

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ ЗОНЫ ОТЧУЖДЕНИЯ

А.И.Нягу, К.Н.Логановский, В.Г.Костюченко, Н.Ю.Чупровская, Е.А.Вашенко,
Ю.И.Плачинда, К.Л.Юрьев, Р.Н.Зазимко, В.И.Марченко, А.К.Чебан, **Н.М.Умовист**,
В.А.Сушко, Д.М.Якименко, А.А.Чумак, Д.А.Базыка, Ж.Н.Минченко, М.А.Пилинская,
В.И.Клименко, Ю.С.Шатоян, Л.М.Овсянникова, В.Д.Вохмеков, Е.Г.Ганжа

Научный центр радиационной медицины АМН Украины, Украина, Киев

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

В отличие от иных категорий, пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы, работники зоны отчуждения являются уникальной когортой людей, в которой осуществляется реальный мониторинг состояния здоровья на основании целевой диспансеризации под контролем и непосредственным участием ведущих специалистов в области радиационной медицины на протяжении всех поставарийных лет. Кроме того, практически на всех работающих в зоне отчуждения имеется адекватное дозиметрическое сопровождение.

С 1987 г. нами осуществляется мониторинг состояния здоровья различных категорий пострадавших. Наиболее критичными из них по фактору хронического облучения являются участники ликвидации последствий аварии (УЛПА) на ЧАЭС, работающие в зоне отчуждения в 1986 – 1987 гг., на протяжении пяти и более лет, а также лица, несанкционированно проживающие в зоне отчуждения — так называемые “самоселы”. Интегральная оценка состояния систем организма осуществлена 1 000 УЛПА на ЧАЭС (диапазон доз 0,05 – 3 Зв) и 200 “самоселам” (0,06 – 0,82 Зв, на щитовидную железу — 0,28 – 2,36 Зв).

Для клинико-эпидемиологического анализа была отобрана репрезентативная группа сотрудников зоны отчуждения, работающих на ЧАЭС, объекте “Укрытие”, в СП “Комплекс”, УДК и других подразделениях с 1986 — 1987 гг. по настоящее время. Именно этот контингент является наиболее критичным по фактору облучения, где присутствует как фактор “ударного” (острого или подострого) облучения в ближайший поставарийный период, так и фактор долговременного облучения на протяжении всех последующих 12 лет.

Динамика распространенности всех классов болезней по Международной классификации болезней 9-го пересмотра представлена на рис. 1.

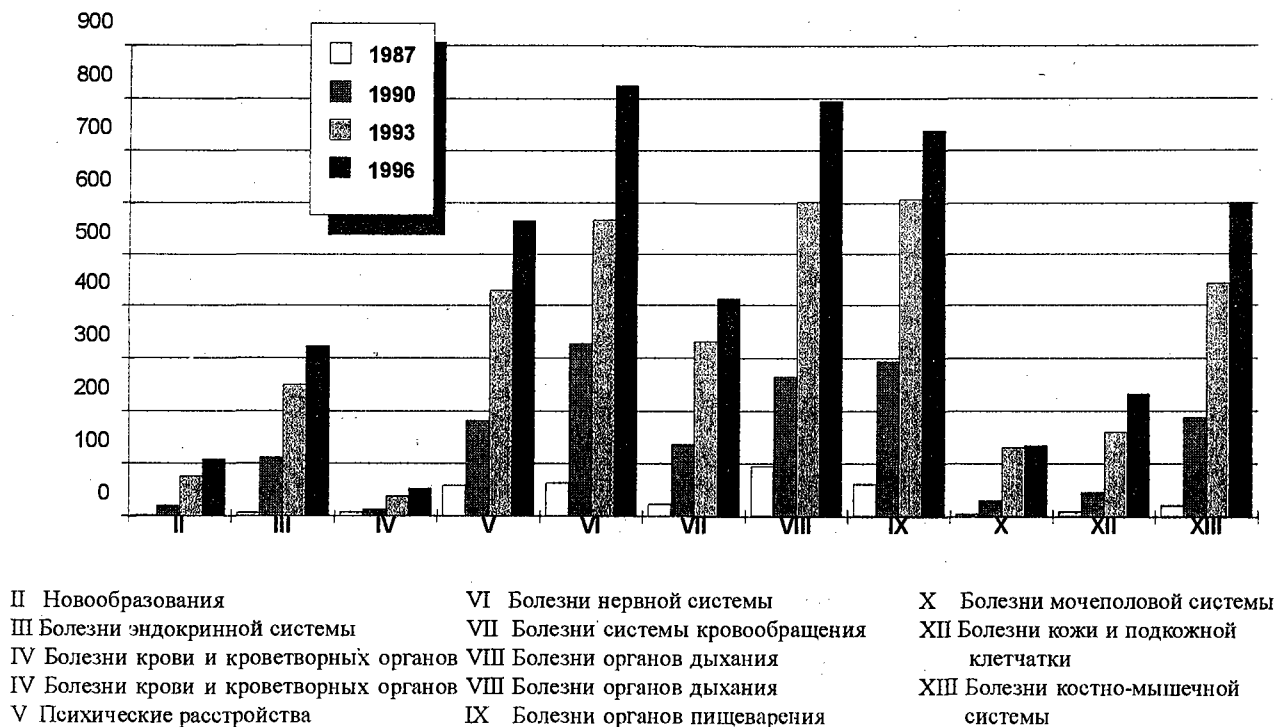


Рис. 1. Распространенность болезней среди сотрудников зоны отчуждения, работающих с 1986 года (по МКБ-9, на 1000)

Как видно из рисунка, у персонала, который работает в зоне отчуждения с 1986 — 1987 гг. по настоящее время, отмечается неуклонный рост распространенности, а также и заболеваемости по всем классам заболеваний. Следует особо отметить рост нервно-психических расстройств, болезней эндокринной, пищеварительной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

В отношении ряда эпидемиологических показателей здоровья установлена зависимость “доза—эффект”. Так, распространенность нервно-психических расстройств у персонала, работающего с 1986 – 1987 гг. и облученного в дозах более 0,25 Зв, составляет 80,5 %, тогда как у этого же контингента, но облученного в дозах менее 0,25 Зв — 21,4 % (рис.2).

