

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС И ОПЫТ ОКАЗАНИЯ АДРЕСНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЛИКВИДАТОРАМ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ

*ФГУЗ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
им. А.М. Никифорова» МЧС России*

В докладе представлены результаты многолетних эпидемиологических, клинических, биохимических, цитогенетических, иммунологических исследований, посвященные выявлению особенностей формирования соматической патологии в отдаленном периоде после радиационных аварий, а также опыт оказания адресной медицинской помощи ликвидаторам последствий аварии.

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

На протяжении последних 19 лет коллектив ученых и сотрудники ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (далее – ВЦЭРМ) проводит 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 наблюдали 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, а также, проживающие на загрязненных территориях). Для мониторинга состояния здоровья пострадавших при радиационных авариях на базе ВЦЭРМ были созданы два регистра эпидемиологический с подregistрами лейкозов, рака щитовидной железы и онкорегистра; научный клинический регистр.

Результаты исследования эпидемиологии соматической патологии пока-

зали, 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 соматической патологии на фоне уменьшения количества здоровых лиц во всех возрастных группах. Через 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% занимали болезни трех классов: системы кровообращения, опорно-двигательного аппарата и органов пищеварения. Следует отметить, что динамика распространенности болезней системы кровообращения, костно-мышечной си-

стемы, 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 др. 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 ликвидаторов 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 пациентов выявлены изменения в показателях минерального гомеостаза, кальция регулирующих 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) объясняется 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 частоты 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 ЛПА не обнаружило каких-либо особенностей мутагенной нагрузки в настоящее время у этой категории лиц. 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 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 обоснован новый способ биодозиметрии, который не требует сложного оборудования и квалифицированного персонала.

Оценка гормонального статуса у участников ЛПА позволила выявить изменения в виде «низкого трийодтиронина», нарушения в конверсии тиреоидных гормонов (21-23%), наличие синдрома гипогонадизма (30-40%), а в ряде случаев – гиперпролактемии (20-22%). Формирование узлообразования в щитовидной железе на фоне низкого T_3 и гиперпролактемии но-

сит прогностически неблагоприятный характер.

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

Формирование остеопенического синдрома происходит на фоне снижения концентрации тестостерона, ЛГ, СТГ.

Динамика уровней опухолевых маркеров подтверждает высокий риск развития онкологической патологии. Отмеченное значимое повышение трех онкомаркеров: раково-эмбрионального антигена, СА19-9, альфа-фетопротейна подтверждает возможность развития 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 супероксиддисмутазы), так и низкомолекулярных. Характерным является сниженный уро-

вень 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 корональном 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 ЛПА с соматической и цереброваскулярной патологией развивается целый комплекс биохимических сдвигов, свидетельствующих о ключевой роли повреждения эндотелия в патогенезе этих заболеваний. Активация процессов свободнорадикального 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 про-

цессы были при остеопении. Следовательно, нарушения свободнорадикальных процессов, фактора некроза опухоли α (ФНО α) 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 участников ЛПА на ЧАЭС самым совершенным на настоящее время методом – масс-спектрометрией с индуктивно связанной аргоновой 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 ЛПА 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% УЛПА 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 участников ЛПА 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 развива-

ется 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 ИЛ-4 и высокий уровень иммуноглобулина способствует повышению частоты атопии по сравнению с популяцией. Нарушение процессов апоптоза клеток иммунной системы, сопровождающийся увеличением количества лимфоцитов, экспрессирующих маркер апоптоза Fas-антиген, является одним из общебиологических механизмов нарушений гомеостаза у данной когорты. Одним из наиболее информативных показателей цитокинового звена, характеризующих особенности течения соматической патологии у ЛПА, является максимальной по сравнению с другими группами содержание ФНО α .

Одним из вероятных механизмов изменений, наблюдаемых у пострадавших, является трансформация физиологического старения 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.

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 введен в строй но-

вый измерительный комплекс – высокочувствительный низкофоновый спектрометр излучений человека для экспертных исследований (СИЧ), предназначенный 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 γ -излучающих, так и β - и α -излучателей.

В рамках НИР «Разработка и совершенствование методов диагностики и обследование участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и пострадавшего населения» сотрудниками ВЦЭРМ в 2009 году разработан Стандарт углубленного обследования участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и пострадавшего населения России и Республики Беларусь. В рамках договора о сотрудничестве между ВЦЭРМ и ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель) проведен обмен опытом и данными по цитоморфологии щитовидной железы. Эти данные легли в основу патента (2009).

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.

Эти важные научные данные используются при реализации второго важного направления деятельности ВЦЭРМ – оказание адресной медицинской помощи ликвидаторам последствий аварии. Лечебно-диагностическую помощь ЛПА ВЦЭРМ осуществляет в рамках Программы совместной деятельности по преодолению последствий Чернобыльской катастрофы в рамках Союзного государства на 2006-2010 гг., а также Федеральной целевой программы «Преодоление последствий ради-

ационных аварий и катастроф на период 2006-2010 гг.».

Только за последние 5 лет комплексное обследование и лечение на базе ВЦЭРМ прошло около 8 тысяч ЛПА, основная часть из них прошла стационарное обследование и лечение с использованием передовых и новейших медицинских технологий и комплексного патогенетически обоснованного лечения.

