, проживающих в настоящее время на территории Северо-Запада России, элементный гомеостаз не соответствовал оптимальным значениям. Дефицит жизненно необходимых элементов выявлен у 80% обследованных. Это прежде всего дефицит кальция, цинка, селена и йода, что характерно для жителей всего Северо-Запада России и объясняется его биогеохимическими особенностями. 45% ликвидаторов имеют повышенную концентрацию в организме токсических химических элементов. В основном, это концентрация кадмия и свинца, что, как правило, наблюдается у жителей промышленных городов и у никотин-зависимых людей, доля которых у обследованных весьма существенна.

Выявленный микроэлементоз у ликвидаторов вносит существенный вклад в клиническую картину соматической патологии и должен учитываться при проведении терапевтических мероприятий. Это подтверждается выявленной статистической зависимостью между отдельными видами патологических процессов и микроэлементными нарушениями у данного пациента.

Результаты иммунологических исследований показали, что в отдаленном периоде после аварийных ситуаций развивается вторичное иммунодефицитное состояние с нарушениями как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета с медленными темпами его восстановления. Изменения в цитокиновой сети, в частности, гиперпродукция провоспалительных цитокинов, способствует прогрессированию патологии кардиореспираторной системы, желудочно-кишечного тракта и формированию остеопенического синдрома.

Повышенный синтез и продукция интерлейкина-4 и высокий уровень иммуноглобулина способствует повышению частоты атопии по сравнению с популяцией. Нарушение процессов апоптоза клеток иммунной системы, сопровождающийся увеличением количества лимфоци-

тов, экспрессирующих маркер апоптоза Fas-антиген, является одним из общебиологических механизмов нарушения гомеостаза у данной когорты.

Одним из наиболее информативных показателей цитокинового звена, характеризующих особенности течения соматической патологии у ликвидаторов, является максимальное по сравнению с другими группами содержание фактора некроза опухоли.

Одним из вероятных механизмов наблюдаемых у пострадавших изменений является ускорение темпов возрастных изменений, трансформируя физиологическое старение в ускоренное. Сдвиги в деятельности физиологических систем в зависимости от биологического возраста формируются с участием иммунологических и биохимических механизмов. Феномен преждевременного старения характеризуется нарушением углеводного обмена, повышенным уровнем деградации биомолекул, дефицитом внутриклеточного антиоксиданта – восстановленного глутатиона, специфическими изменениями иммунитета, угасанием функций гипофиза и снижением уровня андрогенных гормонов.

Таким образом, результаты комплексных эпидемиологических, клинических, биохимических, цитогенетических, иммунологических исследований, выполненных сотрудниками ВЦЭРМ, позволили уточнить закономерности формирования соматической патологии в отдаленном периоде после радиационных аварий.

Одним из перспективных направлений дальнейших исследований является оценка вклада в формирование патологии у ликвидаторов радиационных аварий внутреннего облучения инкорпорированными радионуклидами.

В настоящее время во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России заканчиваются пуско-наладочные работы на новом измерительном комплексе – высокочувствительном низкофоновом спектрометре излучений человека для экспертных исследований (СИЧ), предназначенном для оперативного прижизненного определения содержания радиоактивных веществ в теле человека: их наличия, количества и распределения по органам и тканям, позволяющем выявлять полный набор всех радиологически значимых радионуклидов – как гамма-излучающих, так и бета- и альфа-излучателей.

Результаты научных исследований используются в практической работе клинических подразделений ВЦЭРМ, что обеспечивает не только индивидуализацию схем диагностики, но и лечения и реабилитации участников ликвидации радиационных аварий.

S.S. Alexanin

Results of multiannual research of somatic pathology distinctive features in the long-term period after radiation accidents

Federal State Health Care Organization "All-Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine after A.M. Nikiforov" of the Russian Ministry of Emergency Situations, St. Petersburg

Abstract. The report presents results of multiannual epidemiological, clinical, biochemical, cytogenetic, immunological research devoted to distinctive features identification of somatic pathology forming during the long-term period after radiation accidents.

Key words: somatic pathology, participants of radiation accident recovery, radiation accident, long-term period.

Тел. (812) 541-8565 E-mail: medicine@arccerm.spb.ru