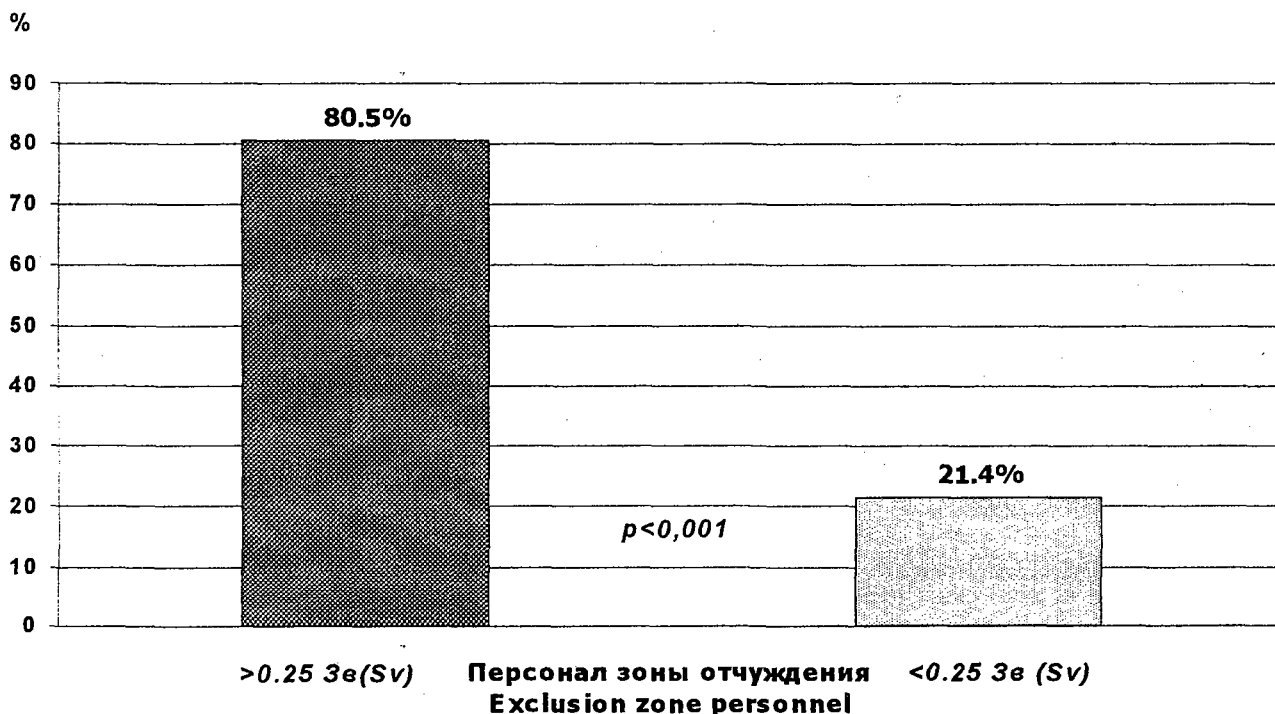


Рис. 2. Распространенность нервно-психических расстройств у персонала зоны отчуждения.

Распространенность психопатологии в 1996 – 1997 гг. достигла 93 – 100 % преимущественно за счет пограничных нервно-психических расстройств. Установлено, что работа и проживание в зоне отчуждения с 1986 года, десять лет спустя приводят к ухудшению психического здоровья в 3,4 – 6,2 раза по сравнению с нормальной популяцией и в 2 – 3,9 раза — по сравнению с последствиями локальных войн или стихийных бедствий. Ведущее место в структуре психопатологии у обследованных занимают органические, включая симптоматические, психические расстройства (F00—F09). Вклад хронического воздействия ионизирующих излучений в формирование нервно-психических расстройств у персонала достигает 53 – 73 %. Это в первую очередь относится к органическим психическим расстройствам. Ухудшение психического здоровья персонала пропорционально стажу работы в зоне отчуждения свидетельствует, прежде всего, о кумулятивном эффекте хронического облучения.

Заслуживают внимания впервые полученные данные о состоянии кожи и подкожной клетчатки. Установлена двунаправленная зависимость “доза—эффект” в отношении частоты липом. Так, при дозах 0,05 – 0,5 Зв отмечается неуклонный рост частоты липом, тогда как при дозах более 0,5 Зв наступает относительное уменьшение частоты липом, которые, однако, превышают популяционные показатели (рис.3).

Кроме того, установлена зависимость “доза—эффект” в отношении *сосудисто-дистрофических изменений сетчатки глаза*, которые достоверно возрастают при дозах облучения более 0,25 Зв.

Прослежено возрастание частоты детерминистических (нестохастических) тиреоидных эффектов – *хронических тиреоидитов* – в зависимости от дозы облучения щитовидной железы у “самоселов” зоны отчуждения с порогом эффекта 0,3 Зв на щитовидную железу с четко наблюдаемой хронологией: от первичной реакции до исхода в гипотиреоз и морфологической перестройкой от первичной реакции до фиброза (рис.4).

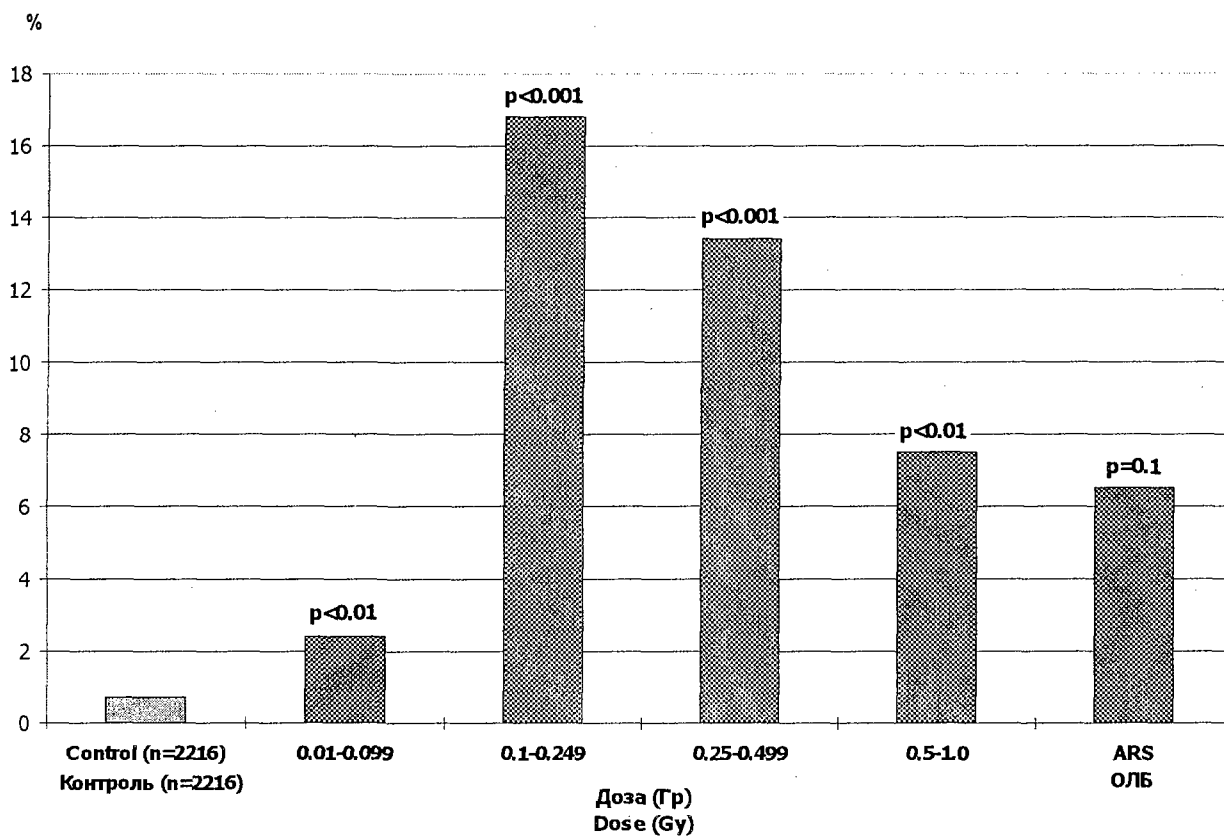


Рис. 3. Частота лимфом у персонала зоны отчуждения в зависимости от дозы облучения (n=2545).