Так, в 2007-2009 годах стационарное обследование и лечение на базе ВЦЭРМ прошло 1835 участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС с различной соматической патологией, в том числе с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, легких, неврологической и сердечно-сосудистой патологией, в частности метаболическим синдромом. Использован широкий набор методов лабораторной и инструментальной диагностики, в том числе компьютерная томография грудной клетки с расчетом кальциевого индекса и степени коронарного риска. Пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией прошли обследование с использованием новейших технологий оценки дисфункции эндотелия. С целью ранней диагностики злокачественных новообразований различной локализации у ЛПА применялась оценка молекулярно-генетических маркеров методами ПЦР и FISH диагностики. Основная часть ЛПА прошла обследование по оценке состояния минерального обмена с использованием метода масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (прибор серии X ICP-MS Thermo Elemental с микроволновой системой разложения Mars 5) относящийся к нанотехнологиям. Традиционное направление нашей работы – исследование иммунного статуса как основа иммуномодулирующего лечения ликвидаторов.

В ходе комплексного лечения широко применяются современные физиотерапевтические методы магнито- и лазеротерапии.

Использование передовых и новейших технологий при обследовании позволило провести дифференциальную диагностику различной соматической пато-

логии, определить предикторы неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, выявить наиболее значимые факторы прогрессирования цереброваскулярной патологии. Оценена распространенность хеликобактерного гастрита, выявлена высокая частота кишечных метаплазий. Применение современных технологий обследования позволило выявить наиболее ранние стадии онкопатологии, опухоли головного мозга, реактивацию туберкулезного процесса. Проведена дифференциальная диагностика между хронической обструктивной болезнью легких, хроническим бронхитом и бронхиальной астмой, что позволило скорректировать проводимую терапию. Анализ биоэлементного дисбаланса показал выраженные нарушения минерального обмена, требующие обязательной коррекции у 72,6% обследованных. Оценка состояния иммунного статуса выявила не только предрасположенность к развитию аутоиммунной патологии, но и наличие вторичной иммунной недостаточности, которая является основанием для назначения заместительной и иммуностимулирующей терапии.

Показано, что эффективность терапии хронической соматической патологии достигается только при сочетании стационарного этапа лечения направленного на подбор патогенетически обоснованной терапии и дальнейшего длительного амбулаторного этапа лечения. Полученные данные позволили обосновать программу комплексной диагностики ликвидаторов с сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными заболеваниями, хронической легочной патологией.

Разработан алгоритм диагностики предраковых состояний и ранних стадий онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Обоснованы новейшие способы диагностики злокачественных заболеваний с помощью молекулярно-генетических маркеров. Обоснована необходимость изучения иммунного и микроэлементного статуса у участников ликвидации последствий ава-

рии на Чернобыльской АЭС с соматическими заболеваниями

Накопленный опыт по диагностике и лечению соматической патологии у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС обобщен в руководстве для врачей «Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения» (2008), а также в методических рекомендациях «Опыт длительного применения тиотропиум бромида (Spiriva) у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС страдающих хронической обструктивной болезнью легких», «Пороки сердца у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС: скрининг, верификация, принципы консервативного и оперативного лечения», «Клинико-иммунологические аспекты диагностики и дифференциальной диагностики аутоиммунного панкреатита у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и современные подходы к их лечению» и в цикле лекций: «Современные медицинские технологии в диагностике и лечении соматической патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: теория и практика» (2009).

В 2010 году завершается строительство клиники №2 (клиники высоких хирургических технологий) ВЦЭРМ. Это позволит значительно увеличить объем оказания специализированной медицинской помощи ЛПА с помощью высоких медицинских технологий в рамках ортопедии и травматологии; нейрохирургии; сердечно-сосудистой хирургии, офтальмологии, ЧЛХ, ЛОР, эндокринологии и восстановительной медицины.

Библиографический список

1. Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения. / С.С. Алексанин (ред.). – СПб.: Изд-во ЭЛБИ-СПб, 2008. – 440 с.

2. Клиническая лабораторная диагностика в комплексной оценке состояния здоровья специалистов опасных профессий. / С.С. Алексанин, Н.М. Калинина (ред.). – СПб.: Политехника-сервис, 2009. – 312с.

3. Современные медицинские технологии в диагностике и лечении соматической патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: теория и практика». / С.С. Алексанин

(ред.) [Цикл лекций]. – СПб.: Политехника-сервис. – 2009 г. – 210 с.

4. Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. / А.М. Никифоров (ред.). – СПб.: ВЦЭРМ МЧС России, 2004. – 400с.

5. Рыбников, В.Ю. Медико-психологическая реабилитация населения после крупномасштабных радиационных аварий. / В.Ю. Рыбников, Т.А. Марченко [Монография]. – М.: Копи-Р, 2004. – 180с.

S. Aleksanin

LAWS OF FORMATION OF SOMATIC PATHOLOGY IN LONG-TERM PERIOD AFTER THE CHERNOBYL NPP ACCIDENT AND EXPERIENCE OF RENDERING OF ADDRESSED MEDICAL AID TO LIQUIDATORS OF THE ACCIDENT CONSEQUENCES

The results of long-term epidemiological, clinical, biochemical, cytogenetic, and immunologic studies devoted to revealing the peculiarities of forming of somatic pathology in long-term period after the radiation accidents as well as experience of rendering of the addressed medical aid to liquidators of the accident consequences are presented in the report.

Key words: *somatic pathology, liquidators of consequences of radiation accidents, radiation accident, long-term period.*

Поступила 06.04.10