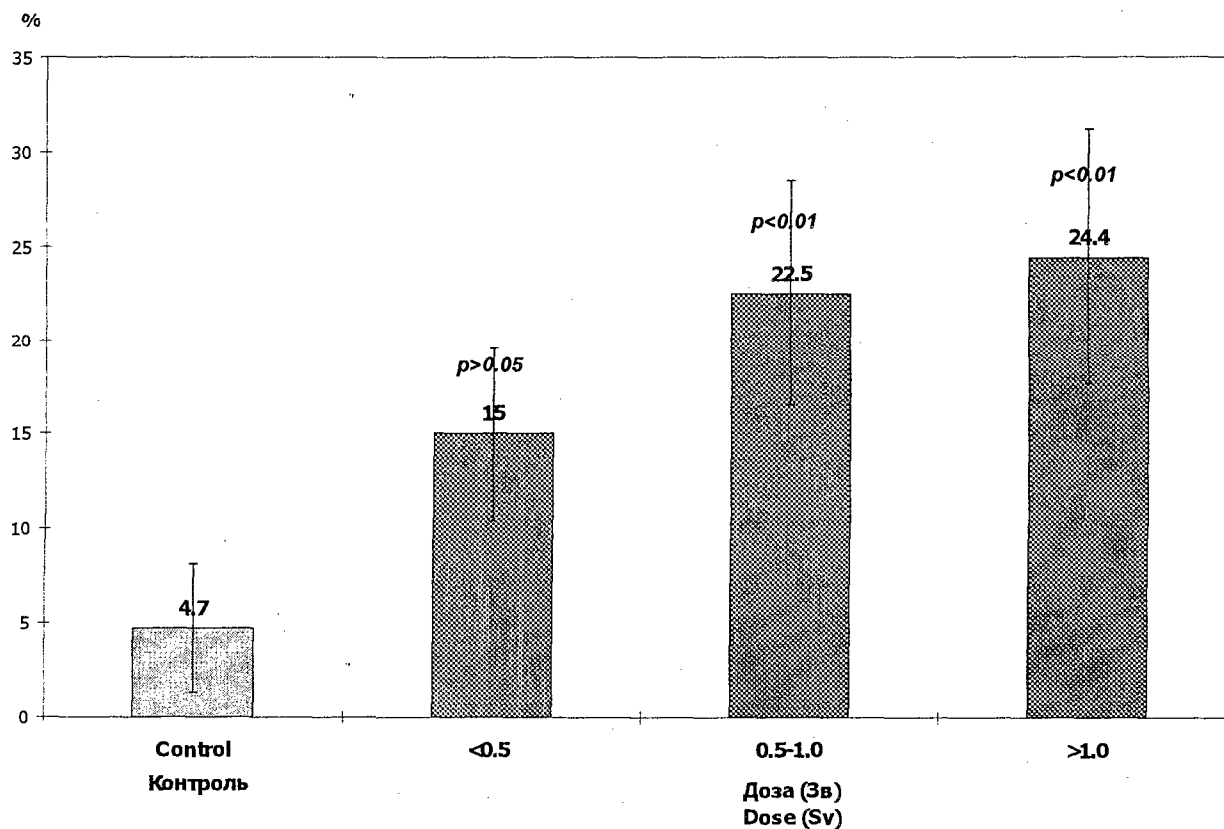
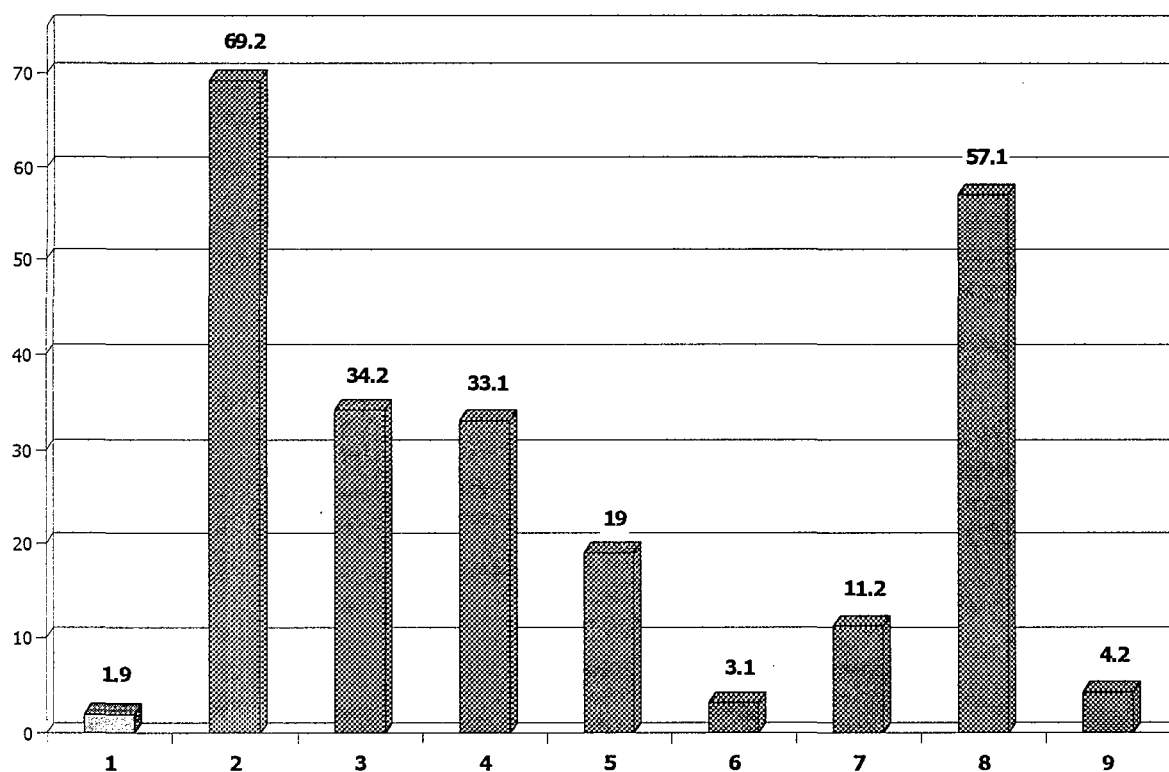


Рис. 4. Частота хронических тиреоидитов у "самоселов" зоны отчуждения в зависимости от дозы облучения щитовидной железы.

Бронхо–легочная система является одной из главных тканей–мишеней, подвергшихся внешнему и внутреннему облучению (ингаляционным путем). Установлено, что в структуре бронхолегочной патологии преобладает *хронический обструктивный бронхит* — 82,4 %. Для персонала, длительно работающего в зоне отчуждения, характерно более выраженные функциональные (обструктивные) и органические (пневмосклероз) поражения бронхолегочной системы, имеющие *прогредиентное течение*. В основе патоморфологических изменений бронхолегочной системы лежат трансформированные структурные признаки, в первую очередь — плоскоклеточная метаплазия (57 %), клеточная атипия (3 %), нарушения микроциркуляции (100 %), выраженные склеротические изменения (78 %).

Комплексное клинико-инструментальное исследование выявило патологию органов *желудочно-кишечного тракта* у 98,2 % сотрудников зоны отчуждения, работающих с 1986–1987 гг. Наиболее распространенными являются хронический гастрит (69 %), особенно атрофический (34 %), эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки (34 %), и хронический холецистит (57 %), которые значительно превышают популяционные показатели. Увеличилась частота встречаемости сочетанного поражения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки при отсутствии или невыраженности клинической симптоматики. Такая же особенность была выявлена ранее и у больных, перенесших хроническую лучевую болезнь, по результатам эндоскопического и патоморфологического исследований (рис. 5).

‰



- | | |
|--|--|
| 1. Здоровые | 6. Язвенная болезнь желудка |
| 2. Хронический гастрит (в целом) | 7. Эрозии желудка и луковицы 12-перстной кишки |
| 3. Хронический атрофический гастрит | 8. Хронический холецистит |
| 4. Эрозивно-язвенные процессы слизистой ЖКТ | 9. Желчекаменная болезнь |
| 5. Язвенная болезнь луковицы 12-перстной кишки | |

Рис. 5. Частота заболеваний желудочно-кишечного тракта у персонала зоны отчуждения.

Особенностями патологии сердечно-сосудистой системы являются *выраженные нарушения вегетативной регуляции данной системы* (54 – 74 %), выявленные экспериментально, что значительно превосходит популяционные показатели. Состояние вегетативной регуляции демонстрирует среднетяжелое и тяжелое состояние адаптационных систем у 42 % обследованных и преждевременное старение вегетативной регуляции сердечного ритма у 56 %.

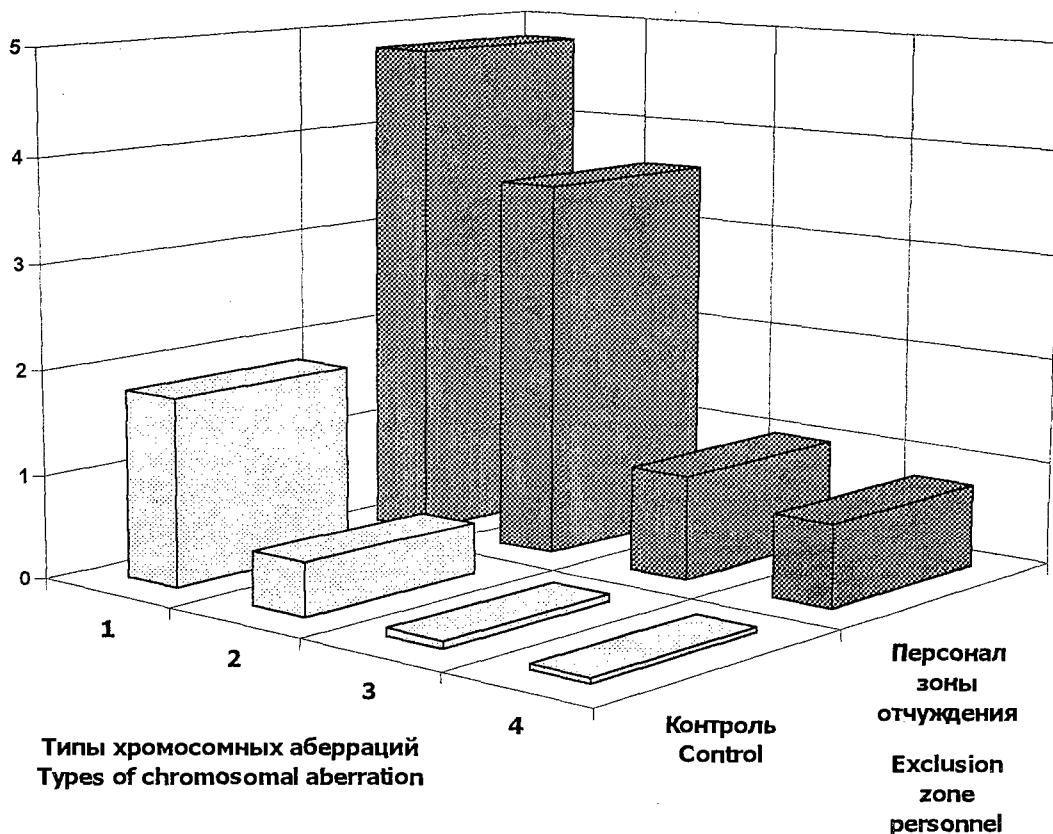
Отмечено увеличение количества обследованных с лимфоцитозами, которые составляют группу повышенного риска онкогематологической патологии. У “самоселов” выявлена прямая зависимость между дозой облучения и количеством эозинофилов, а также между дозой облучения костной поверхности и содержанием нейтрофилов с явлениями кариорексиса ядер. Обнаружены более выраженные, чем в контроле, количественные и качественные нарушения в элементах гемопоэза. Гематологические нарушения преимущественно характеризуются проявлениями *стимуляции лейкопоэза*: лейкоцитоз, нейтрофилез, моноцитоз в периферической крови, гиперплазия лейкоцитарного гемопоэза с задержкой созревания гранулоцитов в костном мозге.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Выявлены эффекты кумулятивного влияния малых доз радиации. Нами установлена также пороговая доза PD_{50} начала развития синдрома дезадаптации при хроническом внешнем и внутреннем облучении, равная $0,12 \pm 0,06$ Зв.

Действие так называемых “малых доз” в диапазоне до 0,25 Зв может быть “удваивающим” по цитогенетическим критериям и индуцировать специфические структурные повреждения генома в соматических клетках человека — нестабильные и стабильные aberrации хромосом в лимфоцитах периферической крови. Такие первичные нарушения структуры хромосом являются не только биомаркерами мутагенного действия радиации на человека, но и могут лежать в основе возникновения стохастических и, возможно, нестохастических пострадиационных эффектов (рис.6).

Частота aberrаций, %
Frequency of aberrations, %



1. Среднегрупповая частота aberrаций хромосом
2. Частота aberrаций хромосомного типа

3. Частота дицентриков и центрических колец
4. Частота транслокаций

Рис. 6. Цитогенетические эффекты в соматических клетках хронически облученных лиц.

У “самоселов” зоны отчуждения выявлены цитогенетические нарушения, преимущественно по типу aberrаций хромосомного типа, со статистически значимым возрастанием специфических маркеров радиационного воздействия — различных двухударных aberrаций. Среднегрупповая частота нестабильных маркеров радиационного воздействия в 5,8 раз превышает среднепопуляционную норму. Значение радиационного фактора в патогенезе заболеваний у “самоселов” подтверждается динамикой роста цитогенетических нарушений. Нарушения на уровне генома с очевидностью объясняют каскад нарушений на всех уровнях функционирования организма.

Получены данные о ключевой роли иммунной системы в формировании и развитии стохастических и нестохастических эффектов облучения. При хроническом облучении персонала зоны отчуждения выявляется сочетание прямых эффектов ионизирующих излучений на критические структуры иммунокомпетентных клеток с неспецифическими изменениями, отражающими стадию формирования ответных реакций организма на облучение (рис. 7).

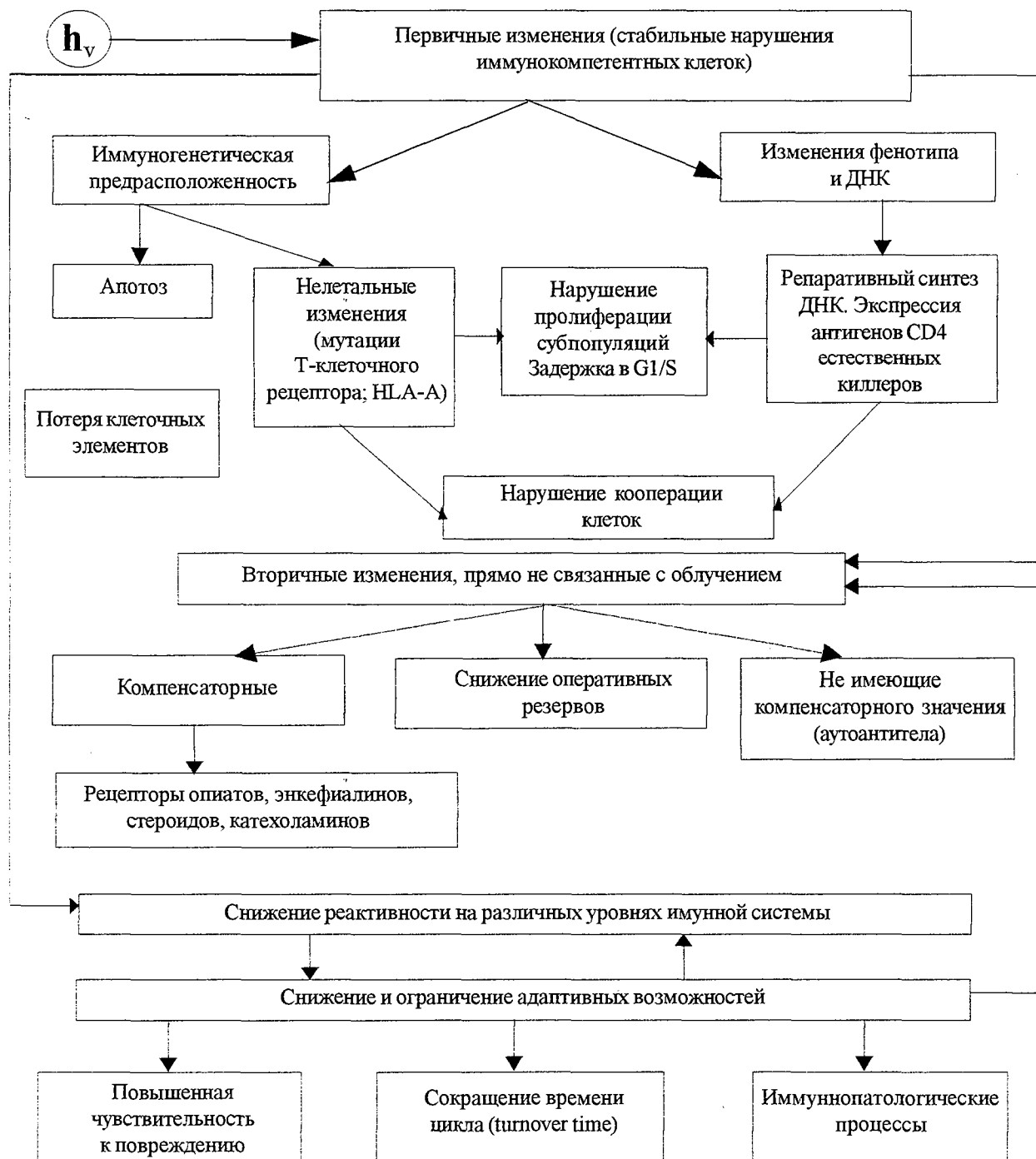


Рис. 7. Механизмы иммунологических эффектов у персонала зоны отчуждения

Субклеточные и клеточные изменения при хроническом облучении проявляются в стабильных соматических мутациях, сочетанных изменениях активации и дифференциации клеток, количественно выявляемых по изменениям экспрессии поверхностного фенотипа, субпопуляционным особенностям клеточного цикла и репаративном синтезе ДНК.

Установлена генетическая предрасположенность к индивидуальной иммунологической реактивности организма на воздействие радиационного фактора. При этом иммуногенетический фенотип организма определяет направленность и силу иммунологических нарушений при облучении.

Выявлены значительные нарушения окислительного гомеостаза: активация процессов перекисного окисления липидов со значительным накоплением первичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, угнетение антиоксидантной защитной системы с выраженным уменьшением активности ее ферментов, увеличением проницаемости внутриклеточных мембран (рис.8).

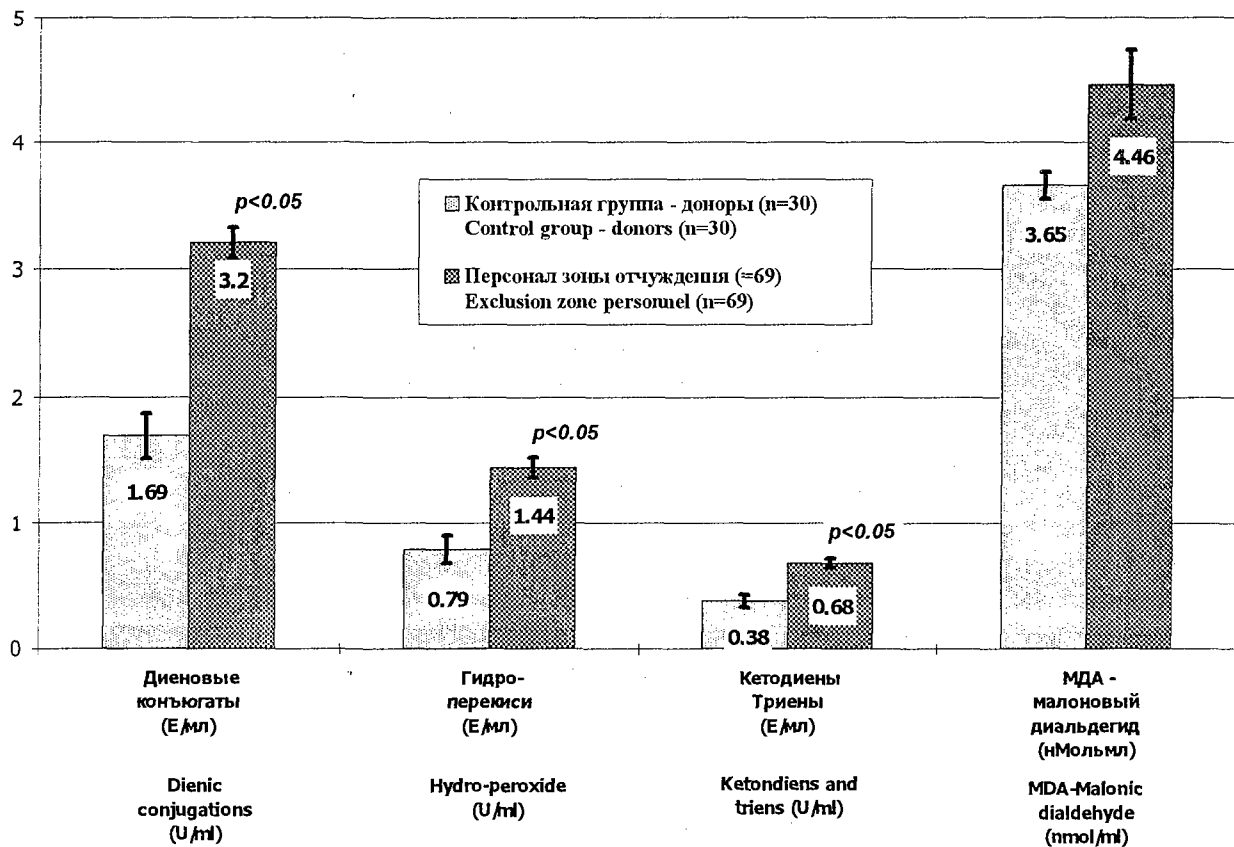


Рис. 8. Показатели перекисного окисления липидов у персонала зоны отчуждения.

У “самоселов” зоны отчуждения установлены особенности состояния антиоксидантной системы (АОС) и ПОЛ с точки зрения возрастных изменений: параметры ПОЛ и АОС у “самоселов” приближаются к параметрам более молодой по возрасту контрольной группы; по сравнению с контрольной группой лиц пожилого возраста у “самоселов” повышено содержание малонового диальдегида; увеличен показатель антиоксидантного фактора; изолированно повышена активность каталазы, что нарушает функционирование ферментативного звена АОС. Изменения окислительного гомеостаза, очевидно, связаны со стимуляцией адаптационно-приспособительных процессов в организме.

Биофизическое исследование крови у персонала зона отчуждения выявили изменения интенсивности парамагнитных сигналов крови:

- снижение интенсивности сигналов трансферрина;
- повышение интенсивности сигнала церулоплазмينا;
- снижение интенсивности свободнорадикального сигнала;
- повышение интенсивности сигнала метгемоглобина.

Найдена зависимость интенсивности парамагнитных сигналов трансферрина от полученной дозы внешнего облучения (рис. 9).

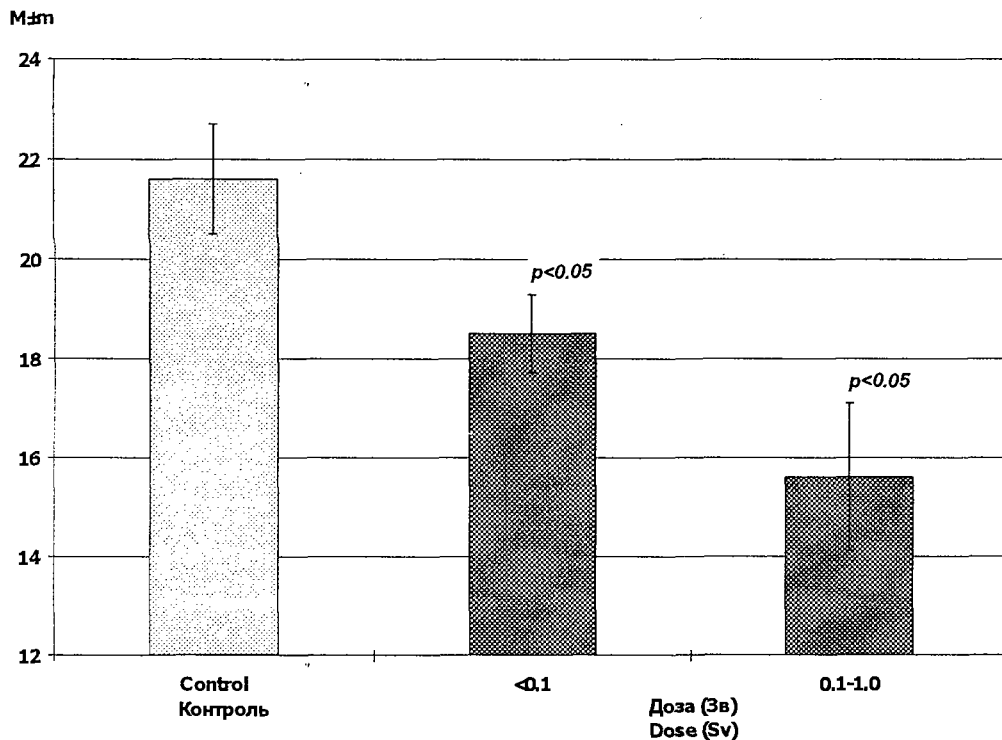


Рис. 9. Зависимость интенсивности парамагнитных сигналов трансферрина от полученной дозы внешнего облучения.

Группу повышенного риска составляют лица с наиболее сложным характером облучения щитовидной железы — сочетание внутреннего облучения ^{131}I и короткоживущими изотопами йода с внешним γ -облучением. В группе максимального риска — у “самоселов” зоны отчуждения — наблюдается достоверная корреляционная связь между снижением уровня гормонов щитовидной железы и дозой облучения щитовидной железы, а также общей дозой ингаляционного облучения (рис. 10 - 11). При облучении в эффективных дозах, превышающих 0,05 Зв, выявлена прямая коррелятивная связь между уровнем дозы и степенью снижения экскреции с мочой *норадреналина*, что свидетельствует об истощении резервных возможностей *гипоталамуса*.

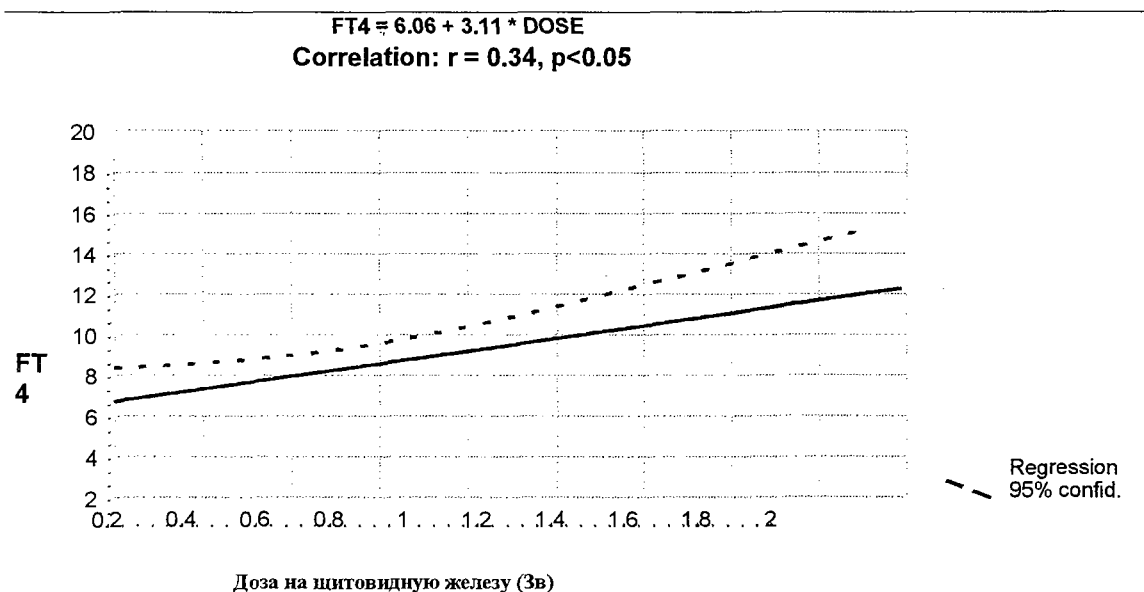


Рис. 10. Зависимость между дозой облучения щитовидной железы и уровнем свободного тироксина у “самоселов” зоны отчуждения Чернобыльской АЭС.

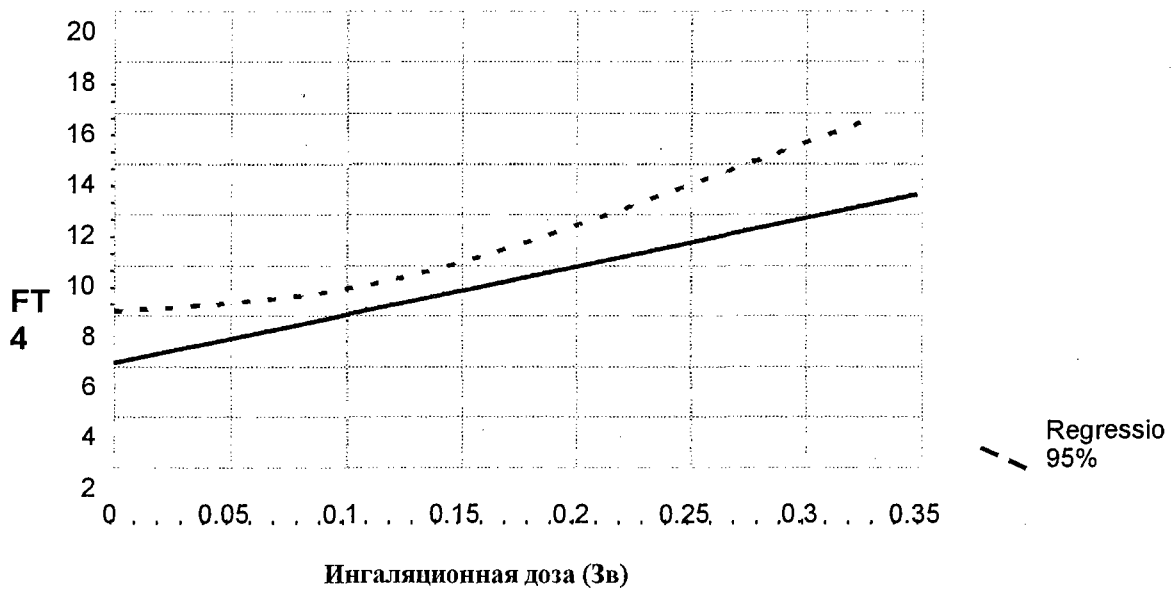


Рис. 11. Зависимость между ингаляционной дозой облучения и уровнем свободного тироксина у "самоселов" зоны отчуждения Чернобыльской АЭС.

Впервые установлены нейрофизиологические критерии хронического облучения: увеличение спектральной мощности δ - и β (20 Гц)-диапазонов ЭЭГ, особенно в лобных областях, при латерализации в левую лобно-височную область. В то же время спектральная мощность α - и θ -диапазонов (особенно, в левой теменно-височной области) значительно снижается (рис. 12).

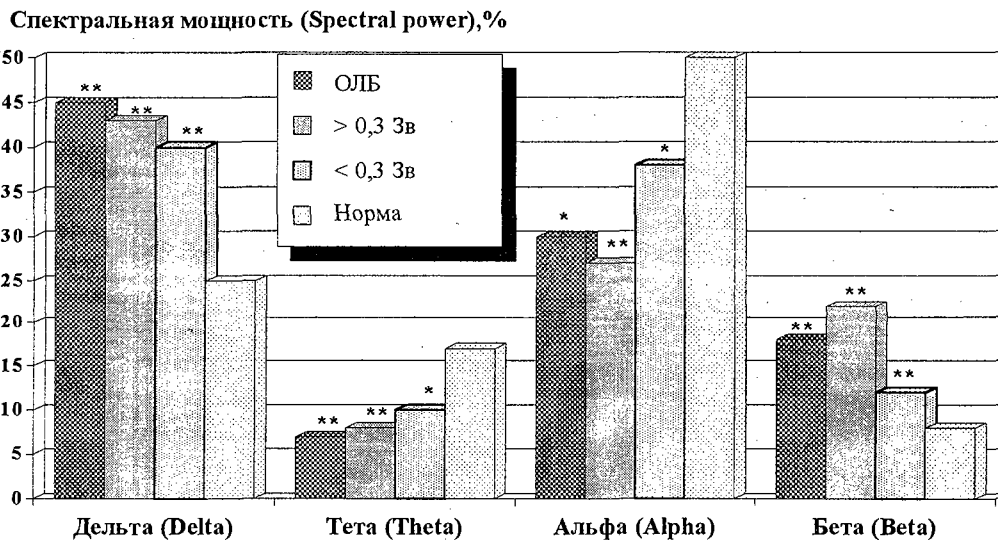


Рис. 12. Результаты компьютерной ЭЭГ у реконвалесцентов ОЛБ, персонала зоны отчуждения и в группе здорового контроля. Уровни статистической значимости приведены по сравнению с контрольной группой (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

Относительные риски нейрофизиологических отклонений составляют 4,5 для пациентов, перенесших ОЛБ, и 3,6 — для хронически облученных лиц (3,9 — для облученных в дозах более 0,3 Зв и 3,4 — для облученных в дозах более 0,3 Зв) по сравнению со здоровыми людьми. Эти риски указывают, что обследованные облученные имеют более, чем тройное увеличение риска развития патологии мозга. В то же время, эти относительные риски составляют для лиц с последствиями PTSD 1,3 и 2,0 — для лиц с последствиями PTSD и легкой закрытой черепно-мозговой травмы (рис. 13).

Относительный риск
Relative risk

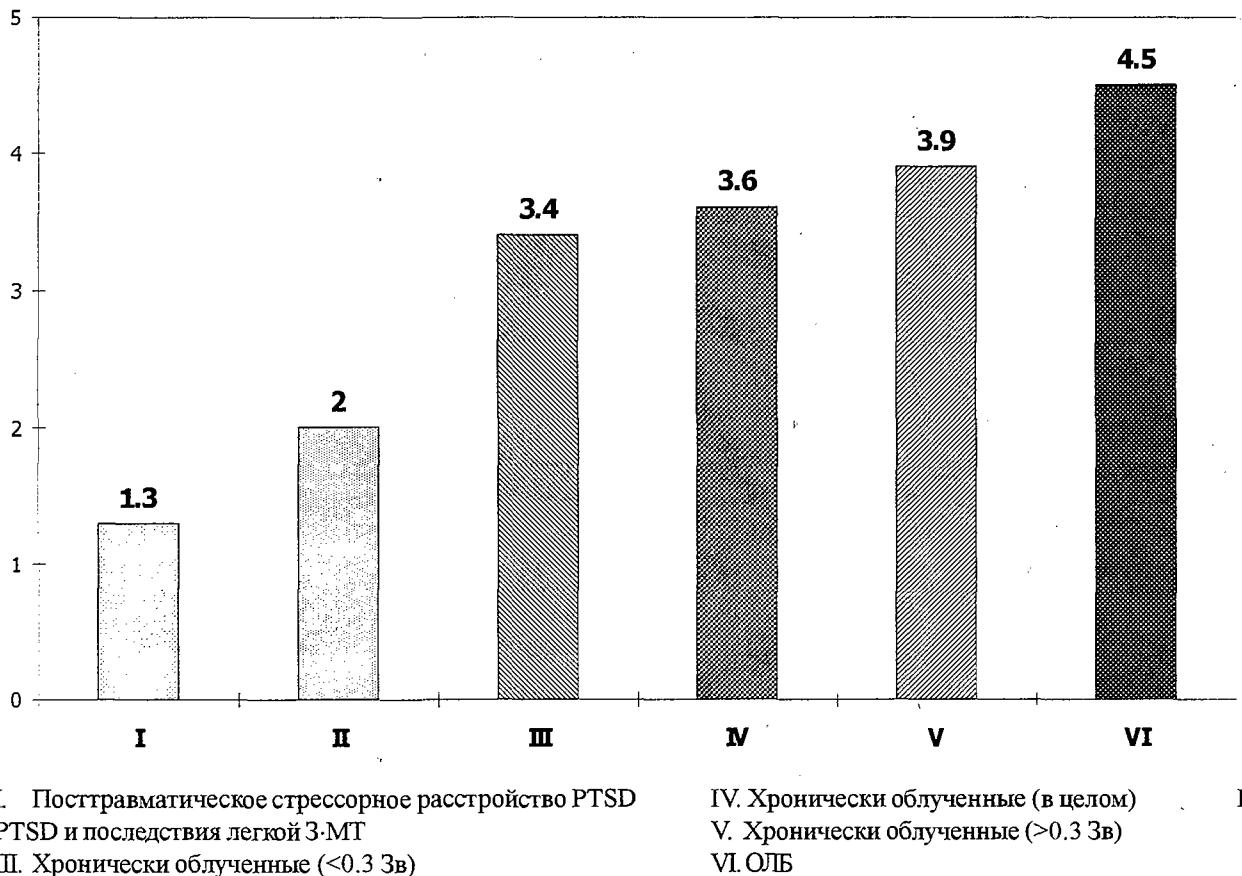


Рис. 13. Относительные риски нейрофизиологических отклонений.

Таким образом, все обследованные облученные лица имеют значительно более высокий риск поражения мозга, чем те которые страдают от последствий стресса или стресса в сочетании с легкой закрытой черепно-мозговой травмой. Полученные данные свидетельствуют о возможности радиационно-индуцированных нейрофизиологических отклонений, которые являются нестохастическими эффектами ионизирующих излучений. Вышеизложенные ЭЭГ-признаки в сочетании данными, полученными при регистрации вызванных потенциалов мозга, отражают структурные и функциональные изменения лимбической системы и левого полушария.

У ликвидаторов 1986 - 1987 гг., длительно работающих в зоне отчуждения, энцефалопатии занимают ведущее место в структуре нервно-психических расстройств, хотя диагноз ОЛБ данным пострадавшим установлен не был. Принимая во внимание полиэтиологический характер данных расстройств (где установлено значение влияния ионизирующих излучений, цереброваскулярной патологии, психогенного стресса, злоупотребления этиловым алкоголем, соматической патологии) диагностировать "пострадиационную энцефалопатию" нецелесообразно как абсолютизирующую лишь одну сторону этиопатогенеза заболевания. Эту группу расстройств мы рекомендуем классифицировать как *экзогенно-соматогенные энцефалопатии*, происхождение которых обусловлено синергизмом радиационных и нерадиационных факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пороговой дозой PD_{50} развития синдрома дезадаптации при хроническом внешнем и внутреннем облучении в условиях зоны отчуждения является $0,12 \pm 0,06$ Зв. Установлены эффекты кумуляции влияния малых доз радиации, которые проявляются прогрессивным ухудшением здоровья лиц, облученных в 1986 г. и продолжающих облучаться во время работы и проживания в зоне отчуждения.

Механизмы воздействия ионизирующего излучения (ИИ) реализуются через нарушения генома и клеточных метаболических процессов. Первичные радиохимические реакции заключаются в прямом и опосредованном (через продукты радиолиза и радиотоксины) повреждении важнейших биохимических компонентов клетки. Аfferентация от дисметаболических продуктов достигает измененных непосредственно излучением центров нейрогуморальной регуляции, нарушая их функциональное состояние. В дальнейшем происходят каскадные биохимические процессы, в которых постоянно наблюдается смена причин и следствий, приводящая к формированию порочного круга (*circulus vitiosus*) патологических реакций. В результате развиваются нарушения гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой системы, функционального состояния нервной системы, вегетативной регуляции органов и систем, иммунитета, обмена веществ, баланса свертывающей и антисвертывающей систем крови. Реализации этого процесса способствует неблагоприятный соматоневрологический преморбид, степень возрастных изменений, а также индивидуальная генетически определенная радиочувствительность. Потенцирующее радиомодифицирующее действие оказывают иные неблагоприятные экологические факторы зоны отчуждения, употребление этилового алкоголя и психогении. В патогенезе нарушений нервной системы при хроническом облучении установлено значение как прямого повреждающего действия ИИ (включая рефлекторное или аfferентное), так и опосредованного через полинейромедиаторные, дисциркуляторные, дисметаболические и аутоиммунные процессы. Итогом хронического облучения являются разнообразные органические дистрофические процессы в паренхиматозных органах и психосоматические расстройства, рост стохастических эффектов.